

**VIDEX<sup>®</sup> (didanosina)**  
**250 mg, cápsulas gastroresistentes**

**RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

VIDEX<sup>®</sup> 250 mg, cápsulas gastroresistentes

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada cápsula dura gastroresistente contiene 250 mg de didanosina  
Para excipientes, ver 6.1.

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsula dura gastroresistente.

Las cápsulas gastroresistentes son blancas opacas impresas en azul con “6673” en una mitad y “BMS 250 mg” en la otra mitad.

**4. DATOS CLÍNICOS**

**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Videx<sup>®</sup> está indicado como parte de una terapia de combinación para tratamiento antiviral de pacientes infectados por el VIH.

**4.2 Posología y forma de administración**

**Vía oral**

Para minimizar la reducción de la absorción de didanosina en presencia de alimentos, Videx<sup>®</sup> cápsulas gastroresistentes debe administrarse al menos 2 horas después de las comidas (ver 5.2 propiedades farmacocinéticas).

**Posología**

Videx<sup>®</sup> cápsulas gastroresistente se puede administrar en regímenes de una vez al día (QD) o dos veces al día (BID) (ver 5.1 propiedades farmacodinámicas).

**Adultos:** la dosis diaria recomendada depende del peso del paciente.

- Para pacientes  $\geq 60$  kg: 400 mg al día
- para pacientes  $< 60$  kg: 250 mg al día

La siguiente tabla define el régimen de administración para todas las concentraciones de Videx<sup>®</sup> cápsulas gastroresistentes

Peso del paciente	Dosis diaria total	Régimen correspondiente
≥60 Kg	400 mg	1 cápsula de 400 mg (una vez al día) ó 1 cápsula de 200 mg (dos veces al día)
<60 Kg	250 mg	1 cápsula de 250 mg (una vez al día) ó 1 cápsula de 125 mg (dos veces al día)

**Niños mayores de 6 años:** La utilización de Videx® cápsulas gastroresistentes no se ha estudiado específicamente en niños. Sin embargo, sobre la base de las otras formulaciones de Videx®, la dosis diaria recomendada (basada en la superficie corporal) es 240 mg/m<sup>2</sup> (180 mg/m<sup>2</sup> en combinación con zidovudina).

**Niños menores de 6 años:** Como las cápsulas gastroresistentes no deben abrirse, existe un potencial de aspiración inadvertida. Por ello, esta especialidad está contraindicada en este grupo de edad. Existen disponibles otras formulaciones de Videx® más apropiadas.

#### **Ajuste de la dosis:**

**Las elevaciones significativas de amilasa sérica** provocan la interrupción inmediata del tratamiento y una evaluación cuidadosa de la posibilidad de pancreatitis, incluso en ausencia de síntomas de pancreatitis. El fraccionamiento de la amilasa puede ayudar a distinguir la amilasa de origen salivar. Solamente después de haber descartado la pancreatitis o cuando los parámetros clínicos y biológicos se hayan normalizado, debe reanudarse el tratamiento, siempre y cuando se considere esencial. El tratamiento debe reiniciarse con dosis bajas, incrementándolas paulatinamente, si se considera adecuado.

La mayoría de los pacientes que presentan síntomas de **neuropatía** y que experimentan la resolución de los mismos al suprimir la terapia, tolerarán una dosis reducida de didanosina.

**Insuficiencia renal:** se recomienda realizar un ajuste de dosis específico en pacientes que presenten un aclaramiento de creatinina < 60 ml/min.

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Peso del paciente	
	≥ 60 kg Dosis diaria total	< 60 kg Dosis diaria total
≥ 60	400 mg	250 mg
30 – 59	200 mg	150 mg*
10 – 29	150 mg*	100 mg*
< 10	100 mg*	75 mg*

\* Videx® cápsulas gastroresistentes no puede utilizarse en estos casos. Debe utilizarse otra forma alternativa de Videx®. Preferiblemente, las cápsulas gastroresistentes deben administrarse después de la diálisis (ver 4.4 advertencias y precauciones especiales de empleo). No es necesario administrar una dosis adicional después de la diálisis.

**Insuficiencia hepática:** no existen datos suficientes para recomendar ajustes específicos de dosis en pacientes con insuficiencia hepática, pero debe considerarse una reducción de la dosis (ver 4.4 advertencias y precauciones especiales de empleo).

#### **Método de administración**

Para optimizar la absorción, la cápsula gastroresistente debe tomarse con al menos 100 ml de agua. **No abrir la cápsula gastroresistente** para facilitar la administración, ya que no se ha estudiado la estabilidad de los gránulos fuera de la cápsula.

#### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a didanosina o a alguno de excipientes.  
Niños menores de 6 años (riesgo de aspiración inadvertida).

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

##### **Advertencias especiales**

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.

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 otras especialidades causantes de toxicidad pancreática (ej: pentamidina), deberá suspenderse el tratamiento con didanosina, siempre que sea posible. Si la terapia concomitante es inevitable deberá garantizarse una observación estrecha. La reducción o suspensión de la dosis debe considerarse 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.

**Neuropatía periférica:** los pacientes en tratamiento con didanosina pueden desarrollar neuropatía periférica tóxica, generalmente caracterizada por entumecimiento simétrico a nivel discal, hormigueo y dolor en los pies y con menor frecuencia en las manos. Siempre que las condiciones clínicas lo permitan, se suspenderá el tratamiento con didanosina hasta la resolución de los síntomas. Muchos pacientes toleran una dosis reducida tras la resolución de los síntomas.

**Hiperuricemia:** didanosina se ha relacionado con hiperuricemia. El tratamiento deberá suspenderse si aparecen elevaciones significativas de los niveles de ácido úrico.

En raras ocasiones se ha detectado **insuficiencia hepática de etiología desconocida** en pacientes tratados con didanosina. Se controlará en los pacientes las posibles elevaciones de enzimas hepáticas y se suspenderá la administración de didanosina si éstas aumentan por encima del 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.

En raras ocasiones se han observado **cambios retinianos o del nervio óptico** en pacientes pediátricos en tratamiento con didanosina, principalmente a dosis superiores a las recomendadas. Se han comunicado casos de despigmentación retiniana en adultos. Especialmente en niños, se valorará la realización periódica de exámenes retinianos bajo dilatación (cada 6 meses), o si se produce un cambio en la visión.

**Acidosis láctica:** se ha comunicado la aparición de casos de acidosis láctica (en ausencia de hipoxemia), a veces fatal, generalmente relacionada con hepatomegalia y esteatosis hepática graves, con el uso de análogos de nucleósidos. El tratamiento con análogos de nucleósidos debe interrumpirse si se produce una elevación rápida de los niveles de aminotransferasa, hepatomegalia progresiva o acidosis metabólica/láctica de etiología desconocida. Algunos síntomas digestivos benignos tales como náuseas, vómitos y dolor abdominal pueden ser indicativos de desarrollo de acidosis láctica. Deberá tenerse precaución cuando se administren análogos de nucleósidos a cualquier paciente (en especial mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática. Deberá realizarse un seguimiento pormenorizado de estos pacientes.

**Insuficiencia renal:** la vida media 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 fármaco. En estos pacientes, se recomienda reducir la dosis (ver 4.2 Posología y forma de administración).

**Insuficiencia hepática:** no se observaron modificaciones significativas en la farmacocinética de didanosina ni en pacientes hemofílicos con elevaciones crónicas, persistentes de las enzimas hepáticas, que pudieran ser indicativas de alteración de la función hepática; ni en pacientes hemofílicos con aumentos normales o menos graves en las enzimas de la función hepática; ni en pacientes no-hemofílicos con niveles enzimáticos normales, tras la administración de una dosis única IV u oral. No obstante, el metabolismo de didanosina podría alterarse en pacientes con formas más graves u otras formas de insuficiencia hepática, también debe considerarse un ajuste de dosis (ver 4.2 Posología y forma de administración).

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 estrecha por médicos experimentados en el tratamiento de enfermedades asociadas al VIH.

### **Precauciones de empleo**

**Pacientes con restricción de sodio en la dieta:** cada cápsula gastrorresistente contiene 1,0 mg de sodio.

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

Se han llevado a cabo estudios específicos de interacción con zidovudina, estavudina, ranitidina, loperamida, metoclopramida, foscarnet, trimetoprim, sulfametoxazol, dapsona y rifabutina sin evidencia de interacciones.

La administración de didanosina 2 horas antes o junto con ganciclovir se relacionó con un incremento medio del 111% en el AUC (Área Bajo la Curva) de didanosina en estado de equilibrio. Se observó una pequeña reducción (21%) en el AUC de ganciclovir en estado de equilibrio cuando se administró didanosina 2 horas antes que ganciclovir, pero no al administrarse ambos medicamentos simultáneamente. No se modificó el aclaramiento renal de ninguno de los medicamentos. Se desconoce si estos cambios están relacionados con alteraciones ya sea en la seguridad de Videx en la eficacia de ganciclovir. No hay evidencia de que didanosina potencie los efectos mielosupresores de ganciclovir o zidovudina.

