



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN N° **2778**

BUENOS AIRES, **16 MAY 2012**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003513-12-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. representante en Argentina de BRISTOL-MYERS SQUIBB CO. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y rótulos para el producto VIDEX EC / DIDANOSINA, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS ENTÉRICAS, 200 mg; 250 mg; 400 mg, autorizado por el Certificado N° 40.774.

5. Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 304 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

7



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **2778**

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 186 a 220, 222 a 256 y 258 a 292, desglosando de fojas 186 a 220, y de rótulos de fojas 294 a 302, desglosando de fojas 294 a 296, para la Especialidad Medicinal denominada VIDEX EC / DIDANOSINA, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS ENTÉRICAS, 200 mg; 250 mg; 400 mg, propiedad de la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. representante en Argentina de BRISTOL-MYERS SQUIBB CO., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 40.774 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-003513-12-8

DISPOSICIÓN Nº **2778**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

2778



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.



PROYECTO DE PROSPECTO

VIDEX* EC**(didanosina)**Cápsulas con Gránulos Recubiertos
de Liberación Retardada/Cápsulas Entéricas**ADVERTENCIA: PANCREATITIS, ACIDOSIS LÁCTICA y HEPATOMEGALIA con ESTEATOSIS**

Se han observado casos de pancreatitis fatal y no fatal durante la terapia con didanosina usada como monoterapia o en regímenes de combinación tanto en pacientes sin experiencia previa o con experiencia previa al tratamiento, independientemente del grado de inmunosupresión. VIDEX EC deberá ser suspendido en los pacientes con signos clínicos y de laboratorio sugestivos de pancreatitis y discontinuado en pacientes con pancreatitis confirmada [ver *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

Han sido reportadas con el uso de los análogos de nucleósidos como monoterapia o en combinación, incluyendo didanosina y otros antirretrovirales acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales. Se ha reportado acidosis láctica fatal en mujeres embarazadas que recibieron la combinación de didanosina y estavudina con otros agentes antirretrovirales. La combinación de didanosina y estavudina debe ser usada con precaución durante el embarazo y se recomienda solamente si el beneficio potencial supera, claramente, el riesgo potencial [ver *Advertencias y Precauciones (5.2)*].

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada cápsula contiene:	x 200 mg	x 250 mg	x 400 mg
Didanosina	200 mg	250 mg	400 mg
Excipientes:			
Glicolato de almidón de sodio	8,40 mg	10,50 mg	16,80 mg
Carboximetilcelulosa sódica 12	2,10 mg	2,62 mg	4,20 mg
Dietil ftalato	6,00 mg	7,50 mg	12,00 mg
Hidróxido de sodio	c.s.	c.s.	c.s.
Copolímero del ácido metacrílico	40,18 mg	50,22 mg	80,36 mg
Talco	0,50 mg	0,62 mg	1,00 mg

Componentes de la cápsula y la tinta de impresión:

Cápsulas 200 mg: gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, FD&C Azul N° 2, goma laca (shellac), alcohol isopropílico, solución de amonio, propilenglicol, alcohol butílico, alcohol deshidratado.

*Marca Registrada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

2778



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.



Cápsulas 250 mg: gelatina, dióxido de titanio, FD&C Azul N° 2, goma laca (shellac), alcohol isopropílico, solución de amonio, alcohol butílico, alcohol deshidratado, propilenglicol.

Cápsulas 400 mg: gelatina, dióxido de titanio, goma laca (shellac), alcohol isopropílico, hidróxido de amonio, propilenglicol, alcohol n-butílico, simeticona, óxido de hierro rojo.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antirretroviral, anti VIH

Nota: Se omitieron en este prospecto/inserto algunas secciones, subsecciones y/o tablas numeradas porque no aplican para este producto.

1. INDICACIONES Y USO

VIDEX EC (didanosina), también conocida como ddI, en combinación con otros agentes antirretrovirales, está indicado en el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)-1 [ver *Estudios Clínicos (14)*].

2. POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

VIDEX EC debe ser administrado con el estómago vacío. VIDEX EC Cápsulas con Gránulos Recubiertos de Liberación Retardada/Cápsulas Entéricas deben ser tragadas intactas.

2.1 Posología recomendada (pacientes adultos y pediátricos)

La dosis diaria total recomendada está basada en el peso corporal y se administra en una cápsula una vez al día, según lo detallado en la Tabla 1.

La dosis diaria total recomendada que se administra una vez al día a los pacientes pediátricos que pesan al menos 20 kg y capaces de tragar cápsulas está basada en el peso corporal (kg), consistente con las pautas posológicas recomendadas para adultos (ver la Tabla 1).

Tabla 1: Dosis Recomendada (Pacientes Adultos y Pediátricos)

Peso Corporal	Dosificación
Entre 20 kg y menos de 25 kg	200 mg una vez al día
Entre 25 kg y menos de 60 kg	250 mg una vez al día
Por lo menos con 60 kg	400 mg una vez al día

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



2.2 Alteración de la Función Renal

Las recomendaciones de dosis para VIDEX EC y VIDEX Polvo Pediátrico para Solución Oral son diferentes para los pacientes con alteración de la función renal.

Pacientes Adultos

En pacientes adultos con alteración de la función renal, la dosis de VIDEX EC debiera ser ajustada para compensar por la tasa más lenta de eliminación. Las dosis y los intervalos de dosificación recomendados de VIDEX EC en pacientes adultos con insuficiencia renal son presentados en la Tabla 2.

Tabla 2: Dosificación Recomendada en Pacientes con Alteración de la Función Renal por Peso Corporal ^a		
Depuración de Creatinina (mL/min)	Dosificación	
	por lo menos con 60 kg	con menos de 60 kg
≥60	400 mg una vez al día	250 mg una vez al día
30-59	200 mg una vez al día	125 mg una vez al día
10-29	125 mg una vez al día	125 mg una vez al día
<10	125 mg una vez al día	^b

^a Basado en estudios usando una solución con solución amortiguadora de didanosina.

^b No adecuado para el uso en pacientes con menos de 60 kg con CL_{cr} con menos de 10 mL/min. Debe usarse una formulación alterna de didanosina.

Pacientes Pediátricos

La excreción urinaria es también una mayor vía de eliminación de la didanosina en los pacientes pediátricos; por lo tanto, el clearance de didanosina puede verse alterado en los pacientes pediátricos con alteración de la función renal. Si bien no existen datos suficientes para recomendar un ajuste específico de la dosis de VIDEX EC en esta población de pacientes, debe considerarse una reducción de la dosis (ver la Tabla 2).

Pacientes que requieren Diálisis Peritoneal Ambulatoria Continua (DPAC) o Hemodiálisis

Para los pacientes que requieren DPAC o hemodiálisis, siga las recomendaciones de dosificación para los pacientes con depuración de creatinina menor que 10 mL/min, mostradas en la Tabla 2. No es necesario administrar una dosis suplementaria de didanosina después de la hemodiálisis.

2.3 Ajuste de Dosis

Terapia Concomitante con Tenofovir Disoproxil Fumarato

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

2778



En los pacientes que también están tomando tenofovir disoproxil fumarato, se recomienda una reducción de dosis de VIDEX EC a 250 mg (adultos con un peso de por lo menos 60 kg con depuración de creatinina de por lo menos 60 mL/min) ó 200 mg (adultos con un peso menos que 60 kg con depuración de creatinina de por lo menos 60 mL/min) una vez al día, tomado conjuntamente con tenofovir y una comida ligera (400 kcalorías o menos y 20% de grasa o menos), o en estado de ayuno. No se ha establecido la dosis apropiada de VIDEX EC administrado conjuntamente con tenofovir disoproxil fumarato en pacientes con depuración de creatinina de menos que 60 mL/min. [ver *Interacciones Medicamentosas (7) y Farmacología Clínica (12.3)*].

Alteración de la Función Hepática

No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con alteración de la función hepática [ver *Advertencias y Precauciones (5.3) y Farmacología Clínica (12.3)*].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

VIDEX EC (didanosina) Cápsulas con Gránulos Recubiertos de Liberación Retardada/ Cápsulas Entéricas son cápsulas blancas, opacas, como están descritas más abajo:

- Cápsula de 200 mg impresa con BMS 200 mg 6672 en Verde
- Cápsula de 250 mg impresa con BMS 250 mg 6673 en Azul
- Cápsula de 400 mg impresa con BMS 400 mg 6674 en Rojo

4 CONTRAINDICACIONES

VIDEX EC está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa previamente demostrada a cualquiera de los componentes de la formulación.

Estas recomendaciones se basan en estudios de interacción medicamentosa o en toxicidades clínicas observadas.

4.1 Alopurinol

La administración concomitante de didanosina y alopurinol está contraindicada debido a que se aumentan las exposiciones sistémicas de didanosina, lo que podría aumentar la toxicidad asociada con la didanosina [ver *Farmacología Clínica (12.3)*].

4.2 Ribavirina

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



2778
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.



La administración concomitante de didanosina y ribavirina está contraindicada debido a que aumentan las exposiciones del metabolito activo de la didanosina (dideoxiadenosina 5'-trifosfato). Han sido reportados en pacientes tratados conjuntamente con didanosina y ribavirina insuficiencia hepática fatal, así como neuropatía periférica, pancreatitis e hiperlactatemia sintomática/acidosis láctica.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

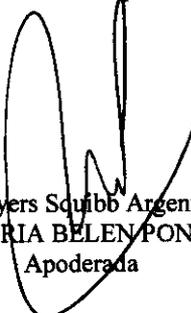
5.1 Pancreatitis

Se han observado pancreatitis fatal y no fatal durante la terapia con didanosina usada en monoterapia o en regímenes de combinación tanto en pacientes sin experiencia con el tratamiento o con experiencia con el tratamiento, independientemente del grado de inmunosupresión. VIDEX EC deberá ser rápidamente suspendido en pacientes con signos o síntomas de pancreatitis y descontinuado en pacientes con pancreatitis confirmada. Los pacientes tratados con VIDEX EC en combinación con estavudina pueden estar en riesgo de pancreatitis.

