

VIDEX[®] 250 mg, cápsulas gastroresistentes
didanosina

COMPOSICION

Cada cápsula dura gastroresistente contiene:

- Didanosina (DCI), 250 mg
- Excipientes: Carboximetilcelulosa sódica, dietil ftalato, dispersión al 30% de copolímero de ácido metacrílico (EUDRAGIT L30D-55), almidón glicolato sódico, y talco, c.s.
- Cápsula: gelatina, lauril sulfato sódico, sílice coloidal anhidro y dióxido de titanio (E171), c.s.
- Impresión de la cápsula (tinta): laca, propilenglicol y laca de aluminio FD&C azul nº2 (E132), c.s.

FORMA FARMACEUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura gastroresistente
Blister conteniendo 30 cápsulas

ACTIVIDAD

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.

TITULAR Y FABRICANTE

TITULAR:
BRISTOL-MYERS SQUIBB, S. L.
C/ Almansa 101
28040 Madrid
Grupo Bristol-Myers Squibb

FABRICANTE:
Laboratoires BRISTOL-MYERS SQUIBB
La Goualle – B.P. Nº6 MEYMAC
FRANCIA

INDICACIONES

Videx[®] está indicado como parte de una terapia de combinación para tratamiento antiviral de pacientes infectados por el VIH.

CONTRAINDICACIONES

Videx[®] está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo didanosina o a alguno de los excipientes del medicamento. También está contraindicado en niños menores de 6 años, por el riesgo de aspiración inadvertida.

PRECAUCIONES

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. Videx[®] 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 Videx[®] 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 ser también considerada 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 Videx[®] 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 Videx[®] 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 Videx[®] 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 por médicos experimentados en el tratamiento de enfermedades asociadas al VIH.

INTERACCIONES

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 Videx[®] 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 Videx[®] 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[®] o en la eficacia de ganciclovir.

No hay evidencia de que Videx[®] potencie los efectos mielosupresores de ganciclovir o zidovudina.

La administración concomitante de Videx[®] 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[®] comprimidos masticables/dispersables, Videx[®] cápsulas gastroresistentes no contienen 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[®] 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 a16 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[®] con alimentos altera la farmacocinética de didanosina (ver 5.2. Propiedades farmacocinéticas).
aproximadamente.

INCOMPATIBILIDADES

Ninguna

ADVERTENCIAS

Este medicamento debe administrarse exclusivamente bajo prescripción médica.

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 Videx® 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 Videx® no lacten debido a las potenciales reacciones adversas graves que didanosina 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.

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

Advertencia sobre excipientes

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

POSOLOGIA

Cápsulas gastrorresistentes. Vía oral.

Para minimizar la reducción de la absorción de didanosina en presencia de alimentos, Videx® cápsulas gastrorresistentes debe administrarse al menos 2 horas después de la ingesta (5.2 propiedades farmacocinéticas).

Videx® 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® cápsulas gastrorresistentes

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/m² (180 mg/m² en combinación con zidovudina).

Niños menores de 6 años: Como las cápsulas 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 provocarán la interrupción inmediata del tratamiento y una evaluación pormenorizada de la posibilidad de pancreatitis, incluso en ausencia de síntomas de pancreatitis. El fraccionamiento de la amilasa puede ayudar a distinguir su origen salivar. Tan sólo 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 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).

INSTRUCCIONES PARA LA CORRECTA ADMINISTRACION DEL PREPARADO

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

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 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.)

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al Servicio de Información Toxicológica, teléfono: 91 562 04 20

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[®], 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[®] comprimidos, tanto en regímenes de monoterapia como de combinación. Los resultados a corto plazo de los estudios comparativos entre Videx[®] una vez al día y Videx[®] 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 gastrorresistentes como parte de un triple régimen en el tratamiento de adultos infectados por el VIH no se han observado particularidades de 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[®] comprimidos dos veces al día a las dosis recomendadas, incluyen pancreatitis (7%) y elevaciones en los niveles de amilasa sérica (18%) y 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[®] 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[®] 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.

Si se observa cualquier otra reacción adversa no descrita anteriormente consulte al médico o farmacéutico.

CONSERVACIÓN

No almacenar a temperaturas superiores a 25°C. Conservar en su envase original.

CADUCIDAD

Este medicamento no se debe utilizar después de la fecha de caducidad indicada en el envase.

OTRAS PRESENTACIONES

Videx[®] comprimidos masticables/dispersables 25 mg: Envase con 60 comprimidos.

Videx[®] comprimidos masticables/dispersables 50 mg: Envase con 60 comprimidos.

Videx[®] comprimidos masticables/dispersables 100mg: Envase con 60 comprimidos.

Videx[®] comprimidos masticables/dispersables 150mg: Envase con 60 comprimidos.

Videx[®] comprimidos masticables/dispersables 200mg: Envase con 60 comprimidos.

Videx[®] 2 g polvo no tamponado para solución oral.

Videx[®] 4 g polvo no tamponado para solución oral.

Videx[®] 125 mg cápsulas gastroresistentes: Envase con 30 cápsulas.

Videx[®] 200 mg cápsulas gastroresistentes: Envase con 30 cápsulas.

Videx[®] 400 mg cápsulas gastroresistentes: Envase con 30 cápsulas.

Los medicamentos deben mantenerse fuera del alcance de los niños

**Con receta médica
Especialidad de Uso Hospitalario**

TEXTO REVISADO: Julio de 2000