

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

VIDEX 2 g polvo para solución oral

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco contiene 2 g de didanosina.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución oral

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Videx está indicado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales en el tratamiento de pacientes infectados por el VIH-1, sólo cuando no pueden utilizarse otros antirretrovirales.

#### 4.2 Posología y forma de administración

Debido a que la absorción de didanosina se reduce en presencia de alimentos, Videx debe administrarse al menos 30 minutos antes de la ingesta (ver sección 5.2).

##### Posología

Videx polvo se administra en regímenes de una vez al día o dos veces al día con el estómago vacío (ver sección 5.1). Para la administración dos veces al día, el intervalo de dosis es cada 12 horas.

La dosis diaria total recomendada depende del peso corporal del paciente (kg):

#### GUÍA DE DOSIFICACIÓN PARA ADULTOS

Peso del paciente	Dos veces al día (dosis, mg)	Una vez al día (*) (dosis, mg)
al menos 60 kg	200	400
menos de 60 kg	125	250

(\*) La dosis diaria total de Videx se puede administrar como régimen de una vez al día (ver sección 5.1).

#### ***Poblaciones especiales***

**Pacientes de edad avanzada:** Se debe tener precaución en la selección de la dosis, ya que es probable que los pacientes de edad avanzada tengan la función renal disminuida, Además, debe monitorizarse la función renal y realizar los ajustes de dosis necesarios (ver abajo).

**Insuficiencia renal:** Se recomienda realizar los siguientes ajustes de dosis:

	Dosis diaria total	
Peso del paciente	al menos 60 kg	menos de 60 kg

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	(dosis, mg)		(dosis, mg)	
	Dos veces al día	Una vez al día	Dos veces al día	Una vez al día
al menos 60	200	400	125	250
30-59	100	200	75	150
10-29	(*)	150	(*)	100
menos de 10	(*)	100	(*)	75

(\*) Estos pacientes sólo deberán recibir regímenes de una vez al día.

La dosis debe administrarse preferiblemente después de la diálisis (ver sección 4.4). Sin embargo, no es necesario administrar una dosis adicional de Videx después de la hemodiálisis.

**Pacientes pediátricos:** En pacientes pediátricos con insuficiencia renal, el aclaramiento de didanosina puede estar alterado, ya que la principal vía de eliminación de didanosina en pacientes pediátricos es la excreción urinaria. Aunque no existen datos suficientes para recomendar un ajuste de dosis específico de Videx en esta población, debe valorarse una reducción de la dosis y/o un incremento del intervalo entre dosis.

**Insuficiencia hepática:** No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

### ***Población pediátrica***

La dosis diaria recomendada, basada en la superficie corporal, es de 240 mg/m<sup>2</sup>/día en régimen de dos veces al día o una vez al día.

## **GUÍA DE DOSIFICACIÓN PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS**

	Superficie corporal (m <sup>2</sup> )	Dosis diaria total (*) (mg/día)
240 mg/m <sup>2</sup> /día	0,5	120
	1,0	240
	1,5	360

(\*) Dos veces al día o una vez al día, ver sección 6.6

**Niños menores de 3 meses:** No se dispone de experiencia clínica suficiente para recomendar una pauta de dosificación.

## Forma de administración

Antes de su administración, el polvo debe reconstituirse según las instrucciones, agregando un antiácido. Los antiácidos adecuados pueden clasificarse en tres grupos (A, B, C) y los procedimientos para preparar la mezcla final para la administración son diferentes para cada uno de los grupos de antiácidos. Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Administración de forma conjunta con estavudina debido a la posibilidad de acontecimientos graves y/o potencialmente mortales, especialmente acidosis láctica, anomalías de la función hepática, pancreatitis y neuropatía periférica (ver las secciones 4.4 y 4.5).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

La **pancreatitis** es una complicación grave conocida de los pacientes infectados por VIH. También se ha relacionado con el tratamiento con didanosina siendo fatal en algunos casos. Didanosina deberá utilizarse sólo con extrema precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Se ha observado relación entre el riesgo de pancreatitis y la dosis diaria administrada de didanosina.

Siempre que las condiciones clínicas lo permitan, se suspenderá la administración de didanosina hasta excluir el diagnóstico de pancreatitis mediante las técnicas de laboratorio e imagen adecuadas. De igual modo, cuando se requiera el tratamiento con otros medicamentos causantes de toxicidad pancreática (ej. pentamidina), deberá suspenderse el tratamiento con didanosina, siempre que sea posible. Si la terapia concomitante es inevitable, deberá realizarse una estrecha observación. Debe considerarse la interrupción de la dosis cuando los marcadores bioquímicos de pancreatitis hayan aumentado significativamente, incluso en ausencia de síntomas. Las elevaciones significativas de los triglicéridos son una causa conocida de pancreatitis y justifica una estrecha observación.

**Acidosis láctica:** con el uso de didanosina se ha notificado acidosis láctica, generalmente asociada a hepatomegalia y esteatosis hepática. Los primeros síntomas (hiperlactatemia sintomática) incluyen síntomas digestivos benignos (náuseas, vómitos y dolor abdominal), malestar general, pérdida de apetito, pérdida de peso, síntomas respiratorios (respiración rápida y/o profunda) o síntomas neurológicos (incluyendo debilidad motora). La acidosis láctica tiene una alta mortalidad y puede estar asociada a pancreatitis, fallo hepático o fallo renal.

La acidosis láctica generalmente aparece después de unos pocos o varios meses de tratamiento. El tratamiento con didanosina debe interrumpirse si aparece hiperlactatemia sintomática y acidosis láctica/metabólica, hepatomegalia progresiva o una elevación rápida de los niveles de transaminasas. Deberá tenerse precaución cuando se administre didanosina a pacientes (en especial mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática y esteatosis hepática (incluyendo ciertos medicamentos y el alcohol). Los pacientes con infección concomitante de hepatitis C y tratados con interferón alfa y ribavirina pueden tener un riesgo especial. Deberá realizarse un seguimiento pormenorizado de los pacientes con riesgo aumentado (ver también sección 4.6).

**Disfunción hepática:** En pacientes tratados con didanosina raras veces se ha observado insuficiencia hepática de etiología desconocida. Se controlará en los pacientes las posibles elevaciones de enzimas hepáticas y se suspenderá la administración de didanosina si éstas aumentan por encima de más de 5 veces el límite superior de la normalidad. Se considerará la reanudación del tratamiento solamente en el caso de que los beneficios potenciales superen claramente los posibles riesgos.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de didanosina en pacientes con alteraciones hepáticas importantes. Los pacientes afectados de hepatitis crónica B o C y tratados con terapia antirretroviral de combinación presentan un riesgo incrementado de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente fatales. En el caso de terapia antiviral concomitante para el tratamiento de la hepatitis B o C, se deberá tener en cuenta la información contenida en la Ficha Técnica de estos medicamentos.