Cuando se requiere tratamiento con medicamentos para mantener al paciente con vida que pueden causar toxicidad pancreática, se recomienda la suspensión de la terapia con VIDEX EC (didanosina). En los pacientes con factores de riesgo para pancreatitis, VIDEX EC debiera ser usado con extrema precaución y solamente si está claramente indicado. Los pacientes con infección avanzada por VIH-1, especialmente los ancianos, tienen un riesgo aumentado de pancreatitis y debieran ser controlados muy de cerca. Los pacientes con deterioro de la función renal pueden presentar mayor riesgo de padecer pancreatitis si son tratados sin ajuste de dosis. La frecuencia de la pancreatitis está relacionada con la dosis. [*Ver Reacciones Adversas (6).*]

5.2 Acidosis Láctica/Hepatomegalia Severa con Esteatosis

Se han reportado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales con el uso de análogos de nucleósidos solos o en combinación, incluyendo didanosina y otros antirretrovirales. La mayoría de estos casos se produjo en mujeres. La obesidad y la exposición prolongada a los nucleósidos pueden ser factores de riesgo. Se ha reportado acidosis láctica fatal en mujeres embarazadas que recibieron la combinación de didanosina y estavudina con otros agentes antirretrovirales. La combinación de didanosina y estavudina debe ser usada con precaución durante el embarazo y se recomienda solamente si el beneficio potencial supera claramente, el riesgo potencial [*ver Uso en Poblaciones Específicas (8.1)*]. Debe tomarse especial precaución cuando se administra VIDEX EC a cualquier paciente con factores de riesgo conocidos para la enfermedad hepática; sin embargo, también se han reportado casos en pacientes sin factores de riesgo conocidos. El tratamiento con VIDEX EC debiera ser suspendido en cualquier paciente que presente signos o síntomas clínicos


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



277 8
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.



con o sin hallazgos de laboratorios consistentes en hiperlactatemia sintomática, láctica o de hepatotoxicidad pronunciada (la cual puede incluir hepatomegalia y esteatosis aún en ausencia de un nivel elevado de las transaminasas).

5.3 Toxicidad Hepática

La seguridad y la eficacia de VIDEX EC no han sido establecidas en pacientes infectados con VIH con una significativa enfermedad hepática de base. Durante la terapia antirretroviral de combinación, los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen un aumento en la frecuencia de anomalías de la función hepática, incluyendo eventos adversos hepáticos severos y potencialmente fatales, y deben ser controlados de acuerdo a la práctica habitual. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en tales pacientes, debe considerarse la interrupción o la discontinuación del tratamiento.

La hepatotoxicidad y la insuficiencia hepática resultantes en la muerte fueron informadas durante la vigilancia post-comercialización en pacientes infectados con VIH tratados con hidroxiurea y otros agentes antirretrovirales. Eventos hepáticos fatales fueron reportados más a menudo en pacientes tratados con la combinación de hidroxiurea, didanosina y estavudina. Esta combinación debe ser evitada. [Ver Reacciones Adversas (6).]

5.4 Hipertensión Portal No Cirrótica

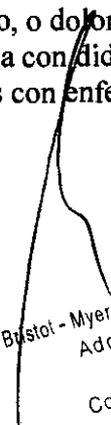
Se han registrado casos de hipertensión portal no cirrótica en la etapa postcomercialización, entre los que se incluyen casos que condujeron a trasplante hepático o a la muerte. Se han confirmado casos de hipertensión portal no cirrótica asociada a la administración de didanosina, mediante biopsia hepática en pacientes sin evidencia de hepatitis viral. La aparición de los signos y síntomas osciló entre meses y años tras iniciar el tratamiento con didanosina. Las características comunes que se presentaron fueron aumento de las enzimas hepáticas, várices esofágicas, hematemesis, ascitis y esplenomegalia.

Se debe monitorear a los pacientes que reciben VIDEX EC a fin de detectar de manera temprana signos de hipertensión portal (por ejemplo, trombocitopenia y esplenomegalia) durante las visitas médicas de rutina. Se deben considerar análisis de laboratorio adecuados que incluyan las enzimas hepáticas, la bilirrubina sérica, la albúmina, el recuento sanguíneo completo y el índice normalizado internacional (INR) y la ultrasonografía. Se debe discontinuar la administración de VIDEX EC en pacientes con indicios de hipertensión portal no cirrótica.

5.5 Neuropatía Periférica

La neuropatía periférica, manifestada por adormecimiento, hormigueo, o dolor en las manos o en los pies, ha sido reportada en pacientes que reciben terapia con didanosina. La neuropatía periférica ha ocurrido más frecuentemente en pacientes con enfermedad


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

avanzada por VIH, en pacientes con antecedentes de neuropatía, o en pacientes tratados con terapia con medicamentos neurotóxicos, incluyendo estavudina. Se debe considerar la suspensión de VIDEX EC en los pacientes que desarrollen neuropatía periférica. [Ver *Reacciones Adversas (6)*.]

5.6 Cambios Retinianos y Neuritis Óptica

Cambios retinianos y neuritis óptica han sido reportados en pacientes que estaban tomando la didanosina. Exámenes periódicos de la retina debieran ser considerados para pacientes que reciben VIDEX EC [ver *Reacciones Adversas (6)*].

5.7 Síndrome de Reconstitución Inmune

El síndrome de reconstitución inmune ha sido reportado en pacientes tratados con la terapia de combinación antirretroviral, incluyendo VIDEX EC. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmune responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (tales como la infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jiroveci* [PCP], o tuberculosis), las cuales pueden requerir evaluación y tratamiento adicionales.

También se ha informado acerca de la aparición de enfermedades autoinmunes (tales como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barré) en el contexto de la reconstitución inmunológica; sin embargo, el tiempo hasta el inicio es más variable, y dichas enfermedades se pueden producir varios meses después de iniciado el tratamiento.

5.8 Redistribución de la Grasa Corporal

Redistribución/acumulación de la grasa corporal, incluyendo la obesidad central, crecimiento del tejido graso dorsocervical (joroba de búfalo), adelgazamiento periférico, adelgazamiento facial, aumento de tamaño de las mamas, y la "apariencia cushingoide" han sido observados en pacientes que reciben terapia antirretroviral. El mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos no se conocen actualmente. No se ha establecido una relación causal.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan en mayor detalle en otras secciones:

- Pancreatitis [ver el *Recuadro de Advertencia, Advertencias y Precauciones (5.1)*]
- Acidosis Láctica y Hepatomegalia Severa con Esteatosis [ver el *Recuadro de Advertencia, Advertencias y Precauciones (5.2)*]
- Toxicidad Hepática [ver *Advertencias y Precauciones (5.3)*]

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



- Hipertensión Portal No Cirrótica [ver Advertencias y Precauciones (5.4)]
- Neuropatía Periférica [ver Advertencias y Precauciones (5.5)]
- Cambios Retinianos y Neuritis Óptica [ver Advertencias y Precauciones (5.6)]

6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo de acuerdo a una gran variedad de condiciones, los índices de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos con una droga no pueden compararse directamente con los índices observados en los ensayos clínicos con otra droga, y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

Pacientes Adultos

El estudio AI454-152 fue un estudio abierto, randomizados, de 48 semanas de duración que realizó la comparación entre VIDEX EC (400 mg una vez al día) más estavudina (40 mg dos veces al día) más nelfinavir (750 mg tres veces al día) y comprimidos combinados de zidovudina (300 mg) y lamivudina (150 mg) dos veces al día más nelfinavir (750 mg tres veces al día) en 511 pacientes que no habían recibido tratamiento previo. En la Tabla 3 se presentan las reacciones adversas clínicas seleccionadas que ocurrieron en combinación con otros agentes antirretrovirales.

Reacciones Adversas	Porcentaje de Pacientes ^{b,c}	
	VIDEX EC + estavudina + nelfinavir n = 258	zidovudina/lamivudina ^d + nelfinavir n = 253
Diarrea	57	58
Síntomas Neurológicos Periféricos/Neuropatía	25	11
Náusea	24	36
Cefalea	22	17
Erupción	14	12
Vómitos	14	19
Pancreatitis (ver más adelante)	menos de 1	*

^a La duración media del tratamiento fue 62 semanas en el grupo con VIDEX EC + estavudina + nelfinavir y 61 semanas en el grupo con zidovudina/lamivudina + nelfinavir.

^b Porcentajes basados en los pacientes tratados.

^c Las incidencias informadas incluyeron todos los grados de gravedad y todas las reacciones, independientemente de la causalidad.

^d Tableta combinada de zidovudina/lamivudina.

* Este evento no fue observado en esta rama del estudio.

En estudios clínicos usando una formulación de didanosina con solución amortiguadora se observó pancreatitis que resultó en muerte, en un paciente que recibió didanosina más estavudina más nelfinavir, en un paciente que recibió didanosina más estavudina más indinavir, y en 2 de 68 pacientes que recibieron didanosina más estavudina más indinavir

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
 Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 Adolfo M. Marquez
 Farmacéutico
 Co-Director Técnico



más hidroxiurea. En un programa de acceso temprano, la pancreatitis que resultó en muerte fue observada en un paciente que recibió VIDEX EC más estavudina más hidroxiurea más ritonavir más indinavir más efavirenz [ver Advertencias y Precauciones (5)].

La frecuencia de pancreatitis está relacionada con la dosis. En estudios de Fase 3 usando unas formulaciones de didanosina con solución amortiguadora, la incidencia estaba en un rango de 1% a 10% con dosis mayores que las usualmente recomendadas y de 1% a 7% con la dosis recomendada.

Anormalidades de laboratorio seleccionadas que ocurrieron durante un estudio de VIDEX EC en combinación con otros agentes antirretrovirales son mostradas en la Tabla 4.

Tabla 4: Anormalidades de Laboratorio Seleccionadas, Estudio AI454-152^a

Parámetro	Porcentaje de Pacientes ^b			
	VIDEX EC + estavudina + nelfinavir n = 258		zidovudina/lamivudina ^c + nelfinavir n = 253	
	Grados 3-4 ^d	Todos los grados	Grados 3-4 ^d	Todos los grados
SGOT (AST)	5	46	5	19
SGPT (ALT)	6	44	5	22
Lipasa	5	23	2	13
Bilirrubina	menos de 1	9	menos de 1	3

^a La mediana de la duración del tratamiento fue 62 semanas en el grupo con VIDEX EC + estavudina + nelfinavir y 61 semanas en el grupo con zidovudina/lamivudina + nelfinavir.

^b Porcentajes basados en los pacientes tratados.

^c Tableta combinada de zidovudina/lamivudina.

^d Mayor que 5 x LSN para SGOT y SGPT, por lo menos 2,1 x LSN para la lipasa, y por lo menos 2,6 x LSN para la bilirrubina (LSN = límite superior de lo normal).

Pacientes Pediátricos

En los ensayos clínicos, 743 pacientes pediátricos de entre 2 semanas y 18 años de edad recibieron tratamiento con didanosina. Las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio que se produjeron en estos pacientes generalmente coincidieron con el perfil de seguridad de la didanosina en los pacientes adultos.

En los estudios pediátricos de fase 1, se produjo pancreatitis en 2 de 60 pacientes (3%) tratados con dosis iniciales por debajo de los 300 mg/m²/día, y en 5 de 38 pacientes (13%) tratados con dosis más altas. En el estudio ACTG 152, no se produjo pancreatitis en ninguno de los 281 pacientes pediátricos tratados con didanosina 120 mg/m² cada 12 horas y ocurrió pancreatitis en menos del 1% de los 274 pacientes pediátricos que recibieron didanosina 90 mg/m² cada 12 horas en combinación con zidovudina [ver Estudios Clínicos (14)].