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

A diferencia de Videx<sup>®</sup> comprimidos masticables/dispersables, Videx<sup>®</sup> cápsulas gastroresistentes no contiene antiácidos. Por ello, no existe riesgo de interacción con fármacos cuya absorción esta influenciada por la acidez gástrica. Estudios de interacción específicos con ciprofloxacino e indianavir no han mostrado evidencia de interacción significativa. Por ello, Videx<sup>®</sup> cápsulas gastroresistentes puede administrarse conjuntamente con estos fármacos.

La absorción de ketoconazol está también influenciada por la acidez gástrica. Por esta razón no se espera interacción entre ambos medicamentos. En un estudio en 24 voluntarios sanos, se observó un aumento del 30% en los valores de AUC y Cmax de ketoconazol cuando éste se administró conjuntamente con Videx cápsulas gastroresistentes (en 3 sujetos en particular, el AUC del ketoconazol aumentó de 8 a 16 veces con la administración conjunta). Por ello, no puede excluirse formalmente una interacción con ketoconazol y debe tenerse precaución cuando se prescriban ambos medicamentos a la vez.

La ingestión de Videx<sup>®</sup> con alimentos altera la farmacocinética de didanosina (ver 5.2. Propiedades farmacocinéticas).

#### **4.6 Embarazo y Lactancia**

**Embarazo:** no existen estudios adecuados y bien controlados en la mujer embarazada y se ignora si didanosina puede causar lesiones fetales o alterar la capacidad reproductora cuando se administra durante el embarazo. 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 ignora si didanosina se excreta en la leche materna. Se recomienda que las mujeres en tratamiento con didanosina no lacten 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.

**Reproducción:** didanosina no alteró la capacidad reproductora en estudios realizados en ratas machos y hembras, que recibieron dosis diarias de hasta 1.000 mg/Kg/día de didanosina previamente y durante el apareamiento, gestación y lactancia. Didanosina no produjo efectos tóxicos en un estudio de reproducción perinatal y postnatal, en ratas.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.**

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

#### **4.8 Reacciones adversas**

**Adultos:** la mayoría de los efectos adversos graves observados reflejan en general la evolución clínica de la infección por VIH. En estos estudios se permitió la administración concomitante de diversos medicamentos. Por ello, es difícil diferenciar los efectos debidos a la administración de Videx<sup>®</sup>, a la propia enfermedad, o a otros fenómenos relacionados con el tratamiento.

Los datos comunicados a continuación se refieren a regímenes de dos veces al día de Videx<sup>®</sup> comprimidos, tanto en regímenes de monoterapia como de combinación. Los resultados a corto plazo de los estudios comparativos entre Videx<sup>®</sup> una vez al día y Videx<sup>®</sup> dos veces al día (comprimidos) no mostraron diferencias significativas en la incidencia de pancreatitis y de neuropatía periférica. En los estudios clínicos en curso (48 semanas), que evalúan a Videx cápsulas gastroresistentes como parte de un triple régimen en el tratamiento de adultos infectados por el VIH no se han observado nuevas reacciones adversas respecto a la seguridad en el análisis de seguimiento a las 24 semanas.

En ensayos clínicos controlados, las reacciones adversas clínicamente significativas comunicadas que pudieran estar posiblemente relacionadas con el tratamiento con Videx<sup>®</sup> comprimidos dos veces al día a las dosis recomendadas, incluyen pancreatitis (7%) y elevaciones en los niveles de amilasa sérica (18%) y niveles de lipasa.

La pancreatitis, en ocasiones fatal, fue más frecuente en los pacientes que fueron tratados con dosis superiores a las recomendadas (9-13%), los pacientes con enfermedad por VIH avanzada o con antecedentes de pancreatitis pueden tener también un riesgo incrementado de desarrollar pancreatitis.

La neuropatía periférica (9%) se ha relacionado con el tratamiento con Videx<sup>®</sup> comprimidos. También se han comunicado anomalías en las pruebas de función hepática (13%), con escasos informes de fallo hepático y muerte. Otros efectos que pueden estar posiblemente asociados con el tratamiento con Videx<sup>®</sup> comprimidos incluyen diarrea, náuseas/vómitos, reacciones alérgicas, diabetes mellitus, sequedad de boca, astenia, cefalea y niveles elevados de ácido úrico. En raras ocasiones se han comunicado cambios retinianos o del nervio óptico. Se observaron leucopenia, trombocitopenia y anemia, pero con una incidencia significativamente inferior a zidovudina, y no se ha establecido la relación con la terapia con didanosina comprimidos.