Los pacientes con disfunción hepática pre-existente incluyendo hepatitis activa crónica presentan un aumento de la frecuencia de anomalías en la función hepática durante la terapia antirretroviral de combinación y deberán ser monitorizados según la práctica estándar. Si se observa evidencia de un empeoramiento en la función hepática de estos pacientes, deberá considerarse la interrupción o discontinuación del tratamiento.

**Hipertensión portal no cirrótica:** Se han notificado casos post-comercialización de hipertensión portal no cirrótica, incluidos casos que llevaron a trasplante hepático o muerte. Los casos de hipertensión portal no cirrótica asociada a didanosina se confirmaron por biopsia hepática en los pacientes sin evidencia de hepatitis viral. El inicio de los signos y síntomas osciló de meses a años tras el inicio del tratamiento con didanosina. Las características comunes incluyeron elevación de las enzimas hepáticas, varices esofágicas, hematemesis, ascitis y esplenomegalia.

Los pacientes tratados con didanosina deben ser monitorizados por la aparición de signos tempranos de hipertensión portal (por ejemplo, trombocitopenia y esplenomegalia) durante las visitas médicas rutinarias. Debe considerarse la realización de pruebas de laboratorio adecuadas que incluyan enzimas hepáticas, bilirrubina sérica, albúmina, recuento sanguíneo completo, cociente internacional normalizado (INR) y ultrasonografía. Debe discontinuarse el tratamiento con didanosina en pacientes con evidencia de hipertensión portal no cirrótica.

**Neuropatía periférica:** Los pacientes en tratamiento con didanosina pueden desarrollar neuropatía periférica tóxica, generalmente caracterizada por entumecimiento distal simétrico bilateral, hormigueo y dolor en los pies, y con menor frecuencia, en las manos. Si se desarrollan síntomas de neuropatía periférica, los pacientes deben ser cambiados a un régimen de tratamiento alternativo.

**Cambios retinianos o del nervio óptico:** Los pacientes en tratamiento con didanosina raramente han experimentado lesiones retinianas o del nervio óptico, principalmente a dosis superiores a las actualmente recomendadas. Debe considerarse la realización de un examen oftalmológico que incluya agudeza visual, visión en color, y una oftalmoscopia dilatada anualmente y también en el caso de aparición de cambios visuales en pacientes tratados con didanosina.

**Síndrome de Reconstitución Inmune:** Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada (TARC), en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y

neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente conocido como *Pneumocystis carinii*). Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

**Lipoatrofia:** sobre la base de la toxicidad mitocondrial, se ha demostrado que didanosina produce pérdida de grasa subcutánea, que es más evidente en la cara, extremidades y nalgas.

#### *Peso y parámetros metabólicos*

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

**Osteonecrosis:** Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad de movimiento.

**Infecciones oportunistas:** Los pacientes tratados con didanosina o cualquier otra terapia antirretroviral pueden seguir desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH o del tratamiento. Por ello, estos pacientes deben mantenerse bajo observación clínica estrecha por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

#### **Interacción con otros medicamentos:**

*Tenofovir:* La administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina produce un aumento en la exposición sistémica a didanosina de un 40-60%, lo que puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con didanosina (ver sección 4.5). Se han notificado raramente casos de pancreatitis y acidosis láctica, algunos de ellos fatales.

La administración de una dosis reducida de didanosina (250 mg) para evitar la sobreexposición a didanosina en caso de coadministración con tenofovir disoproxil fumarato, se ha asociado con un porcentaje elevado de fracaso virológico y de aparición de resistencias en fases tempranas con varias de las combinaciones analizadas.

Por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina, sobre todo en pacientes con carga viral elevada y recuento bajo de leucocitos CD4. La coadministración de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina a una dosis de 400 mg por día se ha asociado con una disminución significativa del recuento de células CD4, posiblemente debido a un incremento de didanosina fosforilada (activa) en la interacción intracelular. En el caso de que esta combinación se considerase estrictamente necesaria, deberá someterse a los pacientes a vigilancia estrecha para hacer un seguimiento de la eficacia y la aparición de reacciones adversas relacionadas con didanosina.

*Ganciclovir y valganciclovir:* La coadministración de didanosina con ganciclovir o valganciclovir puede dar lugar al aumento de las toxicidades asociadas a didanosina. Los pacientes deberán estar estrechamente controlados (ver sección 4.5).

#### *Combinaciones no recomendadas:*

En pacientes infectados por VIH que fueron tratados con didanosina asociada con hidroxiurea y estavudina, se detectaron casos de pancreatitis (mortal y no mortal) y neuropatía periférica (grave en algunos casos) (ver sección 4.3 y 4.5). En pacientes infectados con VIH, tratados con medicamentos antirretrovirales e hidroxiurea, durante el seguimiento post-comercialización de seguridad del medicamento, se han encontrado casos de hepatotoxicidad y fallo hepático que en algunos casos terminó en muerte; las alteraciones hepáticas mortales se detectaron con más frecuencia en los pacientes tratados con didanosina, hidroxiurea y estavudina. Por lo tanto, esta combinación debe evitarse.

*Alopurinol:* La coadministración de didanosina y alopurinol produce un aumento de la exposición sistémica a didanosina, lo que puede provocar toxicidad asociada a didanosina. Por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante de alopurinol y didanosina. A los pacientes tratados con didanosina que requieran la administración de alopurinol, se les debe cambiar a un tratamiento alternativo (ver sección 4.5).

No se recomienda la administración concomitante de ribavirina y didanosina debido al incremento del riesgo de reacciones adversas, especialmente toxicidad mitocondrial (ver sección 4.5).

**Terapia triple-nucleósido:** Se han notificado casos con un índice elevado de fracaso virológico y de aparición de resistencias en etapas tempranas cuando se administra didanosina combinada con tenofovir disoproxil fumarato y lamiduvina en régimen de una vez al día..

#### Población pediátrica

**Niños menores de 3 meses:** No se dispone de experiencia clínica suficiente para recomendar una pauta de dosificación.

**Disfunción mitocondrial:** Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que los análogos de nucleósidos y nucleótidos pueden causar daño mitocondrial de grado variable. Se han notificado casos de disfunción mitocondrial en lactantes VIH-negativos expuestos *in utero* y/o tratados con análogos de nucleósidos posteriormente a su nacimiento. Las reacciones adversas principales que se encontraron fueron alteraciones hematológicas (anemia, neutropenia), alteraciones metabólicas (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas alteraciones son a menudo transitorias. Se han notificado algunos casos de alteraciones neurológicas que aparecieron después de un tiempo de la administración (hipertensión, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente se desconoce si estas alteraciones neurológicas son permanentes o transitorias. Cualquier paciente pediátrico expuesto a análogos de nucleósidos y nucleótidos *in utero*, aunque sea un paciente pediátrico VIH-negativo, debe ser sometido a un seguimiento clínico y de laboratorio y debe investigarse completamente la posible aparición de disfunción mitocondrial en caso de signos o síntomas relevantes. Estos hallazgos no afectan a las actuales recomendaciones nacionales para el uso de la terapia antirretroviral en las mujeres embarazadas con el fin de prevenir la transmisión vertical del VIH

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

En base a los resultados de un estudio con ketoconazol, se recomienda que los medicamentos que puedan alterarse por la acidez gástrica (ejemplo: azoles de administración oral, como itraconazol), se administren al menos 2 horas antes de la dosis de didanosina (ver Tabla 1).