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

En los pacientes pediátricos se informaron cambios en la retina y neuritis óptica.

6.2 Experiencia Postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso después de la aprobación de didanosina. Debido a que ellos son reportados voluntariamente por una población de tamaño desconocido, no pueden hacerse estimados de la frecuencia. Se han optado por incluir estas reacciones debido a su seriedad, la frecuencia de los informes reportados, la relación causal con didanosina, o una combinación de esos factores.

Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático - anemia, leucopenia y trombocitopenia.

Cuerpo como un todo - dolor abdominal, alopecia, reacciones anafilactoides, astenia, escalofríos/ fiebre, dolor y redistribución/acumulación de la grasa corporal [ver *Advertencias y Precauciones (5.8)*].

Trastornos Digestivos - anorexia, dispepsia y flatulencia.

Trastornos de Glándulas Exocrinas - pancreatitis (incluyendo casos fatales) [ver *Advertencias y Precauciones (5.1)*], sialoadenitis, agrandamiento de las glándulas parótidas, sequedad bucal y sequedad ocular.

Trastornos Hepatobiliares - hiperlactatemia sintomática/acidosis láctica y esteatosis hepática [ver *Advertencias y Precauciones (5.2)*]; hipertensión portal no cirrótica [ver *Advertencias y Precauciones (5.4)*]; hepatitis e insuficiencia hepática.

Trastornos Metabólicos - diabetes mellitus, nivel elevado de la fosfatasa alcalina sérica, nivel elevado de la amilasa sérica, nivel elevado de la gamma-glutamil transferasa sérica, nivel elevado de ácido úrico sérico, hipoglucemia e hiperglucemia.

Trastornos Musculoesqueléticos - mialgia (con o sin aumentos en la fosfoquinasa de creatina), rabdomiolisis incluyendo insuficiencia renal aguda y hemodiálisis, artralgia y miopatía.

Trastornos Oftalmológicos - despigmentación retiniana y neuritis óptica [ver *Advertencias y Precauciones (5.6)*].

Uso con Estavudina y Regímenes Basados en Hidroxiurea

Cuando la didanosina es usada en combinación con otros agentes de toxicidad similar, la incidencia de toxicidad puede ser mayor que cuando la didanosina es usada como monoterapia. Así, los pacientes tratados con VIDEX EC en combinación con estavudina, con o sin hidroxiurea, pueden tener un mayor riesgo de padecer pancreatitis y hepatotoxicidad, las cuales pueden ser fatales, y de neuropatía periférica severa [ver *Advertencias y Precauciones (5)*]. Debe evitarse la combinación de VIDEX EC e hidroxiurea, con o sin estavudina.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



7.1 Interacciones Medicamentosas Establecidas

Las recomendaciones clínicas basadas en los resultados de estudios de interacción de fármacos son presentadas en la Tabla 5. Resultados Farmacocinéticos de estudios de interacción de fármacos son mostradas en Tablas 9-12 [ver *Contraindicaciones (4.1 y 4.2)*, *Farmacología Clínica (12.3)*].

Tabla 5: Interacciones Medicamentosas Establecidas Basadas en Estudios con VIDEX EC o Estudios con Formulaciones de Didanosina con Solución Amortiguadora y que se Espera que Ocurran con VIDEX EC		
Fármaco	Efecto	Comentario Clínico
ganciclovir	↑concentración de didanosina	Si no hay una alternativa adecuada al ganciclovir, se debe utilizar con precaución en combinación con VIDEX EC. Monitorear para detectar toxicidad asociada con didanosina.
metadona	↓concentración de didanosina	Si la administración concomitante de metadona y didanosina es necesaria, la formulación recomendada de didanosina es VIDEX EC. Se debe monitorear atentamente a los pacientes para detectar una respuesta clínica adecuada cuando se administre VIDEX EC concomitantemente con metadona, incluido el monitoreo de cambios en la carga viral del ARN del VIH. No administrar metadona en forma concomitante con VIDEX polvo pediátrico debido a disminuciones significativas en las concentraciones de didanosina.
nelfinavir	Sin interacción 1 hora después de didanosina	Administrar nelfinavir 1 hora después de VIDEX EC.
tenofovir disoproxil fumarato	↑concentración de didanosina	Se recomienda una reducción de dosis de VIDEX EC hasta la siguiente dosis una vez al día, tomados conjuntamente con tenofovir disoproxil fumarato y una comida ligera (400 kcalorías o menos y 20% de grasa o menos), o en estado de ayuno. ^a <ul style="list-style-type: none"> • 250 mg (adultos con un peso de por lo menos 60 kg, con depuración de creatinina de por lo menos 60 mL/min) • 200 mg (adultos con un peso de menos que 60 kg con depuración de creatinina de por lo menos 60 mL/min) Los pacientes deben ser controlados por la toxicidad asociada a la didanosina y la respuesta clínica.
↑ indica aumento. ↓ indica disminución. ^a La coadministración de la didanosina junto con los alimentos reduce las concentraciones de didanosina. Por lo tanto, si bien no fue estudiada, es posible que la coadministración junto con alimentos pesados reduzca aún más las concentraciones de didanosina.		

La exposición a la didanosina aumenta cuando es coadministrada con tenofovir disoproxil fumarato [Tabla 5 y ver *Farmacocinéticos Clínicos (12.3, Tablas 9 y 10)*]. El aumento de la exposición puede causar o empeorar la toxicidad clínica relacionada con la didanosina, incluyendo pancreatitis, hiperlactatemia sintomática/ acidosis láctica, y neuropatía periférica. La administración simultánea de tenofovir disoproxil fumarato con VIDEX EC se debe realizar con precaución, y los pacientes deben ser controlados cuidadosamente por la toxicidad relacionada a la didanosina y la respuesta clínica. Se

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



27778



debe suspender el VIDEX EC si se desarrollan signos o síntomas de pancreatitis, hiperlactatemia sintomática, o acidosis láctica [ver *Posología/Dosis y Administración (2.3), Advertencias y Precauciones (5)*]. Se observó supresión de los recuentos de linfocitos CD4 en los pacientes tratados con tenofovir disoproxil fumarato junto con didanosina en dosis de 400 mg diarios.

7.2 Interacciones Medicamentosas Esperadas

Interacciones Medicamentosas Esperadas con VIDEX EC son presentadas en la Tabla 6.

Tabla 6: Interacciones Medicamentosas Esperadas con VIDEX EC		
Fármaco o Clase de Fármaco	Efecto	Comentario Clínico
Fármacos que pueden causar toxicidad pancreática	↑ riesgo de pancreatitis	Use solamente con precaución extrema. ^a
Fármacos neurotóxicos	↑ riesgo de neuropatía	Use con precaución. ^b
† indica aumento. ^a Solamente si no hay otros fármacos disponibles y si está claramente indicado. Si se requiere el tratamiento con fármacos para mantener al paciente con vida que causan toxicidad pancreática, se recomienda la suspensión de VIDEX EC [ver <i>Advertencias y Precauciones (5.1)</i>] ^b [Ver <i>Advertencias y Precauciones (5.6)</i>].		

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Categoría B de Embarazo

Se han realizado estudios de reproducción en ratas y conejos en dosis hasta 12 y 14,2 veces la exposición estimada en humanos (basados en los niveles plasmáticos), respectivamente, y no han revelado evidencia de alteración de la fertilidad o daño al feto debido a la didanosina. A aproximadamente 12 veces la exposición estimada en humanos, la didanosina fue ligeramente tóxica en las ratas hembra y sus crías durante la lactancia media y tardía. Estas ratas mostraron una reducción en la ingesta de alimento y ganancia de peso corporal pero el desarrollo físico y funcional de las crías no fue alterado y no hubo mayores cambios en la generación F2. Un estudio en ratas demostró que la didanosina y/o sus metabolitos son transferidos al feto a través de la placenta. Los estudios sobre la reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos.

No hay estudios adecuados y bien controlados de didanosina en mujeres embarazadas. La didanosina debe ser usada durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
A poderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



2778
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.



Se ha reportado acidosis láctica fatal en mujeres embarazadas que recibieron la combinación de didanosina y estavudina con otros agentes antirretrovirales. No está claro si el embarazo aumenta el riesgo del síndrome de acidosis láctica/esteatosis hepática reportado en mujeres no embarazadas que reciben análogos de nucleósidos [ver *Advertencias y Precauciones (5.2)*]. **La combinación de didanosina y estavudina debe ser usada con precaución durante el embarazo y se recomienda solamente si el beneficio potencial supera, claramente, el riesgo potencial.** Los profesionales de la salud que atienden mujeres embarazadas infectadas con VIH que reciben didanosina, deben permanecer en alerta para un diagnóstico temprano del síndrome de acidosis láctica/esteatosis hepática.

8.3 Lactancia

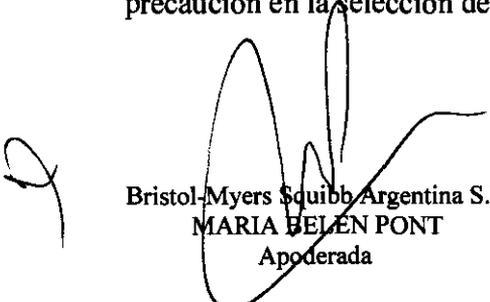
Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos aconseja a las mujeres infectadas por VIH no amamantar a sus infantes para evitar el riesgo de la transmisión postnatal de VIH. Un estudio en ratas demostró que después de la administración oral, la didanosina y/o sus metabolitos fueron excretados en la leche de las ratas lactantes. No se conoce si la didanosina es excretada en la leche humana. Debido al riesgo de la transmisión del VIH y las potenciales reacciones adversas serias en lactantes, **se debe instruir a las madres para que no amamenten si están recibiendo didanosina.**

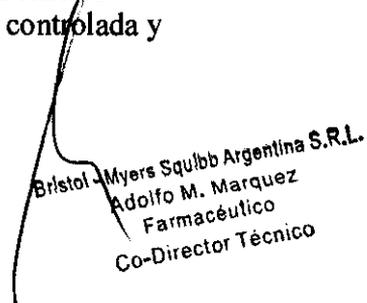
8.4 Uso Pediátrico

El uso de didanosina en pacientes pediátricos a partir de las 2 semanas de edad hasta la adolescencia está respaldado por la evidencia obtenida en estudios con didanosina, adecuados y bien controlados, en pacientes adultos y pediátricos [ver *Posología/Dosis y Administración (2)*, *Reacciones Adversas (6.1)*, *Farmacología Clínica (12.3)*, y *Estudios Clínicos (14)*]. Los estudios farmacocinéticos adicionales en pacientes pediátricos respaldan el uso de VIDEX EC en pacientes pediátricos que pesan al menos 20 kg.