Se ha comunicado la aparición de casos de acidosis láctica, a veces fatal, generalmente relacionada con hepatomegalia y esteatosis hepática graves, con el uso de análogos de nucleósidos.

**Niños:** Los datos de seguridad en niños fueron generalmente similares a los observados en adultos. Se ha comunicado una mayor hemotoxicidad con la combinación con zidovudina con relación a la monoterapia con didanosina. Un pequeño número de niños ha presentado cambios retinianos o del nervio óptico, generalmente con dosis superiores a las recomendadas. Se recomienda realizar en los

niños en tratamiento con didanosina exámenes retinianos bajo dilatación cada 6 meses o si se produce un cambio en la visión.

#### **4.9 Sobredosificación**

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 cabe esperar de una sobredosis serán secundarias a la hiperuricemia o, posiblemente, a 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 ó 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**

NUCLEÓSIDO INHIBIDOR DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA: Código ATC: J05AF02

Didanosina (2', 3'-dideoxiinosina) es un inhibidor de la replicación *in vitro* del VIH en cultivo de células humanas y líneas celulares. Tras su entrada en la célula, didanosina 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 del enzima a su lugar de acción, impidiendo la síntesis de ADN provírico.

No se ha establecido la relación entre la susceptibilidad *in vitro* del VIH a didanosina y la respuesta clínica al tratamiento. De modo similar, los resultados de los estudios de sensibilidad *in vitro* varían en gran manera y no se han demostrado métodos para establecer las respuestas virológicas.

Utilizando la formulación de comprimidos, el efecto de la administración de Videx<sup>®</sup> dos veces al día, solo o en combinación con zidovudina, se ha evaluado en múltiples ensayos clínicos controlados y randomizados relevantes (ACTG 175, ACTG 152, DELTA, CPCRA 007). Estos estudios confirmaron que el tratamiento con Videx<sup>®</sup> comprimidos, tanto en monoterapia como en combinación con zidovudina, reduce el riesgo de la progresión de la enfermedad y 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 niños con evidencia de inmunosupresión. Los beneficios clínicos del tratamiento inicial con Videx<sup>®</sup> comprimidos dos veces al día se demostraron tanto en adultos con recuento de CD4 de 200-500 células/mm<sup>3</sup> como en niños. El ensayo ACTG175 demostró que, ocho semanas de tratamiento con zidovudina, Videx<sup>®</sup> comprimidos dos veces al día, o Videx<sup>®</sup> comprimidos dos veces al día más zidovudina disminuyó el ARN plasmático del VIH en 0,26, 0,65 y 0,93 log<sub>10</sub> copias/ml, respectivamente.

Se ha evaluado la eficacia de Videx<sup>®</sup> comprimidos una vez al día combinada con estavudina en dos ensayos randomizados [doble ciego (n=88) y abierto (n=89)] frente a Videx<sup>®</sup> comprimidos dos veces al día más estavudina en pacientes adultos infectados por el VIH. Los resultados a corto plazo (12 semanas) han mostrado que la actividad antiviral de la administración de Videx<sup>®</sup> comprimidos una vez

al día es similar al régimen de administración dos veces al día. La didanosina tiene una vida media intracelular muy larga (>24 horas), permitiendo la acumulación de su parte farmacológicamente activa ddATP durante un tiempo prolongado. Este hecho apoya la administración de la dosis total diaria de didanosina en regímenes de dosis de una vez al día.

La eficacia de Videx cápsulas gastroresistentes se ha evaluado en el tratamiento de pacientes adultos infectados por el VIH naive, como parte de un triple régimen, en dos ensayos clínicos en curso (48 semanas), aleatorios y abiertos. El estudio 152 (n=466) comparó Videx cápsulas gastroresistentes (una vez al día) más estavudina y nelfinavir frente a zidovudina más lamivudina y nelfinavir. La comparabilidad de Videx cápsulas gastroresistentes y comprimidos, cada uno administrado en régimen de una vez al día y en combinación con estavudina y nelfinavir, se evaluó en el estudio 158 (n=134). A las 24 semanas de seguimiento, y para ambos estudios, se obtuvieron descensos de  $\log_{10}$  de ARN del VIH en plasma con respecto al basal (Tiempo de Diferencia Medio) entre ambos grupos de tratamiento. En el mismo punto de tiempo, y para ambos estudios, el porcentaje de pacientes con carga viral no detectable (límite de detección < 400 copias/ml) fue de la misma magnitud, entre regímenes con Videx cápsulas gastroresistentes y los respectivos grupos de tratamiento. La eficacia de Videx cápsulas gastroresistentes no ha sido establecida en la enfermedad avanzada o en pacientes con alto historial de tratamiento antirretroviral.