La administración concomitante de didanosina con medicamentos causantes conocidos de neuropatía periférica o de pancreatitis puede incrementar el riesgo de estas toxicidades. Los pacientes que reciben estos medicamentos deben ser observados cuidadosamente.

Uso concomitante no recomendado

**Ribavirina:** En base a los datos *in vitro*, se ha comprobado que ribavirina aumenta los niveles trifosfato intracelulares de didanosina. Se han notificado casos de fallo hepático mortal, así como neuropatía periférica, pancreatitis e hiperlactatemia sintomática/acidosis láctica en pacientes que recibían didanosina y ribavirina con o sin estavudina. No se recomienda la coadministración de ribavirina y didanosina (ver sección 4.4).

**Antibióticos:** Al igual que con otros productos que contienen componentes antiácidos tales como magnesio y/o aluminio, Videx polvo para solución oral no debe tomarse junto con antibióticos tetracíclicos. Asimismo, las concentraciones plasmáticas de algunos antibióticos quinolónicos (ej. ciprofloxacino), disminuyen por la utilización de antiácidos contenidos en o administrados con Videx (ver Tabla 1). Se recomienda no administrar medicamentos que pudieran interaccionar con antiácidos, durante las 2 horas siguientes a la toma de Videx polvo para solución oral.

**Tenofovir:** No se recomienda la administración concomitante de didanosina y tenofovir disoproxil fumarato (ver Tabla 1 y sección 4.4).

**Alopurinol:** No se recomienda la administración concomitante de alopurinol (un inhibidor de la xantina oxidasa) con didanosina. A los pacientes tratados con didanosina que requieran la administración de alopurinol, se les debe cambiar a un régimen de tratamiento alternativo (ver Tabla 1 y sección 4.4). La xantina oxidasa es un enzima involucrado en el metabolismo de la didanosina. Otros inhibidores de la xantina oxidasa pueden incrementar la exposición a didanosina cuando se administran juntos y de esta manera aumentar el riesgo de reacciones adversas asociadas a didanosina. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados en relación a los efectos indeseables de la didanosina (ver sección 4.8).

Otras interacciones

Las interacciones entre didanosina y agentes antirretrovirales u otros medicamentos no antirretrovirales se muestran en la Tabla 1 a continuación (aumento se indica como “↑”, disminución como “↓”, no cambio como “↔”). A no ser que se indique lo contrario, los estudios se han realizado en pacientes infectados por VIH.

**Tabla 1. Interacciones entre didanosina y otros medicamentos**

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub>	Recomendación en relación a la administración concomitante con didanosina
<b>ANTI-INFECCIOSOS</b>		
<b>Antirretrovirales</b>		
<b>Inhibidores no-nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INNTIs)</b>		
Etravirina/Didanosina comprimido tamponado (200 mg dos veces al día / 400 mg dosis única)	Didanosina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Etravirina: AUC: ↔	No es necesario realizar ajuste de dosis para ninguno de los medicamentos.

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub>	Recomendación en relación a la administración concomitante con didanosina
	C <sub>max</sub> : ↔	
<b>Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTIs)</b>		
Estavudina / Didanosina comprimido tamponado (40 mg cada 12 horas durante 4 días / 100 mg cada 12 horas durante 4 días)	Didanosina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Estavudina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 17%	Esta combinación está contraindicada ya que ambos medicamentos exhiben alto riesgo de toxicidad mitocondrial (ver sección 4.3 y 4.4).
Tenofovir disoproxil fumarato	La administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina genera un aumento de un 40-60% en la exposición sistémica a didanosina lo que puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con la didanosina. Se han notificado raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales. La administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina en una dosis de 400 mg al día se ha asociado con una disminución significativa en el recuento de las células CD4, posiblemente debido a una interacción intracelular que incrementa el nivel de didanosina fosforilada (activa). La administración de una dosis menor de didanosina, 250 mg, junto con tenofovir disoproxil fumarato se ha asociado con casos de elevadas tasas de fallo virológico tras la evaluación de varias combinaciones empleadas en el tratamiento de la infección por VIH-1.	No se recomienda la administración concomitante de didanosina y tenofovir disoproxil fumarato.
Zidovudina / Didanosina comprimido tamponado (200 mg cada 8 horas durante 3 días / 200 mg cada 12 horas durante 3 días)	Didanosina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Zidovudina: AUC: ↓ 10% C <sub>max</sub> : ↓ 16,5%	No es necesario realizar ajuste de dosis para ninguno de los medicamentos.



<b>Medicamento por áreas terapéuticas (dosis en mg)</b>	<b>Efectos sobre las concentraciones de medicamento</b> <b>Cambio porcentual medio en AUC, C<sub>max</sub></b>	<b>Recomendación en relación a la administración concomitante con didanosina</b>
<b>Inhibidores de la proteasa</b>		
Darunavir/ Ritonavir/Didanosina cápsulas gastroresistentes (600 mg administrados con una dosis baja de ritonavir dos veces al día / 400 mg una vez al día)	Didanosina (administrada con el estómago vacío 2 horas antes de darunavir/ritonavir administrados con comida): AUC: ↓ 9% C <sub>max</sub> : ↓ 16%  Darunavir (administrado concomitantemente con una dosis baja de ritonavir): AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	No es necesario realizar ajuste de dosis para ninguno de los medicamentos.
<b>Antibióticos</b>		
Ciprofloxacino / Didanosina comprimido tamponado (750 mg cada 12 horas durante 3 días, 2 horas antes de didanosina / 200 mg cada 12 horas durante 3 días)	Didanosina: AUC: ↓ 16% C <sub>max</sub> : ↓ 28%  Ciprofloxacino: AUC: ↓ 26% C <sub>max</sub> : ↓ 16%	Las concentraciones plasmáticas de algunos antibióticos quinolónicos (por ejemplo, ciprofloxacino) disminuyen por la administración con antiácidos contenidos en o administrados con Videx. Los medicamentos que pueden interaccionar con los antiácidos no deben administrarse durante las dos horas siguientes a la administración de los comprimidos de Videx.
Dapsona / Didanosina comprimido tamponado (100 mg dosis única / 200 mg cada 12 horas durante 14 días)	Dapsona: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	No es necesario realizar ajuste de dosis para ninguno de los medicamentos.
Ganciclovir / Didanosina comprimido tamponado (1000 mg cada 8 horas / 200 mg cada 12 horas)	Didanosina (ganciclovir administrado simultáneamente o 2 horas después):  AUC <sub>estado estacionario</sub> : ↑ 111% C <sub>max</sub> : no disponible  Ganciclovir (administrado 2 horas después pero no	Los pacientes que tomen didanosina en combinación con ganciclovir y valganciclovir deben ser cuidadosamente monitorizados por las toxicidades asociadas a didanosina.