8.5 Uso Geriátrico

En un Programa de Acceso Expandido usando una formulación de didanosina con solución amortiguadora para el tratamiento de la infección avanzada por VIH, los pacientes con 65 años de edad o más presentaron una frecuencia mayor de pancreatitis (10%) que los pacientes jóvenes (5%) [ver *Advertencias y Precauciones (5.1)*]. Estudios clínicos de didanosina, incluyendo aquellos para VIDEX EC, no incluyeron suficiente número de individuos de 65 años o más para determinar si ellos responden en forma diferente a los individuos más jóvenes. Se sabe que la didanosina es sustancialmente excretada por los riñones, y el riesgo de reacciones tóxicas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con alteración de la función renal. Debido a que los pacientes ancianos tienen mayor probabilidad de deterioro de la función renal, debe tenerse precaución en la selección de la dosis. Además, la función renal debe ser controlada y


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

277,8



deben hacerse ajustes de dosis de acuerdo con ello [ver *Posología/Dosis y Administración* (2.2)].

8.6 Deterioro de la Función Renal

Los pacientes con deterioro de la función renal (depuración de creatinina de menos de 60 mL/min) pueden estar en mayor riesgo de toxicidad por didanosina debido a una disminución en la depuración del fármaco [ver *Farmacología Clínica* (12.3)]. Se recomienda una reducción de la dosis en estos pacientes [ver *Posología/Dosis y Administración* (2)].

10 SOBREDOSIS

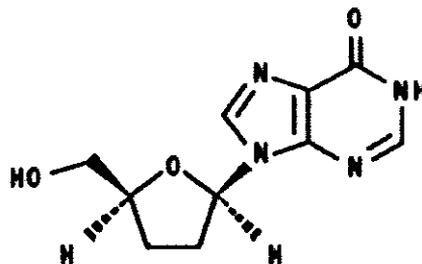
No hay antídoto conocido para la sobredosis con didanosina. En estudios de Fase I, en los cuales formulaciones de didanosina con solución amortiguadora fueron inicialmente administradas en dosis diez veces mayores a la dosis actualmente recomendada, los efectos tóxicos incluyeron: pancreatitis, neuropatía periférica, diarrea, hiperuricemia y disfunción hepática. La didanosina no es dializable por diálisis peritoneal, aunque hay cierta depuración por hemodiálisis [ver *Farmacología Clínica* (12.3)].

Válido para Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

11 DESCRIPCIÓN

VIDEX EC es la marca comercial para didanosina, un análogo sintético de un nucleósido de purina activo contra el VIH-1. VIDEX EC Cápsulas con Gránulos Recubiertos de Liberación Retardada/Cápsulas Entéricas, que contienen gránulos con cubierta entérica.

El nombre químico para la didanosina es 2',3'-dideoxiinosina. La fórmula estructural es:



La didanosina es un polvo blanco cristalino cuya fórmula molecular es $C_{10}H_{12}N_4O_3$ y un peso molecular de 236,2. La solubilidad acuosa de la didanosina a 25° C y a un pH de aproximadamente 6, es 27,3 mg/mL. La didanosina es inestable en soluciones ácidas.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Aboderada

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



Por ejemplo, a pH menos que 3 y a 37° C, 10% de la didanosina se descompone a hipoxantina en menos de 2 minutos. En VIDEX EC, se usa una cubierta entérica para proteger la didanosina de la degradación por el ácido del estómago.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

La didanosina es un agente antiviral [ver *Farmacología Clínica* (12.4)].

12.3 Farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos de la didanosina en pacientes adultos y pediátricos infectados con VIH son resumidos en la Tabla 7, de acuerdo a los rangos de peso que corresponden a las dosis recomendadas (Tabla 1). La didanosina es rápidamente absorbida, observándose las concentraciones plasmáticas máxima generalmente de 0,25 a 1,50 horas después de la dosificación oral con una formulación con solución amortiguadora. Los aumentos en las concentraciones plasmáticas de la didanosina fueron proporcionales a la dosis en el rango de 50-400 mg. En adultos, la biodisponibilidad oral media (\pm desviación estándar) después de una sola dosis de una formulación con solución amortiguadora es 42% (\pm 12%). Después de la administración oral, la recuperación en orina de didanosina es de aproximadamente el 18% (\pm 8) de la dosis. La proporción LCR-plasma después de la administración i.v. es del 21% (\pm 0,03). Los parámetros farmacocinéticos en estado estable no difirieron significativamente de los valores obtenidos después de una dosis única. La unión de la didanosina a las proteínas plasmáticas *in vitro* fue baja (menos de 5%). Basado en los datos de los estudios *in vitro* y en animales, se presume que el metabolismo de la didanosina en el hombre ocurre a través de las mismas vías responsables de la eliminación de las purinas endógenas.

Tabla 7: Parámetros Farmacocinéticos de la Didanosina en Pacientes Infectados con VIH

Parámetro ^a	Pediátricos		Adultos	
	20 kg a menos de 25 kg (n=10)	25 kg a menos de 60 kg (n=17)	Por lo menos 60 kg (n=7)	Por lo menos 60 kg (n=44)
Depuración aparente (L/h)	89,5 \pm 21,6	116,2 \pm 38,6	196,0 \pm 55,8	174,5 \pm 69,7
Volumen aparente de distribución (L)	98,1 \pm 30,2	154,7 \pm 55,0	363 \pm 137,7	308,3 \pm 164,3
Vida media de eliminación (h)	0,75 \pm 0,13	0,92 \pm 0,09	1,26 \pm 0,19	1,19 \pm 0,21
ABC en Estado Estable (mg•h/L)	2,38 \pm 0,66	2,36 \pm 0,70	2,25 \pm 0,89	2,65 \pm 1,07

^a Los parámetros farmacocinéticos (media \pm desviación estándar) de la didanosina se determinaron por medio de un modelo de farmacocinética poblacional en estudios clínicos combinados.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



2778
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.



Comparación de las Formulaciones de Didanosina

En VIDEX EC, el ingrediente activo, la didanosina, está protegida contra la degradación por el ácido del estómago mediante el uso de una cubierta entérica sobre los gránulos de la cápsula. La cubierta entérica se disuelve cuando los gránulos pasan al intestino delgado, el sitio de absorción del fármaco. Con las formulaciones de didanosina con solución amortiguadora, la administración con antiácidos provee protección de la degradación por el ácido del estómago.

En voluntarios sanos, así como también en sujetos infectados con VIH-1, el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (ABC) es equivalente para la didanosina administrada como las formulaciones VIDEX EC en relación a una formulación de tableta con solución amortiguadora. La concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de didanosina, administrada como VIDEX EC, se reduce aproximadamente 40% en relación con las tabletas con solución amortiguadora de didanosina. El tiempo para la concentración máxima ($T_{m\acute{a}x}$) aumenta desde aproximadamente 0,67 horas para las tabletas de didanosina con solución amortiguadora a 2,0 horas para VIDEX EC.

Efecto de los Alimentos

La $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC se redujeron en alrededor del 46% y 19%, respectivamente, en comparación con la administración en ayunas [ver *Posología/Dosis y Administración* (2)]. VIDEX EC debe ser tomado con el estómago vacío.

Poblaciones Especiales

Insuficiencia Renal: Los datos de dos estudios utilizando una formulación de didanosina con solución amortiguadora indicaron que la depuración oral aparente de la didanosina disminuyó y la vida media de eliminación terminal aumentó según disminuía la depuración de creatinina (ver la Tabla 8). Después de la administración oral, la didanosina no fue detectable en el fluido de diálisis peritoneal (n=6); la recuperación en el hemodializado (n=5) estaba en un rango de 0,6% a 7,4% de la dosis en un rango de un período de diálisis de 3-4 horas. La biodisponibilidad absoluta de la didanosina no fue afectada en pacientes que requerían diálisis [ver *Posología/Dosis y Administración* (2.2)].

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



Tabla 8: Parámetros Farmacocinéticos Medios ± DS de la Didanosina Después de una Dosis Oral Única de una Formulación con Solución Amortiguadora

Parámetro	Depuración de Creatinina (mL/min)				Pacientes en Diálisis n=11
	por lo menos 90 n=12	60-90 n=6	30-59 n=6	10-29 n=3	
CL _{cr} (mL/min)	112 ± 22	68 ± 8	46 ± 8	13 ± 5	ND
CL/F (mL/min)	2164 ± 638	1566 ± 833	1023 ± 378	628 ± 104	543 ± 174
CL _R (mL/min)	458 ± 164	247 ± 153	100 ± 44	20 ± 8	menos que 10
T _{1/2} (h)	1,42 ± 0,33	1,59 ± 0,13	1,75 ± 0,43	2,0 ± 0,3	4,1 ± 1,2

ND = no determinado debido a anuria.
 CL_{cr} = depuración de creatinina.
 CL/F = depuración oral aparente.
 CL_R = depuración renal.

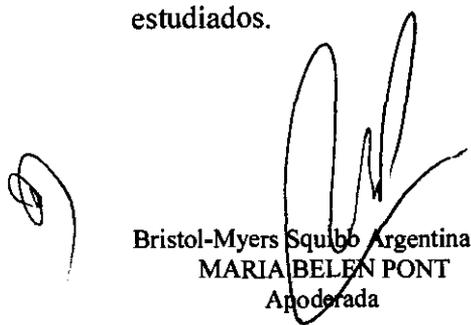
Deterioro de la Función Hepática: Se estudió la farmacocinética de la didanosina en 12 sujetos sin infección por el VIH con deterioro de la función hepática moderada (n=8) o grave (n=4) (Clase B o C de Child-Pugh). Los valores medios del ABC y la C_{máx} después de la administración de una dosis única de 400 mg de didanosina fue aproximadamente 13% y 19% más alta, respectivamente, en los pacientes con deterioro de la función hepática en comparación con los sujetos sanos. No se requiere un ajuste de la dosis dado que se observaron un rango similar y valores de distribución del ABC y la C_{máx} en los individuos con deterioro de la función renal y los individuos sanos del grupo control. [Ver Posología/Dosis y Administración (2.3).]

Pacientes Pediátricos: Se evaluó la farmacocinética de la didanosina en pacientes pediátricos expuestos al VIH e infectados por el VIH desde el nacimiento hasta la adultez.

Se realizó un análisis de farmacocinética poblacional con datos acumulados sobre la concentración plasmática de didanosina obtenidos de 9 ensayos clínicos con 106 pacientes pediátricos (neonatos hasta 18 años de edad) y 45 pacientes adultos (mayores de 18 años de edad). Los resultados indicaron que el peso corporal es el principal factor asociado con el clearance oral. En base a los datos analizados, el cronograma de dosificación (una vez al día en comparación con dos veces al día) y la formulación (polvo para solución oral, comprimidos y cápsula de liberación retardada) no tuvieron un efecto sobre el clearance oral. Es posible lograr una exposición a la didanosina similar en los pacientes pediátricos a la lograda con las dosis recomendadas para adultos en base a un esquema de dosificación basado en el peso [ver Posología/Dosis y Administración (2)].