La resistencia viral sólo se ha estudiado con la administración de dosis de Videx<sup>®</sup> comprimidos dos veces al día.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

**Adultos:** didanosina es rápidamente degradada a pH ácido. Los gránulos en Videx<sup>®</sup> cápsulas gastroresistentes liberan la didanosina en el mayor pH del intestino delgado.

En comparación con la condición en ayunas, la administración de Videx cápsulas gastroresistentes con una comida rica en grasas reduce significativamente el AUC de didanosina (19%) y la C<sub>max</sub> (46%). La administración de Videx cápsulas gastroresistentes conjuntamente con una comida ligera, 1 hora antes ó 2 horas después de dicha comida, resulta en un descenso significativo tanto del AUC (27%, 24% y 10%, respectivamente) como de la C<sub>max</sub> de didanosina (22%, 15% y 15%, respectivamente). Para minimizar el efecto de los alimentos sobre la farmacocinética de didanosina, Videx cápsulas gastroresistentes debe administrarse al menos 2 horas después de las comidas.

Se han observado valores equivalentes de AUC para las formulaciones de comprimidos y cápsulas gastroresistentes de Videx<sup>®</sup> en voluntarios sanos y en sujetos infectados por el VIH. La velocidad de absorción de Videx<sup>®</sup> cápsulas gastroresistentes es más lenta comparada con la de los comprimidos; el valor de C<sub>MAX</sub> para la cápsula gastroresistente es un 60% del valor para el comprimido. El tiempo para alcanzar la C<sub>MAX</sub> es aproximadamente 2 horas para Videx<sup>®</sup> cápsulas gastroresistentes y 0,67 horas para Videx<sup>®</sup> comprimidos.

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 tras una hora de infusión alcanza, por término medio, el 21% del nivel plasmático simultáneo.

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

**Niños:** No existen datos de farmacocinética específicos en niños tratados con Videx® cápsulas gastroresistentes.

No se ha evaluado el metabolismo de didanosina en el hombre. Sin embargo, sobre la base de estudios en animales de experimentación, se supone que sigue las mismas vías responsables de la eliminación de las purinas endógenas.

La fijación de didanosina a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro* es  $\leq 5\%$ , indicando que no cabe esperar interacciones farmacológicas derivadas de un desplazamiento de su lugar de fijación.

### **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 el máximo de dosis (comprimidos) recomendado en humanos. 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 realizados en perros y ratas, se observó leucopenia en ratas y trastornos gastrointestinales en perros (heces blandas, diarrea) con dosis de aproximadamente 5-14 veces la dosis máxima en humanos. 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 relacionado con la edad. 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 ADN. Se realizaron estudios de carcinogenicidad a largo plazo en rata y ratón durante 22 y 24 meses, respectivamente. No se observaron neoplasias relacionadas con el fármaco 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 fármaco y la relevancia clínica de estos hallazgos estadísticos no están claras.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Relación de excipientes**

Carboximetilcelulosa sódica, dietil ftalato, dispersión al 30% de copolímero de ácido metacrílico (EUDRAGIT L30D-55), almidón glicolato sódico, y talco.

Cápsula: gelatina, lauril sulfato sódico, sílice coloidal anhidro y dióxido de titanio (E171)

Impresión de la cápsula (tinta): laca, propilenglicol y laca de aluminio FD&C azul nº2 (E132)

**6.2 Incompatibilidades:**

No procede

**6.3 Período de validez**

2 años.

**6.4 Precauciones especiales de conservación**

No almacenar por encima de 25°C.

**6.5 Naturaleza y contenido del recipiente**

Blister de cloruro de polivinilo/polietileno/ACLAR/aluminio (30 cápsulas duras gastroresistentes por blister).

**6.6 Instrucciones de uso/manipulación**

No se necesitan requerimientos especiales.

**7. NOMBRE O RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO PERMANENTE O SEDE SOCIAL DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S. L.  
C/ Almansa 101,  
28040 Madrid

**8. N° DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**9. FECHA DE LA APROBACIÓN/REVISIÓN DEL TEXTO**

Julio 2000

**10. PRECIO DE VENTA AL PÚBLICO**

**11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN**

Especialidad Farmacéutica de Uso Hospitalario.