<b>Medicamento por áreas terapéuticas (dosis en mg)</b>	<b>Efectos sobre las concentraciones de medicamento</b> <b>Cambio porcentual medio en AUC, C<sub>max</sub></b>	<b>Recomendación en relación a la administración concomitante con didanosina</b>
Valganciclovir	simultáneamente con didanosina): AUC <sub>estado estacionario</sub> : ↓ 21% C <sub>max</sub> : no disponible  Aunque no se ha establecido la magnitud del aumento en la exposición a didanosina cuando se administra concomitantemente con valganciclovir, puede esperarse un aumento en la exposición a didanosina cuando estos agentes se administran concomitantemente.	
Rifabutina / Didanosina comprimido tamponado (300 o 600 mg al día durante 12 días / 167 o 250 mg cada 12 horas durante 12 días)	Didanosina: AUC: ↑ 13% C <sub>max</sub> : ↑ 17%	No es necesario realizar ajuste de dosis para ninguno de los medicamentos.
Sulfametoxazol / Didanosina comprimido tamponado (1000 mg dosis única / 200 mg dosis única)	Didanosina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Sulfametoxazol: AUC: ↓ 11% C <sub>max</sub> : ↓ 12%	No es necesario realizar ajuste de dosis para ninguno de los medicamentos.
Trimetoprima / Didanosina comprimido tamponado (200 mg dosis única / 200 mg dosis única)	Didanosina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 17%  Trimetoprima: AUC: ↑ 10% C <sub>max</sub> : ↓ 22%	No es necesario realizar ajuste de dosis para ninguno de los medicamentos.
<b>Agentes anti-fúngicos</b>		
Azoles		Los medicamentos que puedan alterarse por la acidez gástrica (ejemplo: azoles de administración oral, como itraconazol), se deben

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub>	Recomendación en relación a la administración concomitante con didanosina
		administrar al menos 2 horas antes de la dosis de didanosina.
<b>AGENTES ÁCIDO REDUCTORES</b>		
<b>Antagonistas del receptor H<sub>2</sub></b>		
Ranitidina / Didanosina comprimido tamponado (150 mg dosis única, 2 horas antes de didanosina / 375 mg dosis única)	Didanosina: AUC: ↑ 14% C <sub>max</sub> : ↑ 13%  Ranitidina: AUC: ↓ 16% C <sub>max</sub> : ↔	No es necesario realizar ajuste de dosis para ninguno de los medicamentos.
<b>AGENTES ANTI-EMÉTICOS</b>		
Metoclopramida / Didanosina comprimido tamponado (10 mg dosis única / 300 mg dosis única)	Didanosina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 13%	No es necesario realizar ajuste de dosis para ninguno de los medicamentos.
<b>AGENTES ANTI-GOTA</b>		
Alopurinol / Didanosina comprimido tamponado (voluntarios sanos, 300 mg una vez al día durante 7 días / 400 mg dosis única el día 1 y el día 8)	Didanosina: AUC: ↑ 105% C <sub>max</sub> : ↑ 71%	No se recomienda la administración concomitante de didanosina y alopurinol. A los pacientes tratados con didanosina que requieran la administración de alopurinol se les debe cambiar a un régimen de tratamiento alternativo y ser cuidadosamente monitorizados por los efectos indeseables de la didanosina.
<b>OPIOIDES</b>		
Loperamida / Didanosina comprimido tamponado (4 mg cada 6 horas durante 1 día / 300 mg dosis única)	Didanosina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23%	No es necesario realizar ajuste de dosis para ninguno de los medicamentos.
Metadona / Didanosina comprimido tamponado (dosis de mantenimiento crónico / 200 mg dosis única) cápsulas gastrorresistentes	Didanosina: AUC: ↓ 57% C <sub>max</sub> : ↓ 66%  AUC: ↓ 29%	Si didanosina se utiliza en combinación con metadona, los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados para una

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub>	Recomendación en relación a la administración concomitante con didanosina
(dosis de mantenimiento crónico / 400 mg dosis única)	C <sub>max</sub> : ↓ 41%	adecuada respuesta clínica.

La ingestión de Videx con alimentos altera la farmacocinética de didanosina (ver sección 5.2).

### ***Población pediátrica***

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de didanosina en mujeres embarazadas y se desconoce si didanosina puede causar lesiones fetales o alterar la capacidad reproductora cuando se administra durante el embarazo. Se ha notificado acidosis láctica (ver sección 4.4), en ocasiones fatal, en mujeres embarazadas que recibieron la combinación de didanosina y estavudina, con o sin otro tratamiento antirretroviral. Por ello, la administración de didanosina durante el embarazo sólo debe considerarse si está claramente indicado y el beneficio potencial supera el posible riesgo.

Los estudios teratológicos realizados en ratas y conejos no evidenciaron efectos embriotóxicos, fetotóxicos o teratogénicos. Un estudio realizado en ratas demostró que didanosina y/o sus metabolitos se transfieren al feto a través de la placenta.

### Lactancia

Se desconoce si didanosina se excreta en la leche materna. Se recomienda que las mujeres en tratamiento con didanosina no den el pecho debido a las potenciales reacciones adversas graves que pudiera producir en los lactantes.

Didanosina fue levemente tóxica para las ratas madres y las crías durante la fase intermedia y final de la lactancia (disminución de la ingesta alimenticia y de la ganancia de peso) a dosis de 1.000 mg/kg/día, pero el desarrollo físico y funcional de las camadas posteriores no se alteró. Un estudio posterior demostró que tras la administración oral, didanosina y/o sus metabolitos se excretaban en la leche de ratas lactantes.

### Fertilidad

En ratas, didanosina no alteró la capacidad reproductora de los machos ni de las hembras después del tratamiento, antes y durante el apareamiento, gestación y lactancia, a dosis diarias de didanosina de hasta 1000 mg/kg/día. En los estudios de reproducción perinatal y postnatal en ratas, didanosina no indujo efectos tóxicos.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas.

#### 4.8 Reacciones adversas

La mayoría de los efectos adversos graves observados reflejan en general la evolución clínica de la infección por VIH.

En los datos preliminares recogidos de los regímenes en monoterapia, no se observaron problemas de seguridad diferentes en comparación con los datos del régimen triple presentados a continuación. Los estudios comparativos entre Videx una vez al día y Videx dos veces al día no mostraron diferencias significativas en términos de incidencia de pancreatitis y de neuropatía periférica.

La pancreatitis, que en algunos casos puede ser fatal, fue notificada en <1% de los pacientes tratados con Videx cápsulas gastroresistentes; los pacientes con enfermedad por VIH avanzada o historial de pancreatitis pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar pancreatitis (ver secciones 4.2 y 4.4).

Se han asociado síntomas neurológicos periféricos (8%) con Videx (ver sección 4.4).

A continuación se listan las reacciones adversas moderadas o de mayor gravedad con al menos una posible relación con el régimen de tratamiento (en base al criterio del investigador) notificadas de un estudio clínico abierto (estudio -148), en 482 pacientes tratados con Videx comprimidos más estavudina y nelfinavir, y en un estudio clínico (estudio -152) que evaluaba Videx cápsulas gastroresistentes como parte de un régimen triple en 255 adultos naive infectados por VIH. También se listan las reacciones adversas observadas después de la aprobación asociadas a regímenes de tratamiento antirretroviral que incluyen Videx.