Pacientes Geriátricos: La farmacocinética de la didanosina no ha sido estudiada en pacientes de más de 65 años de edad [ver Uso en Poblaciones Específicas (8.5)].

Género: Los efectos del género sobre la farmacocinética de la didanosina no han sido estudiados.


 Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 MARIA BELEN PONT
 Apoderada

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
 Adolfo M. Marquez
 Farmacéutico
 Co-Director Técnico



Interacciones Medicamentosas

Las Tablas 9 y 10 resumen los efectos sobre el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ con un intervalo de confianza (IC) del 90% cuando est disponible, después de la coadministración de VIDEX EC con una variedad de fármacos. Para las recomendaciones clínicas basadas en estudios de interacción medicamentosa para los fármacos en destacados en negrita, ver *Posología/Dosis y Administración (2.3)* y *Interacciones Medicamentosas (7.1)*.

Tabla 9: Resultados de los Estudios de Interacción Medicamentosa con VIDEX EC: Efectos del Fármaco Coadministrado sobre los Valores Plasmáticos de ABC y $C_{m\acute{a}x}$ de la Didanosina				
			% de Cambio de los Parámetros Farmacocinéticos de la Didanosina^a	
Fármaco	Dosis de Didanosina	n	ABC de la Didanosina (IC al 90%)	$C_{m\acute{a}x}$ de la Didanosina (IC al 90%)
tenofovir, ^{b,c} 300 mg una vez al día con una comida ligera ^d	dosis única de 400 mg tenofovir, con ayuna de 2 horas antes de recibir el Tenofovir	26	 48% (31, 67%)	 48% (25, 76%)
tenofovir, ^{b,c} 300 mg una vez al día con una comida ligera ^d	dosis única de 400 mg, con tenofovir y una comida ligera	25	 60% (44, 79%)	 64% (41, 89%)
tenofovir, ^{b,c} 300 mg una vez al día con una comida ligera ^d	dosis única de 200 mg, con tenofovir y una comida ligera	33	 16% (6, 27%) ^e	 12% (-25, 3%) ^e
	dosis única de 250 mg, con tenofovir y una comida ligera	33	↔ (-13, 5%) ^f	 20% (-32, -7%) ^f
	dosis única de 325 mg, con tenofovir y una comida ligera	33	 13% (3, 24%) ^f	 11% (-24, 4%) ^f
metadona, dosis de mantenimiento crónico	dosis única de 400 mg	15, 16 ^g	 17% (-29, -2%)	 16% (-33, 4%)

↑ Indica aumento.
 ↓ Indica disminución.
 ↔ Indica ningún cambio, o aumento o descenso medio inferior a 10%.
^a Se muestran los intervalos de confianza del 90% para el cambio porcentual en el parámetro farmacocinético.
^b Todos los estudios realizados en voluntarios sanos con peso de al menos 60 kg con depuración de creatinina de al menos 60 mL/min.
^c Tenofovir disoproxil fumarato.
^d 373 kcalorías, 8,2 gramos de grasa.
^e Comparados con VIDEX EC 250 mg administrado solo bajo condiciones de ayuno.
^f Comparados con VIDEX EC 400 mg administrado solo bajo condiciones de ayuno.
^g Las comparaciones se realizan con controles históricos (n=148, acumulado de 5 estudios) realizados en sujetos sanos. La cantidad de sujetos evaluados para el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ es de 15 y 16, respectivamente.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Abolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



Tabla 10: Resultados de los Estudios de Interacción de Medicamentos con VIDEX EC: Efecto de la Didanosina sobre los Valores Plasmáticos de ABC y C_{máx} del Medicamento Coadministrado

Fármaco	Dosificación de Didanosina	n	% de Cambio de los Parámetros Farmacocinéticos de la Didanosina ^{a,b}	
			ABC del Fármaco Coadministrado (IC al 90%)	C _{máx} del Fármaco Coadministrado (IC al 90%)
ciprofloxacina, 750 mg dosis única	400 mg dosis única	16	↔	↔
indinavir, 800 mg dosis única	400 mg dosis única	23	↔	↔
ketoconazol, 200 mg dosis única	400 mg dosis única	21	↔	↔
tenofovir, ^c 300 mg una vez al día con una comida ligera ^d	Dosis única de 400 mg, tenofovir, con ayuna de 2 horas antes de recibir el tenofovir	25	↔	↔
tenofovir ^c 300 mg una vez al día con una comida ligera ^d	Dosis única de 400 mg, con tenofovir y una comida ligera	25	↔	↔

↔ Indica ningún cambio, o aumento o descenso medio inferior a 10%.

^a Se muestran los intervalos de confianza del 90% para el cambio porcentual en el parámetro farmacocinético.

^b Todos los estudios fueron conducidos en voluntarios sanos con peso de al menos 60 kg con depuración de creatinina de al menos 60 mL/min.

^c Tenofovir disoproxil fumarato.

^d 373 kcalorías, 8,2 gramos de grasa.

Formulaciones de Didanosina con Solución Amortiguadora: Las Tablas 11 y 12 resumen los efectos sobre el ABC y la C_{máx}, con IC al 90% ó 95% cuando estaba disponible, después de la coadministración de las formulaciones de didanosina con solución amortiguadora con una variedad de fármacos. Puede esperarse que los resultados de estos estudios se apliquen a VIDEX EC. Para la mayoría de los fármacos enumerados, no se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas. Para las recomendaciones clínicas basadas en los estudios de interacción de medicamentos para los fármacos destacados en negrita, ver *Posología/Dosis y Administración (2.3 para Terapia Concomitante con Tenofovir Disoproxil Fumarato), Contraindicaciones (4.1), y Interacciones Medicamentosas (7.1).*

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 MARIA BELEN PONT
 Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 Adolfo M. Marquez
 Farmacéutico
 Co-Director Técnico

2778



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.



Tabla 11: Resultados de los Estudios de Interacción de Medicamentos con Formulaciones de Didanosina con Solución Amortiguadora: Efecto del Medicamento Coadministrado sobre los Valores Plasmáticos de ABC y C_{máx} de la Didanosina

Fármaco	Dosificación de la Didanosina	n	% de Cambio de los Parámetros Farmacocinéticos de la Didanosina ^a	
			ABC de la Didanosina (IC al 95%)	C _{máx} de la Didanosina (IC al 95%)
alopurinol con deterioro renal, 300 mg/día voluntario sano, 300 mg/día por 7 días	200 mg dosis única	2	↑ 312%	↑ 232%
	400 mg dosis única	14	↑ 113%	↑ 69%
ganciclovir, 1000 mg cada 8 horas, 2 horas después de la didanosina	200 mg cada 12 horas	12	↑ 111%	NA
ciprofloxacina, 750 mg cada 12 horas durante 3 días, 2 horas antes de la didanosina	200 mg cada 12 horas durante 3 días	8 ^c	↓ 16%	↓ 28%
indinavir, 800 mg dosis única Simultáneo 1 hora antes de la didanosina	200 mg dosis única	16	↔	↔
	200 mg dosis única	16	↓ 17% (-27, -7%) ^b	↓ 13% (-28, 5%) ^b
ketoconazol, 200 mg/día durante 4 días, 2 horas antes de la didanosina	375 mg cada 12 horas durante 4 días	12 ^c	↔	↓ 12%
loperamida, 4 mg cada 6 horas por 1 día	300 mg dosis única	12 ^c	↔	↓ 23%
metoclopramida, 10 mg dosis única	300 mg dosis única	12 ^c	↔	↑ 13%
ranitidina, 150 mg dosis única, 2 horas antes de la didanosina	375 mg dosis única	12 ^c	↑ 14%	↑ 13%
rifabutin, 300 mg ó 600 mg/día durante 12 días	167 mg ó 250 mg cada 12 horas durante 12 días	11	↑ 13% (-1, 27%)	↑ 17% (-4, 38%)
ritonavir, 600 mg cada 12 horas durante 4 días	200 mg cada 12 horas durante 4 días	12	↓ 13% (0, 23%)	↓ 16% (5, 26%)
estavudina, 40 mg cada 12 horas durante 4 días	100 mg cada 12 horas durante 4 días	10	↔	↔
sulfametoxazol, 1000 mg dosis única	200 mg dosis única	8 ^c	↔	↔
trimetoprim, 200 mg dosis única	200 mg dosis única	8 ^c	↔	↑ 17% (-23, 77%)
zidovudina, 200 mg cada 8 horas durante 3 días	200 mg cada 12 horas durante 3 días	6 ^c	↔	↔

↑ Indica aumento.
 ↓ Indica disminución.
 ↔ Indica sin cambios, o aumento o disminución de la media de menos que 10%.
^a Se muestran los intervalos de confianza del 95% para el cambio porcentual en el parámetro farmacocinético.
^b IC al 90%.
^c Pacientes infectados con VIH.
 NA = No disponible.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 MARIA BELEN PONT
 Apoderada

Página 20 de 36

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 Adolfo M. Marquez
 Farmacéutico
 Co-Director Técnico



Tabla 12: Resultados de los Estudios de Interacción de Medicamentos con las Formulaciones de Didanosina con Solución Amortiguadora: Efectos de la Didanosina sobre los Valores Plasmáticos de ABC y C_{máx} del Medicamento Coadministrado

Fármaco	Dosificación de la Didanosina	n	% de Cambio de los Parámetros Farmacocinéticos de la Didanosina ^a	
			ABC del Fármaco Coadministrado (IC al 95%)	C _{máx} del Fármaco Coadministrado (IC al 95%)
dapsona, dosis única de 100 mg	200 mg cada 12 horas durante 14 días	6 ^b	↔	↔
ganciclovir, 1000 mg cada 8 horas, 2 horas después de la didanosina	200 mg cada 12 horas	12 ^b	↓ 21%	NA
nelfinavir, dosis única de 750 mg, 1 hora después de la didanosina	200 mg dosis única	10 ^b	↑ 12%	↔
ranitidina, 150 mg dosis única, 2 horas antes de la didanosina	375 mg dosis única	12 ^b	↓ 16%	↔
ritonavir, 600 mg cada 12 horas durante 4 días	200 mg cada 12 horas durante 4 días	12	↔	↔
estavudina, 40 mg cada 12 horas durante 4 días	100 mg cada 12 horas durante 4 días	10 ^b	↔	↑ 17%
sulfametoxazol, 1000 mg dosis única	200 mg dosis única	8 ^b	↓ 11% (-17, -4%)	↓ 12% (-28, 8%)
trimetoprim, 200 mg dosis única	200 mg dosis única	8 ^b	↑ 10% (-9, 34%)	↓ 22% (-59, 49%)
zidovudina, 200 mg cada 8 horas durante 3 días	200 mg cada 12 horas durante 3 días	6 ^b	↓ 10% (-27, 11%)	↓ 16,5% (-53, 47%)

↑ Indica aumento.
 ↓ Indica disminución.
 ↔ Indica sin cambios, o aumento o disminución de la media de menos que 10%.
^a Se muestran los intervalos de confianza del 95% para el cambio porcentual en el parámetro farmacocinético.
^b Pacientes infectados con VIH.
 NA = No disponible.