La frecuencia de las reacciones adversas listadas a continuación se define utilizando el siguiente convenio MedDRA: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Infecciones e infestaciones:	poco frecuentes: sialoadenitis*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	poco frecuentes: anemia*, leucopenia*, trombocitopenia*
Trastornos del sistema inmunológico:	poco frecuentes: reacción anafiláctica**
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	frecuentes: anorexia* poco frecuentes: acidosis láctica*, diabetes mellitus*, hipoglucemia**, hiperglucemia*
Trastornos del sistema nervioso:	frecuentes: síntomas neurológicos periféricos (incluyendo neuropatía), cefalea
Trastornos oculares:	poco frecuentes: sequedad ocular*, despigmentación de la retina**, neuritis óptica**

Trastornos gastrointestinales:	muy frecuentes: diarrea frecuentes: náuseas, vómitos, dolor abdominal, flatulencia*, sequedad de boca* raras: aumento de la glándula paratiroidea*
Trastornos hepatobiliares:	frecuentes: hepatitis* poco frecuentes: esteatosis hepática*, fallo hepático** raras: hipertensión portal no cirrótica* (ver sección 4.4)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	frecuentes: erupción cutánea poco frecuentes: alopecia*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	frecuentes: mialgia (con o sin aumento de la creatinin fosfoquinasa)*, artralgia* poco frecuentes: rabdomiolisis incluyendo fallo renal agudo y hemodiálisis** raras: miopatía*
Trastornos del aparato reproductor y de la mama:	frecuentes: ginecomastia*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	frecuentes: fatiga, astenia*, escalofríos y fiebre*, dolor*
Exploraciones complementarias:	frecuentes: amilasa sérica elevada/anormal*, creatinin fosfoquinasa elevada/anormal* poco frecuentes: fosfatasa alcalina elevada/anormal*

\* Reacciones adversas observadas en ensayos clínicos post-comercialización en asociación a tratamientos antirretrovirales que contienen didanosina

\*\* Esta reacción adversa fue identificada a través del seguimiento post-comercialización pero no se observó en ensayos clínicos randomizados controlados. La categoría de frecuencia se ha estimado con un cálculo estadístico en base al número total de pacientes expuestos a Videx en ensayos clínicos randomizados controlados y uso compasivo (n=1873)

### **Anomalías de laboratorio:**

Las anomalías de laboratorio (grado 3-4) notificadas en los estudios -148 (comprimidos) y -152 (cápsulas gastroresistentes) incluyeron aumento de la lipasa en un 7% y 5% respectivamente, aumento de ALT en un 3% y 6% respectivamente, aumento de AST en un 3% y 5% respectivamente, aumento de ácido úrico en el 2% de los pacientes en ambos estudios y aumento de bilirrubina en un 1% y < 1% de los pacientes respectivamente. En ambos estudios -148 y -152 se comunicó neutropenia (grado 3-4) en el 2% de los pacientes, anemia en < 1% y 1% en los estudios -148 y -152, respectivamente, y trombocitopenia en 1% y < 1% de los pacientes respectivamente.

Al inicio de la terapia antirretroviral combinada (TARC), puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

#### *Lipoatrofia*

Se ha demostrado que didanosina produce pérdida de grasa subcutánea, que es más evidente en la cara, extremidades y nalgas. La incidencia y gravedad de la lipoatrofia está relacionada con la exposición acumulativa, y a menudo no es reversible cuando se interrumpe el tratamiento con didanosina. Los pacientes que reciben Videx deben ser examinados con frecuencia por si presentaran signos de lipoatrofia. Cuando se encuentre dicho desarrollo, se debe interrumpir el tratamiento con Videx (ver sección 4.4).

#### *Parámetros metabólicos*

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

Osteonecrosis: se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción (ver sección 4.4).

Con la utilización de didanosina se han notificado casos de acidosis láctica, en ocasiones fatal, generalmente asociados con hepatomegalia severa y esteatosis hepática (ver sección 4.4).

#### ***Población pediátrica***

Los datos de seguridad en pacientes pediátricos fueron generalmente similares a los observados en adultos. Se ha notificado una mayor hemotoxicidad con la combinación con zidovudina comparado con la monoterapia con didanosina. Un pequeño número de pacientes pediátricos ha presentado cambios retinianos o del nervio óptico, generalmente con dosis superiores a las recomendadas (ver sección 4.4).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

### **4.9 Sobredosis**

No se conoce antídoto para la sobredosis por didanosina. Los estudios iniciales, en los que se administró didanosina a dosis diez veces superiores a las recomendadas, indican que las complicaciones que podrían esperarse de una sobredosis incluirían pancreatitis, neuropatía periférica, hiperuricemia y disfunción hepática.

Didanosina no es dializable por diálisis peritoneal, aunque existe un cierto aclaramiento por hemodiálisis. (La fracción libre de didanosina durante una sesión de diálisis media de 3 a 4 horas fue aproximadamente del 20-35% de la dosis presente en el organismo al inicio de la diálisis).

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa, código ATC: J05AF02

#### **Mecanismo de acción**

Tras su entrada en la célula, didanosina (2', 3'-dideoxiinosina) se convierte enzimáticamente en trifosfato de dideoxiadenosina (ddATP), su metabolito activo. En la replicación del ácido nucleico vírico, la incorporación de este 2', 3'-dideoxinucleósido impide la extensión de la cadena, inhibiendo la replicación viral.

Además, el ddATP inhibe la transcriptasa inversa del VIH, al competir con el dATP por la fijación al sitio activo del enzima, impidiendo la síntesis de DNA provírico.

#### **Actividad antiviral *in vitro***

Didanosina es un inhibidor de la replicación del VIH-1 y VIH-2 en cultivo de células humanas y líneas celulares.

#### **Resistencia**

La evidencia actual indica que la incidencia de resistencia a didanosina es un suceso infrecuente y que la resistencia generada lo es en grado moderado. Se han seleccionado *in vivo* cultivos resistentes a didanosina y se han asociado con cambios de genotipo específicos en la región del codón de la transcriptasa inversa (codones L74V (más prevalente), K65R, M184V y T69S/G/D/N). Los cultivos clínicos que mostraron un descenso en la susceptibilidad a didanosina incluyeron una o más mutaciones asociadas a didanosina. Los virus mutantes que contenían la sustitución L74V mostraron un descenso en la virulencia y estos mutantes revirtieron rápidamente al tipo salvaje en ausencia de didanosina.

#### *Resistencia cruzada*

La resistencia cruzada entre didanosina y cualquier clase de antirretroviral excepto los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTIs) es improbable. Se ha observado resistencia cruzada entre didanosina e INTIs en cultivos que contenían mutaciones multiresistentes tales como el complejo Q151M, K65R, 3 o más mutaciones asociadas a análogos de timidina (TAMs), T69ins o mutaciones múltiples asociadas a análogos de nucleósido (NAMs).

#### **Resultados clínicos**

Utilizando la formulación de comprimidos, el efecto de la administración de Videx dos veces al día, solo o en combinación con zidovudina, se ha evaluado en múltiples ensayos clínicos controlados y aleatorizados relevantes (ACTG 175, ACTG 152, DELTA, CPCRA 007). Estos estudios confirmaron que el tratamiento con Videx comprimidos, tanto en monoterapia como en combinación con zidovudina, reduce el riesgo de la progresión de la enfermedad o muerte por el VIH, cuando se compara con zidovudina en monoterapia en pacientes infectados por el VIH, incluyendo adultos sintomáticos y asintomáticos con recuento de CD4 < 500 células/mm<sup>3</sup> y pacientes pediátricos con evidencia de inmunosupresión. La principal demostración de los beneficios clínicos de didanosina se ha realizado mediante el ensayo ACTG 175 con la formulación de comprimidos tamponados de Videx administrados dos veces al día. Este estudio demostró que 8 semanas de tratamiento con zidovudina (200 mg) tres veces al día, Videx comprimidos (200 mg) dos veces al día, o Videx comprimidos (200 mg) dos veces al día más zidovudina (200 mg) tres veces al día disminuyó el RNA plasmático del VIH en 0,26, 0,65 y 0,93 log<sub>10</sub> copias/ml, respectivamente.

#### *Pacientes sin tratamiento antirretroviral previo (naïve)*



La eficacia de Videx comprimidos o polvo se ha evaluado en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo en dos ensayos clínicos abiertos aleatorizados de 48 semanas.

El *estudio START II* (n=205) fue un estudio abierto, aleatorizado, multicéntrico, que comparó Videx (200 mg o 125 mg en pacientes con peso <60 kg) dos veces al día más estavudina (40 mg o 30 mg en pacientes con peso <60 kg) dos veces al día e indinavir (800 mg) tres veces al día con zidovudina (200 mg) tres veces al día más lamivudina (150 mg) dos veces al día e indinavir (800 mg) tres veces al día. Durante las 48 semanas de tratamiento, los resultados fueron favorables al brazo de Videx. Sin embargo, no puede llegarse a conclusiones formales sobre la equivalencia de los dos regímenes.

Ya que didanosina muestra una semivida intracelular muy larga (>24 horas), lo que permite la acumulación de su entidad ddATP farmacológicamente activa durante períodos prolongados de tiempo, la administración de la dosis diaria total de Videx en un régimen de una vez al día ha sido evaluada en estudios clínicos.

El *estudio -148* (n= 756) fue un estudio abierto, aleatorizado, que comparó Videx (400 mg o 250 mg en pacientes con peso < 60 kg) una vez al día más estavudina (40 mg o 30 mg en pacientes con peso <60 kg) dos veces al día y nelfinavir (750 mg) tres veces al día con zidovudina (300 mg) dos veces al día más lamivudina (150 mg) dos veces al día y nelfinavir (750 mg) tres veces al día (Tabla 2). Después de 48 semanas de tratamiento, los resultados fueron favorables al brazo de zidovudina, lamivudina y nelfinavir, en comparación con el brazo de Videx, estavudina y nelfinavir, en términos de proporción de pacientes con carga viral indetectable (la proporción de pacientes con copias de RNA de VIH < 400 copias/ml fue el 53% para el brazo con Videx y 62% para el comparador). Sin embargo, no puede llegarse a conclusiones formales sobre este estudio debido a aspectos metodológicos.

**Tabla 2: Resultados del tratamiento aleatorizado en la semana 48 (Estudio -148)**

<b>Parámetro</b>	<b>Videx + estavudina + nelfinavir n=503</b>	<b>zidovudina + lamivudina + nelfinavir n=253</b>
<b>RNA del VIH &lt; 400 copias/ml, respuesta al tratamiento, %</b>	53	62
<b>RNA del VIH &lt; 50 copias/ml, respuesta al tratamiento, %</b>	37	47
<b>Cambio medio respecto al basal del RNA del VIH, log<sub>10</sub> copias/ml</b>	-2,46 (n=321 <sup>a</sup> )	-2,65 (n=173 <sup>a</sup> )
<b>Cambio medio respecto al basal en el recuento CD4, células/mm<sup>3</sup></b>	208,5 (n=320 <sup>a</sup> )	215,7 (n=173 <sup>a</sup> )

<sup>a</sup> Número de pacientes evaluables.

#### *Pacientes con tratamiento antirretroviral previo*

El *estudio -147* (n= 123) fue un estudio abierto aleatorizado de dos brazos que comparó Videx (400 mg o 250 mg en pacientes con peso <60 kg) una vez al día frente a Videx (200 mg o 125 mg en pacientes con peso <60 kg) dos veces al día, en combinación con estavudina y zidovudina. En el establecimiento de una triterapia, el estudio indica que en la mayoría de los pacientes asintomáticos que se mantuvieron estables en su primer régimen de triterapia conteniendo Videx dos veces al día, el cambio a una terapia de combinación similar con Videx una vez al día no impactó en la eficacia antiviral a corto plazo (24 semanas).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

**Absorción:** Didanosina es rápidamente degradada a pH ácido. Por ello, todas las formulaciones orales excepto las cápsulas duras gastroresistentes deben contener o ser administradas junto con agentes tampón.

La administración de didanosina con alimentos produce una disminución significativa (aproximadamente del 50%) de la biodisponibilidad. Videx debe administrarse al menos 30 minutos antes de la ingesta de alimentos. Un estudio realizado en 10 pacientes VIH seropositivos asintomáticos, demostró que la administración de Videx comprimidos de 30 minutos a 1 hora antes de la ingesta, no producía cambios significativos en la biodisponibilidad de la didanosina comparado con la administración postprandial. La administración de los comprimidos 1 a 2 horas después de la ingesta se relacionó con un descenso del 55% en los valores de  $C_{max}$  y AUC, comparable con el descenso observado cuando la formulación se administró inmediatamente después de la ingesta.

En 30 pacientes que recibieron 400 mg de didanosina, una vez al día, en ayunas, como Videx comprimidos tamponados, en una única dosis, el AUC fue  $2516 \pm 847$  ng.h/ml (34%) (media  $\pm$  DE [%CV]) y la  $C_{max}$  fue  $1475 \pm 673$  ng/ml (46%).

**Distribución:** El volumen de distribución en estado de equilibrio es, por término medio, de 54 l, sugiriendo que existe una cierta captación de didanosina por los tejidos corporales. El nivel de didanosina en líquido cefalorraquídeo una hora después de una perfusión alcanza, por término medio, el 21% del nivel plasmático simultáneo.

**Biotransformación:** El metabolismo de didanosina en el hombre no se ha evaluado. Sin embargo, en base a los estudios en animales, se presume que sigue la misma vía responsable de la eliminación de las purinas endógenas.