12.4 Microbiología

Mecanismo de Acción

La didanosina es un análogo sintético del nucleósido natural, desoxiadenosina, en el cual el grupo 3'-hidroxil es reemplazado por hidrógeno. Intracelularmente, la didanosina es convertida por las enzimas celulares al metabolito activo, 5'-trifosfato de didesoxiadenosina. El 5'-trifosfato de didesoxiadenosina inhibe la actividad de la transcriptasa reversa del VIH-1 tanto compitiendo con el sustrato natural, 5'-trifosfato de didesoxiadenosina, como por su incorporación en el ADN viral causando la terminación de la elongación de la cadena del ADN viral.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN FONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



27748
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.



Actividad Antiviral en Cultivo de Célula

La actividad anti-VIH-1 de la didanosina fue evaluada en una variedad de líneas celulares linfoblásticas infectadas con VIH-1 y cultivos de células monocitos/macrófagos. La concentración de droga necesaria para inhibir la replicación viral en un 50% (EC₅₀) estaba en un rango de 2,5 a 10 µM (1µM = 0,24 µg/mL) en líneas de células linfoblásticas y de 0,01 a 0,1 µM en cultivos de células monocitos/macrófagos.

Resistencia

Los aislados de VIH-1 con sensibilidad reducida a la didanosina han sido seleccionados en cultivo de célula y también fueron obtenidos de pacientes tratados con didanosina. El análisis genético de los aislados de pacientes tratados con didanosina mostró mutaciones en el gen de la transcriptasa reversa que resultaron en sustituciones de los aminoácidos K65R, L74V y M184V. La sustitución L74V fue más frecuentemente observada en los aislados clínicos. El análisis fenotípico de los aislados de VIH-1 de 60 pacientes (algunos con tratamiento previo con zidovudina), quienes recibieron de 6 a 24 meses de monoterapia con didanosina demostró que los aislados de 10 a 60 pacientes exhibieron un promedio de disminución de 10 veces en la susceptibilidad a la didanosina en cultivo de célula en comparación con los aislados basales. Los aislados clínicos que mostraron una disminución en la susceptibilidad a la didanosina incluían una o más de las sustituciones asociadas con resistencia a la didanosina.

Resistencia Cruzada

Los aislados de VIH-1 de 2 de 39 pacientes que recibieron terapia de combinación durante un máximo de 2 años con didanosina y zidovudina mostraron una disminución de la sensibilidad a la didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina, y zidovudina en cultivo de célula. Estos aislados portaban cinco sustituciones (A62V, V75I, F77L, F116Y, y Q151M) en el gen de la transcriptasa reversa. En datos de estudios clínicos, se ha mostrado que la presencia de las mutaciones análogas a la timidina (M41L, D67N, L210W, T215Y, K219Q) reduce la respuesta a la didanosina.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Trastornos de la Fertilidad

Los estudios de carcinogenicidad de por vida fueron realizados en ratones y ratas durante 22 y 24 meses, respectivamente. En el estudio en el ratón, dosis iniciales de 120, 800 y 1200 mg/kg/día para cada sexo fueron disminuidas después de 8 meses a 120, 210 y 210 mg/kg/día para las hembras y 120, 300 y 600 mg/kg/día para los machos. Las dos dosis mayores excedían la dosis máxima tolerada en las hembras y la dosis más elevada excedía la dosis máxima tolerada en los machos. La dosis baja en las hembras representaba 0,68 veces la exposición máxima en humanos y la dosis intermedia en los


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA HELEN PONT
Aprobada


Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

2778


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.


machos representaba 1,7 veces la exposición máxima en humanos basado en comparaciones relativas del ABC. En el estudio con ratas, las dosis iniciales eran 100, 250 y 1000 mg/kg/día, y la dosis más alta fue disminuida a 500 mg/kg/día después de 18 meses. La dosis superior en las ratas macho y hembra representaba 3 veces la exposición máxima en humanos.

La didanosina no indujo aumentos significativos en las lesiones neoplásicas en las ratas y los ratones a las dosis máximas toleradas.

La didanosina tuvo resultado positivo en los siguientes ensayos de toxicología genética:

1) ensayo de mutagenicidad bacteriana en la cepa de prueba de *Escherichia coli* WP2 uvrA; 2) ensayo de mutación de genes de células de mamíferos de L5178Y/TK+/-células de linfoma de ratón; 3) ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas en linfocitos periféricos humanos cultivados; 4) ensayo de aberraciones cromosomales *in vitro* en células de Pulmón de Hámster Chino; y 5) ensayo de transformación *in vitro* de BALB/c 3T3. No se observó evidencia de mutagenicidad en el ensayo de mutagenicidad bacteriana de Ames en *Salmonella* o en el ensayo de micronúcleos de rata y de ratón *in vivo*.

13.2 Toxicología Animal y/o Farmacología

Evidencia de toxicidad músculoesquelética limitante de la dosis ha sido observada en ratones y ratas (pero no en perros) después de la dosificación a largo plazo (mayor que 90 días) con didanosina en dosis que eran aproximadamente 1,2 a 12 veces la exposición humana estimada. La relación de este hallazgo con el potencial de didanosina para causar miopatía en humanos no está clara. Sin embargo, la miopatía humana ha sido asociada con la administración de didanosina y otros análogos de nucleósidos.

14 Estudios Clínicos

14.1 Pacientes Adultos

El estudio AI454-152 se trata de un estudio abierto, aleatorio de 48 semanas de duración y que comparó VIDEX EC (400 mg una vez al día) más estavudina (40 mg dos veces al día) más nelfinavir (750 mg tres veces al día) versus las tabletas combinadas de zidovudina (300 mg) más lamivudina (150 mg) en una sola tableta, dos veces al día, más nelfinavir (750 mg tres veces al día) en 511 pacientes sin tratamiento previo, con un recuento promedio de células CD4 de 411 células/mm³ (rango de 39 a 1105 células/mm³) y un promedio de ARN del VIH plasmático de 4,71 log₁₀ copias/mL (rango de 2,8 a 5,9 log₁₀ copias/mL) en la basal. Los pacientes eran principalmente de sexo masculino (72%) y Caucásicos (53%) con una edad promedio de 35 años (rango de 18 a 73 años). Los porcentajes de pacientes con ARN del VIH-1 menos que 400 y menos que 50 copias/mL y los resultados de los pacientes a lo largo de las 48 semanas están resumidos en la Figura 1 y en la Tabla 13, respectivamente.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

MARIA BELEN BONT

Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

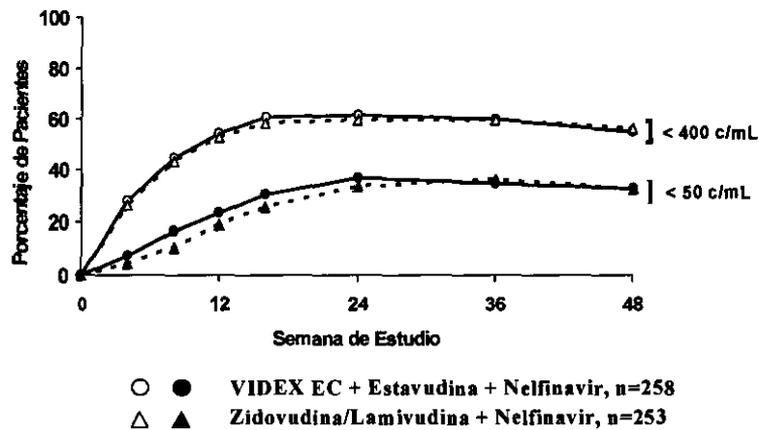
2778



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.



Figura 1
Respuesta al Tratamiento Hasta la Semana 48*, AI454-152



*Porcentaje de pacientes en cada momento que tenían ARN del VIH-1 < 400 o < 50 copias/mL y no cumplían ningún criterio para falla de tratamiento (ejemplo, falla virológica o suspensión por cualquier motivo).

Tabla 13: Resultados del Tratamiento Aleatorio Hasta la Semana 48, AI454-152

Resultado	Porcentaje de Pacientes con ARN del VIH-1 con menos de 400 copias/mL (menos que 50 copias/mL)	
	VIDEX EC + estavudina + nelfinavir n = 258	zidovudina/lamivudina ^a + nelfinavir n = 253
Respondedor ^{b,c}	55% (33%)	56% (33%)
Falla virológica ^d	22% (45%)	21% (43%)
Muerte o suspensión debido a progresión de la enfermedad	1% (1%)	2% (2%)
Suspensión debido a un evento adverso	6% (6%)	7% (7%)
Suspensión debido a otros motivos ^e	16% (16%)	15% (16%)

^a Tableta combinada de zidovudina/lamivudina.
^b Corresponde a las tasas a la Semana 48 en la Figura 1.
^c Los sujetos alcanzaron y mantuvieron (confirmado) ARN del VIH-1 con menos de 400 (menos que 50 copias/mL) hasta la Semana 48.
^d Incluye el rebote viral en o antes de la Semana 48 y la falla en alcanzar la confirmación de ARN del VIH-1 con menos de 400 copias/mL (menos que 50 copias/mL) hasta la Semana 48.
^e Incluye la pérdida para el seguimiento, retiro de los sujetos, suspensión debido a la decisión del médico, nunca fueron tratados, y otros motivos.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 MARIA BELEN PONT
 Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 Adolfo M. Marquez
 Farmacéutico
 Co-Director Técnico



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

2778



14.2 Pacientes Pediátricos

Se demostró la eficacia en los pacientes pediátricos en un estudio randomizado, doble ciego, controlado (ACTG 152, realizado entre 1991 y 1995) en el que participaron 831 pacientes de entre 3 meses y 18 años de edad tratados durante más de 1,5 años con zidovudina (180 mg/m² cada 6 horas), didanosina (120 mg/m² cada 12 horas), o zidovudina (120 mg/m² cada 6 horas) más didanosina (90 mg/m² cada 12 horas). Los pacientes tratados con didanosina o didanosina más zidovudina tuvieron índices inferiores de progresión de la enfermedad por VIH-1 o muerte en comparación con aquellos tratados solamente con zidovudina.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO

VIDEX EC (didanosina) Cápsulas con Gránulos Recubiertos de Liberación Retardada/Cápsulas Entéricas son cápsulas blancas, opacas, que están empacadas en frasco con tapa resistente a los niños como se describe en la Tabla 14.

Tabla 14: VIDEX EC Cápsulas con Gránulos Recubiertos de Liberación Retardada/Cápsulas Entéricas

Cápsula de 200 mg impresa con BMS 200 mg 6672 en Verde; 30 cápsulas/frasco
Cápsula de 250 mg impresa con BMS 250 mg 6673 en Azul; 30 cápsulas/frasco
Cápsula de 400 mg impresa con BMS 400 mg 6674 en Rojo; 30 cápsulas/frasco

Algunas concentraciones no están disponibles en todos los países.

Almacenamiento

Las Cápsulas de Liberación Retardada/Cápsulas Entéricas de VIDEX EC deben ser almacenadas en frascos herméticamente cerrados. Conserve a temperatura ambiente no mayor a 30° C.

Válido para Argentina:

VENTA BAJO RECETA – INDUSTRIA NORTEAMERICANA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 40.774

Elaborado por: Bristol-Myers Squibb Company, 4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620 EEUU

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. – Monroe 801 – Buenos Aires.
Tel.: 0800 666 1179

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
por Técnico

21778



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.



Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Disp. N°

Fecha de la última revisión:

17 INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

17.1 Pancreatitis

Los pacientes deben ser informados que una toxicidad seria de la didanosina usada como monoterapia o en regímenes de combinación, es la pancreatitis, la cual puede ser fatal.

17.2 Neuropatía Periférica

Se debe informar a los pacientes que la neuropatía periférica, manifestada por adormecimiento, hormigueo, o dolor en las manos o en los pies, puede desarrollarse durante la terapia con VIDEX EC. Los pacientes deben ser informados sobre el hecho de que la neuropatía periférica ocurre con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad avanzada por VIH o con una historia de neuropatía periférica, y que la discontinuación de VIDEX EC puede ser requerida si se observa toxicidad.

17.3 Acidosis Láctica y Hepatomegalia Grave con Esteatosis

Se debe informar a los pacientes que con el uso de análogos nucleósidos solos o en combinación, incluida la didanosina y otros antirretrovirales se registraron acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluyendo casos fatales.

17.4 Toxicidad Hepática

Se debe informar a los pacientes que se registró hepatotoxicidad, incluidos eventos adversos hepáticos fatales en pacientes con disfunción hepática preexistente. No se han establecido la seguridad y la eficacia de VIDEX EC en los pacientes infectados por el VIH con enfermedad hepática subyacente significativa.

17.5 Hipertensión Portal No Cirrótica

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

2778


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.


Se debe informar a los pacientes que se ha reportado hipertensión portal no cirrótica en pacientes que recibían VIDEX EC, entre los que se incluyen casos que condujeron a trasplante hepático o a la muerte.

17.6 Alteraciones en la Retina y Neuritis Óptica

Se debe informar a los pacientes que se registraron alteraciones en la retina y neuritis óptica en los pacientes adultos y pediátricos.

17.7 Redistribución de la Grasa Corporal

Se debe informar a los pacientes que la redistribución o acumulación de grasa corporal puede ocurrir en pacientes que reciben terapia antirretroviral, y que la causa y los efectos a largo plazo de estas condiciones sobre la salud del paciente aún no son conocidos.

17.8 Terapia Concomitante

A los pacientes se les debe informar que cuando la didanosina es usada en combinación con otros agentes con toxicidad similar, la incidencia de eventos adversos puede ser mayor que cuando la didanosina se usa como monoterapia. Estos pacientes deben ser controlados de cerca.

A los pacientes se les debe advertir acerca de los medicamentos u otras sustancias, incluyendo alcohol, que pueden exacerbar la toxicidad de VIDEX EC.

17.9 Información General

VIDEX EC no es una cura para la infección por VIH-1, y los pacientes pueden continuar desarrollando enfermedades asociadas con la infección por VIH-1, incluidas infecciones oportunistas. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo el cuidado de un médico cuando usan VIDEX EC. Se debe advertir a los pacientes que eviten las acciones que puedan contagiar la infección por VIH-1 a otras personas:

- **No compartir agujas ni otros instrumentos para inyección.**
- **No compartir objetos personales que puedan contener sangre o fluidos corporales, como cepillos de dientes y hojas de afeitar.**
- **No mantener ningún tipo de relación sexual sin protección.** Practicar siempre el sexo seguro usando preservativos de látex o poliuretano u otro método de barrera para reducir la probabilidad de contacto sexual con semen, secreciones vaginales o sangre.
- **No amamantar a su hijo.** No se sabe si VIDEX EC pasa al bebé a través de la leche materna o si puede dañar al bebé. Además, las madres con VIH-1 no deben

2778



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

amamantar a sus hijos, ya que el VIH-1 puede transmitirse al bebé a través de la leche materna.

Se debe indicar a los pacientes que la cápsula debe ingerirse entera, sin abrirla.

Se debe indicar a los pacientes que no deben omitir una dosis; en caso de que esto ocurra, los pacientes deben tomar VIDEX EC lo antes posible. Se debe comunicar a los pacientes que si es casi la hora de la próxima dosis, deben saltar la dosis omitida y continuar con el cronograma de administración de dosis habitual.

Se debe informar a los pacientes que se comuniquen con un centro de toxicología o una sala de emergencias de inmediato en caso de sobredosis.

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

2778



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

Información para el paciente

VIDEX EC (didanosina)

Cápsulas con Gránulos Recubiertos de Liberación Retardada/Cápsulas Entéricas

Guía del Medicamento

VIDEX EC

(didanosina, también conocida como ddI)

**Cápsulas con Gránulos Recubiertos de Liberación Retardada/
Cápsulas Entéricas**

Lea esta Guía del medicamento antes de comenzar a tomar VIDEX EC y cada vez que obtenga una reposición. Posiblemente haya nueva información. Esta información no reemplaza la consulta con su médico sobre su estado de salud o su tratamiento. Usted y su médico deben conversar sobre su tratamiento con VIDEX EC antes de comenzar la administración del medicamento y en los chequeos regulares. Debe permanecer al cuidado de su médico durante el tratamiento con VIDEX EC.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre VIDEX EC?

VIDEX EC puede ocasionar efectos secundarios serios, entre ellos:

1. Inflamación del páncreas (pancreatitis) que puede causar la muerte. La pancreatitis puede producirse en cualquier momento durante su tratamiento con VIDEX EC. Antes de comenzar el tratamiento con VIDEX EC, informe a su médico si:

- ha tenido pancreatitis
- sufre de una infección avanzada por el VIH (virus de inmunodeficiencia adquirida)
- presenta problemas renales
- consume bebidas alcohólicas
- toma un medicamento denominado estavudina

Es importante que se comunique con su médico de inmediato si presenta los siguientes síntomas:

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

2778



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.



- dolor de estómago
 - inflamación estomacal
 - náuseas y vómitos
 - fiebre
2. **Acumulación de ácido en la sangre (acidosis láctica).** La acidosis láctica se debe tratar en el hospital debido a que puede causar la muerte. Antes de comenzar el tratamiento con VIDEX EC, informe a su médico si:
- tiene problemas hepáticos
 - está embarazada. Se han informado casos de muerte en mujeres embarazadas que desarrollaron acidosis láctica después de recibir tratamiento con VIDEX EC y estavudina.
 - tiene sobrepeso
 - ha recibido tratamiento durante un largo período con otros medicamentos para tratar las infecciones por el VIH

Es importante que se comunique con su médico de inmediato si:

- se siente débil o cansado
 - tiene dolores musculares inusuales (anormales)
 - tiene dificultad para respirar
 - tiene dolor estomacal con náuseas y vómitos
 - siente frío, especialmente en los brazos y las piernas
 - se siente mareado o aturdido
 - tiene latidos cardíacos rápidos o irregulares
3. **Problemas hepáticos.** Se han observado problemas hepáticos serios en algunas personas (entre ellas mujeres embarazadas) a quienes se les administró VIDEX EC. Estos problemas incluyen aumento del tamaño del hígado (hepatomegalia), grasa en el hígado (esteatosis), insuficiencia hepática y presión arterial alta en la gran vena del hígado (hipertensión portal). Los problemas hepáticos graves pueden conducir a trasplante hepático o la muerte en algunas personas a quienes se les administra VIDEX EC. Su médico debe controlar su función hepática durante el tratamiento con VIDEX EC. Debe tener especial precaución si tiene antecedentes de alcoholismo o problemas hepáticos.

Es importante que se comunique con su médico de inmediato si presenta los siguientes síntomas:


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.



- color amarillento de la piel o de la parte blanca de los ojos (ictericia)
- orina de color oscuro
- dolor en el costado derecho del estómago
- inflamación estomacal
- aparición de moretones o hemorragia con facilidad
- falta de apetito
- náuseas o vómitos
- vómito con sangre o heces de color oscuro (movimientos intestinales)

¿Qué es VIDEX EC?

VIDEX EC es un medicamento recetado que se utiliza junto con otros antirretrovirales para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en niños y adultos. VIDEX EC pertenece a una clase de fármacos denominados análogos de nucleósidos.

VIDEX EC no curará su infección por el VIH. En la actualidad, no existe una cura para la infección por el VIH. Incluso mientras recibe tratamiento con VIDEX EC, es posible que continúe padeciendo enfermedades relacionadas con el VIH, incluidas infecciones por otros organismos causantes de enfermedades. Continúe visitando a su médico regularmente e informe acerca de cualquier problema de salud que padezca.

¿Quiénes no deben recibir tratamiento con VIDEX EC?

No tome VIDEX EC si recibe:

- alopurinol
- ribavirina

¿Qué debo informarle a mi médico antes de iniciar el tratamiento con VIDEX EC?

Antes de recibir tratamiento con VIDEX EC, comuníquese a su médico si:

- tiene o tuvo problemas renales
- tiene o tuvo problemas hepáticos (tales como hepatitis)
- tiene o tuvo entumecimiento, hormigueo o dolor persistentes en las manos o los pies (neuropatía)
- presenta alguna otra afección médica
- está embarazada o planea quedar embarazada. No se conoce si VIDEX EC dañará al feto. Informe a su médico de inmediato si queda embarazada durante el

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

tratamiento con VIDEX EC. Usted y su médico decidirán si debe recibir tratamiento con VIDEX EC durante el embarazo.

- **se encuentra en período de lactancia o planea amamantar. No amamante a su hijo.** No se sabe si VIDEX EC puede pasar al bebé a través de la leche materna y dañarlo. Además, las madres con VIH-1 no deben amamantar a sus hijos, ya que el VIH-1 puede transmitirse al bebé a través de la leche materna.

Informe a su médico todos los medicamentos que recibe, incluidos los medicamentos recetados y de venta sin receta/recipe, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. VIDEX EC puede afectar el modo en que actúan otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar el modo en que actúa VIDEX EC.

Especialmente, informe a su médico si recibe tratamiento con:

- ganciclovir
- metadona
- nelfinavir
- fumarato de disoproxilo de tenofovir
- bebidas alcohólicas

Conozca los medicamentos que recibe. Haga una lista de sus medicamentos y muéstrele a su médico y farmacéutico al recibir un nuevo medicamento.

Consulte a su médico si no sabe con certeza si recibe tratamiento con alguno de los medicamentos mencionados anteriormente.