**Eliminación:** La vida media de eliminación tras la administración IV de didanosina es de 1,4 horas, aproximadamente. El aclaramiento renal representa el 50% del aclaramiento corporal total (800 ml/min), indicando que, además de la filtración glomerular, la secreción tubular activa es responsable de la eliminación renal de didanosina. La recuperación urinaria de didanosina es de aproximadamente el 20% de la dosis tras su administración oral. No hay evidencia de acumulación de didanosina tras su administración por vía oral durante 4 semanas.

**Insuficiencia hepática:** No se observaron cambios significativos en la farmacocinética de didanosina entre los pacientes hemofílicos con elevaciones persistentes crónicas de los enzimas hepáticos (n=5), lo que puede ser indicativo de insuficiencia hepática; en los pacientes hemofílicos con incremento normal o menos severo de los enzimas hepáticos (n=8); ni en los pacientes no-hemofílicos con niveles enzimáticos normales (n=8) tras la administración de una única dosis IV u oral. La farmacocinética de didanosina también ha sido estudiada en 12 pacientes no infectados por VIH con insuficiencia hepática de moderada (n=8) a grave (n=4) (Child-Pugh, clase B o C). Los valores medios del AUC y  $C_{max}$  tras la administración de una única dosis de 400 mg de didanosina fueron aproximadamente un 13% y un 19% más elevados respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática comparado con sujetos sanos. En los pacientes con insuficiencia hepática, los valores AUC y  $C_{max}$  fueron similares a los observados en sujetos sanos provenientes de otros estudios y estaban dentro de la variabilidad farmacocinética de la didanosina (ver sección 4.2).

**Insuficiencia renal:** La semivida de didanosina tras la administración oral aumentó desde una media de 1,4 horas en pacientes con función renal normal a 4,1 horas en pacientes con insuficiencia renal grave que requería diálisis. Tras la administración de una dosis oral, didanosina no fue detectable en el líquido de diálisis peritoneal; la recuperación en el líquido de hemodiálisis osciló desde el 0,6% al 7,4% de la dosis, durante un período de diálisis de 3-4 horas. Los pacientes con un aclaramiento de creatinina  $< 60$  ml/min pueden presentar un mayor riesgo de toxicidad por didanosina, debido a la disminución del aclaramiento del medicamento. En estos pacientes, se recomienda reducir la dosis (ver sección 4.2).

### ***Población pediátrica***

**Absorción:** La variabilidad en la cantidad de didanosina absorbida es mayor en pacientes pediátricos que en adultos. La biodisponibilidad absoluta de didanosina administrada por vía oral fue aproximadamente del 36% tras la primera dosis, y del 47% en estado de equilibrio.

**Distribución:** El nivel de didanosina en LCR alcanza el 46% del nivel plasmático simultáneo tras la administración IV de dosis de 60 ó 90 mg/m<sup>2</sup> y dosis equivalentes de 120 ó 180 mg/m<sup>2</sup> por vía oral. Se detectaron concentraciones medibles de didanosina en LCR hasta 3,5 horas después de su administración.

**Eliminación:** La vida media de eliminación, tras la administración IV de didanosina, es de aproximadamente 0,8 horas. El aclaramiento renal representa aproximadamente un 59% del aclaramiento corporal total (315 ml/min/m<sup>2</sup>), indicando que las vías renal y no renal están implicadas en la eliminación. Después del tratamiento oral, la recuperación urinaria de didanosina es de aproximadamente un 17% de la dosis. No hay evidencia de acumulación de didanosina tras la administración oral durante un período de 26 días.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

En estudios de toxicidad aguda realizados en ratón, rata y perro, la dosis letal mínima fue superior a 2000 mg/kg, que equivale a aproximadamente 300 veces la dosis máxima recomendada en humanos.

**Toxicidad a dosis repetidas:** Los estudios de toxicidad a dosis repetidas orales revelaron la existencia de toxicidad dosis-limitante en el músculo esquelético de los roedores (pero no en perros), tras un tratamiento prolongado (> 90 días) con dosis de didanosina de aproximadamente 1,2-12 veces la dosis calculada para humanos. Además, en estudios con dosis repetidas, se observó leucopenia en perros y ratas, y trastornos gastrointestinales (heces blandas, diarrea) en perros con dosis de aproximadamente 5-14 veces la dosis máxima en humanos.

**Carcinogenicidad:** En estudios de carcinogenicidad, se han observado alteraciones no neoplásicas que incluyeron miopatía del músculo esquelético, alteraciones hepáticas y una exacerbación de la aparición de cardiomiopatía espontánea relacionada con la edad.

Se realizaron estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratón y rata durante 22 y 24 meses, respectivamente. No se observaron neoplasias relacionadas con el medicamento en ningún grupo de ratones tratados con didanosina, durante o al final del período de dosificación. A dosis elevadas, se observó en ratas hembra un incremento estadísticamente significativo de granulomas, y de fibrosarcomas subcutáneos y sarcomas histiocíticos en ratas macho. Asimismo, se observaron hemangiomas en ratas macho que recibieron dosis elevadas e intermedias de didanosina. La relación con el medicamento y la relevancia clínica de estos hallazgos estadísticos no están definidas.

**Genotoxicidad:** Los resultados de los estudios de genotoxicidad sugieren que la didanosina no es mutagénica a dosis biológica y farmacológicamente relevantes. En estudios realizados *in vitro* a concentraciones significativamente elevadas, los efectos genotóxicos de didanosina fueron similares en magnitud, a los observados con nucleósidos naturales del DNA.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Ninguno.

### 6.2 Incompatibilidades

No procede.

### 6.3 Periodo de validez

3 años.

La mezcla reconstituida de Videx solución/antiácido es estable física y químicamente hasta 30 días conservada a 2-8°C (en nevera). Desechar la solución no utilizada pasados 30 días.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco redondo de vidrio tipo III (237 ml) con cierre hermético de seguridad resistente a niños.

### 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

#### Eliminación:

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

#### Método de preparación:

Antes de su administración, el polvo debe reconstituirse como se indica a continuación, lo que incluye el uso de un antiácido que contenga hidróxido de magnesio [Mg(OH)<sub>2</sub>] e hidróxido de aluminio [Al(OH)<sub>3</sub>] [u óxido de aluminio (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)] como principales agentes tampón, hasta una concentración final de 10 mg/ml ó 5 mg/ml.

Los antiácido comercialmente disponibles aptos para usar se pueden clasificar en tres grupos (A, B, C) en base a su concentración de Mg(OH)<sub>2</sub> y Al(OH)<sub>3</sub> / Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, como se indica en la tabla siguiente. Para determinar si el antiácido es apto para usar, se deben seguir los pasos abajo indicados:

1. Determinar la cantidad de Mg(OH)<sub>2</sub> y Al(OH)<sub>3</sub> / Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> por 5 ml en el antiácido comercial.
2. Establecer a que grupo de antiácido pertenece siguiendo las instrucciones en la tabla (\*) de izquierda a derecha.

**Si los niveles de Mg(OH)<sub>2</sub> y Al(OH)<sub>3</sub> del antiácido no están dentro de los rangos indicados en la tabla, ese antiácido NO DEBE SER UTILIZADO.** Una excepción son los antiácidos que contienen 200 mg de Mg(OH)<sub>2</sub> y 175 mg de Al(OH)<sub>3</sub> por 5 ml, los cuales pueden ser considerados en el grupo B de los antiácidos para la preparación ya que el perfil del ensayo *in vitro* de la reacción de neutralización ácida da un resultado aceptable.

Si el antiácido contiene la siguiente cantidad de Hidróxido de magnesio [Mg(OH) <sub>2</sub> ] (*)	Entonces, el antiácido necesita contener Hidróxido de aluminio [Al(OH) <sub>3</sub> ] dentro de los siguientes rangos (**)	Si el Al(OH) <sub>3</sub> está dentro del rango de la lista, encontrar en esta columna el procedimiento correspondiente para la preparación de la solución a administrar.
Cantidad (mg) por 5 ml	Cantidad (mg) por 5 ml	Grupo antiácido
400	400 a 900	A
350	425 a 900	A
300	450 a 900	A
250	200 a 450	B
200	213 a 450	B
150	225 a 450	B
125	100 a 225	C
100	107 a 225	C
75	113 a 225	C

(\*) Antiácidos con cantidades de [Mg(OH)<sub>2</sub>] entre los valores de la lista son aceptables siempre que la cantidad mínima de Al(OH)<sub>3</sub> se ajuste proporcionalmente al grupo antiácido correspondiente.

Los siguientes ejemplos se incluyen para aclarar la situación:

- Si la cantidad de Mg(OH)<sub>2</sub> es 325 mg y el contenido de Al(OH)<sub>3</sub> en el antiácido es adecuado, el antiácido pertenece al grupo A. La cantidad mínima de Al(OH)<sub>3</sub> necesaria se calcula como sigue: cada disminución de 1 mg en Mg(OH)<sub>2</sub> requerirá un incremento mínimo de 0,5 mg en Al(OH)<sub>3</sub>. En este ejemplo la disminución de 75 mg en Mg(OH)<sub>2</sub>, de 400 mg a 325 mg requiere un incremento mínimo de 37,5 mg (aproximadamente 38 mg) de Al(OH)<sub>3</sub>. Por lo tanto, la cantidad necesaria de Al(OH)<sub>3</sub> es un mínimo de 438 mg. El nuevo rango en este caso sería: 438 mg a 900 mg.
- Si la cantidad de Mg(OH)<sub>2</sub> es 175 mg y el contenido de Al(OH)<sub>3</sub> en el antiácido es adecuado, el antiácido pertenece al grupo B. La cantidad mínima de Al(OH)<sub>3</sub> necesaria se calcula como sigue: cada disminución de 1 mg en Mg(OH)<sub>2</sub> requerirá un incremento mínimo de 0,25 mg en Al(OH)<sub>3</sub>. En este ejemplo la disminución de 75 mg en Mg(OH)<sub>2</sub>, de 250 mg a 175 mg requiere un incremento mínimo de 18,75 mg (aproximadamente 19 mg) de Al(OH)<sub>3</sub>. Por lo tanto, la cantidad necesaria de Al(OH)<sub>3</sub> es un mínimo de 219 mg. El nuevo rango en este caso sería: 219 mg a 450 mg.
- Si la cantidad de Mg(OH)<sub>2</sub> es 85 mg y el contenido de Al(OH)<sub>3</sub> en el antiácido es adecuado, el antiácido pertenece al grupo C. La cantidad mínima de Al(OH)<sub>3</sub> necesaria se calcula como sigue: cada disminución de 1 mg en Mg(OH)<sub>2</sub> requerirá un incremento mínimo de 0,25 mg en Al(OH)<sub>3</sub>. En este ejemplo la disminución de 40 mg en Mg(OH)<sub>2</sub>, de 125 mg a 85 mg requiere un incremento mínimo de 10 mg de Al(OH)<sub>3</sub>. Por lo tanto, la cantidad necesaria de Al(OH)<sub>3</sub> es un mínimo de 110 mg. El nuevo rango en este caso sería: 110 mg a 225 mg.

(\*\*) La tabla también puede ser utilizada para antiácidos que contengan óxido de aluminio (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) utilizando la siguiente proporción: 1 mg de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> equivale a 1,53 mg de Al(OH)<sub>3</sub>.

Los procedimientos para preparar las mezclas finales para administrar son diferentes para cada grupo de antiácidos:

#### Procedimiento A (para antiácidos del grupo A):

Antes de la administración, el polvo debe reconstituirse con agua purificada hasta una concentración inicial de didanosina de 20 mg/ml y la solución resultante debe mezclarse inmediatamente con un antiácido hasta una concentración final de 10 mg/ml de didanosina tal y como se indica a continuación:

La etiqueta del frasco contiene unas marcas que indican los volúmenes de 100 ml y 200 ml. Añadir 100 ml de agua purificada a los 2 g de didanosina polvo en el frasco hasta la marca de 100 ml para una concentración inicial de 20 mg/ml. Agitar bien. Añadir 100 ml del antiácido hasta la marca de 200 ml hasta una concentración final de de 10 mg/ml. Agitar bien.

**Procedimiento B (para antiácidos del grupo B):**

Concentración final de 10 mg/ml: antes de la administración, reconstituir el polvo DIRECTAMENTE con antiácidos del grupo B tal y como se indica a continuación:

La etiqueta del frasco contiene unas marcas que indican los volúmenes de 100 ml y 200 ml. Añadir 200 ml del antiácido en dos porciones de 100 ml a los 2 g de didanosina polvo en el frasco, agitando bien el contenido después de cada adición de 100 ml.

**Procedimiento C (para antiácidos del grupo C):**

La **concentración de la mezcla final** de didanosina preparada con estos antiácidos es **5 mg/ml**. Por lo tanto, el volumen obtenido empleando los antiácidos del grupo C es para la MITAD del número de días que el equivalente a un volumen igual de la mezcla final preparada con los antiácidos de los grupos A y B.

Antes de la administración, reconstituir el polvo DIRECTAMENTE con antiácidos del grupo C a una concentración final de 5 mg/ml, tal y como se indica a continuación:

Añadir 200 ml del antiácido en dos porciones de 100 ml. Agitar los contenidos después de cada adición de 100 ml y transferir cada porción a un frasco individual de vidrio o plástico (HDPE, PET o PETG) de tamaño adecuado y con cierre hermético de seguridad a prueba de niños. Añadir otros 200 ml del antiácido y agitar completamente.

Para procedimientos A, B y C: se debe instruir al paciente sobre la necesidad de agitar completamente la mezcla de didanosina/antiácido antes de su administración y que la mezcla se debe conservar en su envase perfectamente cerrado a 2-8 °C (en nevera). La mezcla es estable durante 30 días solamente y toda porción no utilizada pasado ese tiempo debe desecharse.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bristol-Myers Squibb, S.A.  
C/ Quintanavides, 15  
28050 Madrid

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

62.353

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de autorización: Marzo 1999

Fecha de revalidación: Julio 2007

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Abril 2016

*La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>*