¿Cuál es el modo de administración de VIDEX EC?

- Siga con exactitud las indicaciones de su médico sobre la administración de VIDEX EC.
- Su médico le indicará qué cantidad de VIDEX EC debe tomar y en qué momento.
- Su médico puede cambiar su dosis. No cambie su dosis de VIDEX EC sin consultar a su médico.
- **No ingiera VIDEX EC junto con los alimentos.** Ingiera VIDEX EC con el estómago vacío.
- Ingiera las cápsulas de VIDEX EC enteras. No rompa, triture, disuelva ni mastique las cápsulas de VIDEX EC antes de tragarlas. Si no puede tragar las cápsulas de VIDEX EC enteras, informe a su médico. Posiblemente necesite un medicamento diferente.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



- Trate de no omitir ninguna dosis, pero en caso de que esto ocurra, tómela lo antes posible. Si está cercana al horario de administración de la próxima dosis, salte la dosis olvidada y continúe con el cronograma de administración regular.
- **Algunos medicamentos no deben ingerirse en el mismo momento del día que usted toma VIDEX EC.** Verifique con su médico.
- Si sus riñones no funcionan bien, su médico necesitará realizar análisis de sangre y de orina de manera regular a fin de verificar su funcionamiento durante el tratamiento con VIDEX EC. Su médico también puede reducir la dosis de VIDEX EC en caso de que sus riñones no funcionen bien.
- Si **ingiere demasiada cantidad de VIDEX EC**, comuníquese con el centro de toxicología o la sala de emergencias de inmediato.

¿Qué debo evitar mientras recibo tratamiento con VIDEX EC?

- **Alcohol.** No beba alcohol durante el tratamiento con VIDEX EC. El consumo de alcohol puede aumentar el riesgo de sufrir dolor e inflamación del páncreas (pancreatitis) o dañar su hígado.

¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de VIDEX EC?

VIDEX EC puede producir pancreatitis, acidosis láctica y problemas hepáticos. Ver “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre VIDEX EC?” al comienzo de esta Guía del medicamento.

- **Cambios en la visión.** Debe someterse a exámenes oculares regulares durante el tratamiento con VIDEX EC.
- **Neuropatía periférica.** Los síntomas incluyen: entumecimiento, hormigueo o dolor en las manos o los pies. Es más probable que este síntoma se produzca en gente que ya lo ha padecido previamente, en pacientes que toman medicamentos que afectan los nervios y en personas con enfermedad avanzada por el VIH. Es posible que un niño no detecte estos síntomas. Consulte con el médico de su niño para conocer los signos y síntomas de la neuropatía periférica en niños.
- **Cambios en el sistema inmunitario (síndrome de reconstitución inmunitaria).** Su sistema inmunitario puede volverse más fuerte y comenzar a combatir las infecciones que han estado ocultas en su cuerpo durante mucho tiempo. Informe a su médico si comienza a padecer síntomas nuevos o los síntomas de infección empeoran tras iniciar el tratamiento con el medicamento contra el VIH.
- **Cambios en la grasa corporal (redistribución de la grasa).** Se han observado cambios en la grasa corporal de personas que reciben tratamiento con antirretrovirales. Algunos de estos cambios son:
 - más grasa en o alrededor de

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELÉN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

- la parte superior de la espalda y el cuello (joroba de búfalo)
- los senos o el pecho
- el tronco
- menos grasa en
 - las piernas
 - los brazos
 - el rostro

Informe a su médico si presenta alguno de los síntomas mencionados anteriormente.

Algunos de los efectos secundarios más comunes de VIDEX EC son:

- diarrea
- dolor estomacal
- náuseas
- vómitos
- cefalea
- erupción cutánea

Informe a su médico si presenta algún efecto secundario que le molesta o que no desaparece.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de VIDEX EC. Para obtener mayor información, consulte a su médico o farmacéutico.

Comuníquese con su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios.

¿Cómo debo almacenar VIDEX EC?

- Almacene las cápsulas de VIDEX EC en un recipiente herméticamente cerrado a temperatura ambiente no mayor a 30° C.
- Deseche de manera segura las cápsulas de VIDEX EC sin utilizar.

Mantenga VIDEX EC y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños y las mascotas.

Información general sobre el uso seguro y efectivo de VIDEX EC.

Evite las acciones que puedan contagiar el VIH-1 a otras personas:



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.



- **No comparta agujas ni otros instrumentos para inyección.**
- **No comparta objetos personales que puedan contener sangre o fluidos corporales, como cepillos de dientes y hojas de afeitar.**
- **No mantenga ningún tipo de relación sexual sin protección.** Practique siempre el sexo seguro usando preservativos de látex o poliuretano u otro método de barrera para reducir la probabilidad de contacto sexual con semen, secreciones vaginales o sangre.

A veces los medicamentos se recetan para propósitos diferentes de los que se describen en una Guía del medicamento. No utilice VIDEX EC para tratar un trastorno para el cual no fue recetado. No administre VIDEX EC a otras personas, incluso si presentan los mismos síntomas que usted. Puede ocasionarles daño.

No conserve los medicamentos que han vencido o que ya no necesita. Deseche los medicamentos sin utilizar a través de los programas comunitarios de desecho mediante la devolución, en caso que estén disponibles, o coloque VIDEX EC en un envase cerrado irreconocible, en la basura de su hogar.

Esta Guía del medicamento resume la información más importante sobre VIDEX EC. Si desea recibir más información sobre VIDEX EC, converse con su médico. Puede solicitar a su médico o farmacéutico información sobre VIDEX EC escrita para los profesionales de la salud.

¿Cuáles son los componentes de VIDEX EC?

Principio activo: didanosina

Excipientes:

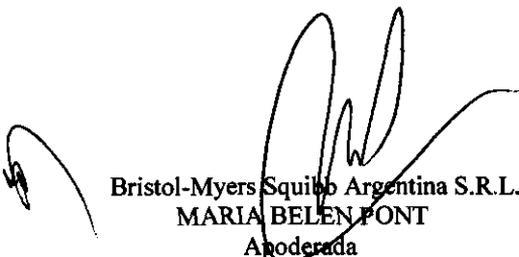
Carboximetilcelulosa de sodio 12, ftalato de dietilo, copolímero de ácido metacrílico, hidróxido de sodio, glicolato sódico de almidón, talco, gelatina y dióxido de titanio.

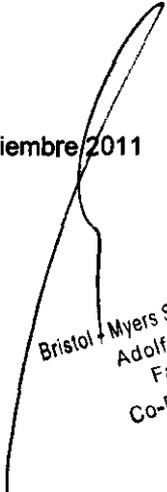
CONSULTE A SU MÉDICO

Fabricado por:
Bristol-Myers Squibb Company
4601 Highway 62 East
Mount Vernon, Indiana 47620 EEUU

1255755A1

Noviembre 2011


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
ApoDERADA


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

2778



PROYECTO DE ROTULO

**VIDEX EC
DIDANOSINA**

Cápsulas
200mg - 30 Cápsulas para uso oral

Cada cápsula contiene didanosina 200 mg y excipientes: Glicolato de almidón de sodio, Carboximetilcelulosa sódica, Dietil ftalato, Hidróxido de sodio, Copolímero del ácido metacrílico, Talco.

Componentes de la cápsula y la tinta de impresión: gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, FD&C Azul N° 2, goma laca (shellac), alcohol isopropílico, solución de amonio, propilenglicol, alcohol butílico, alcohol deshidratado.

Conservación: Conserve a temperatura ambiente no mayor a 30 °C.
Información Adicional: Ver inserto/ prospecto

Consulte a su médico o farmacéutico sobre los medicamentos que no deben ser administrados con VIDEX EC.

Producto medicinal, manténgase fuera del alcance de los niños.

Elaborado por: Bristol-Myers Squibb Company - 4601 Highway 62 East - Mt. Vernon, Indiana 47620 EE.UU.

Lote N°:
Fecha de vencimiento:

Argentina

Industria Norteamericana. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 40.774

Venta bajo receta. Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas

Importado por Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. - Monroe 801 - Buenos Aires.
Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo, Farmacéutica.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

PROYECTO DE ROTULO

2778



**VIDEX EC
DIDANOSINA**

Cápsulas

250mg - 30 Cápsulas para uso oral

Cada cápsula contiene didanosina 250 mg y excipientes: Glicolato de almidón de sodio, Carboximetilcelulosa sódica, Dietil ftalato, Hidróxido de sodio, Copolímero del ácido metacrílico, Talco.

Componentes de la cápsula y la tinta de impresión: gelatina, dióxido de titanio, FD&C Azul N° 2, goma laca (shellac), alcohol isopropílico, solución de amonio, alcohol butílico, alcohol deshidratado, propilenglicol.

Conservación: Conserve a temperatura ambiente no mayor a 30 °C.

Información Adicional: Ver inserto/ prospecto

Consulte a su médico o farmacéutico sobre los medicamentos que no deben ser administrados con VIDEX EC.

Producto medicinal, manténgase fuera del alcance de los niños.

Elaborado por: Bristol-Myers Squibb Company - 4601 Highway 62 East - Mt. Vernon, Indiana 47620 EE.UU.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Argentina

Industria Norteamericana. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 40.774

Venta bajo receta. Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas

Importado por Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. - Monroe 801 - Buenos Aires.

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo, Farmacéutica.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

MARIA BELEN PONT

Apoderada

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

2778



PROYECTO DE ROTULO

**VIDEX EC
DIDANOSINA**

Cápsulas
400mg - 30 Cápsulas para uso oral

Cada cápsula contiene didanosina 400 mg y excipientes: Glicolato de almidón de sodio, Carboximetilcelulosa sódica, Dietil ftalato, Hidróxido de sodio, Copolímero del ácido metacrílico, Talco.

Componentes de la cápsula y la tinta de impresión: gelatina, dióxido de titanio, goma laca (shellac), alcohol isopropílico, hidróxido de amonio, propilenglicol, alcohol n-butílico, simeticona, óxido de hierro rojo.

Conservación: Conserve a temperatura ambiente no mayor a 30 °C.

Información Adicional: Ver inserto/ prospecto

Consulte a su médico o farmacéutico sobre los medicamentos que no deben ser administrados con VIDEX EC.

Producto medicinal, manténgase fuera del alcance de los niños.

Elaborado por: Bristol-Myers Squibb Company - 4601 Highway 62 East - Mt. Vernon, Indiana 47620 EE.UU.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Argentina

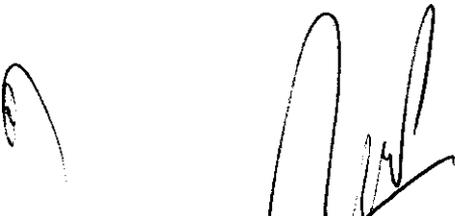
Industria Norteamericana. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 40.774

Venta bajo receta. Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas

Importado por Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. - Monroe 801 - Buenos Aires.

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo, Farmacéutica.


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico