

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Videx 2 g polvere per soluzione orale

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flacone contiene 2 g di didanosina.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione orale.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Videx è indicato in combinazione con altri farmaci antiretrovirali per il trattamento di pazienti infetti dal virus HIV-1 solo quando altri antiretrovirali non possono essere utilizzati.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Dato che l'assorbimento di didanosina è ridotto in presenza degli alimenti, Videx deve essere somministrato almeno 30 minuti prima dei pasti (vedere paragrafo 5.2).

#### Posologia

Videx polvere è somministrato una o due volte al giorno a stomaco vuoto (vedere paragrafo 5.1). Per la somministrazione due volte al giorno, l'intervallo tra le dosi è di 12 ore.

La dose totale giornaliera raccomandata è basata sul peso corporeo del paziente (kg)

### GUIDA AL DOSAGGIO PER GLI ADULTI

Peso del paziente	Due volte al giorno (dose, mg)	Una volta al giorno(*) (dose, mg)
almeno 60 kg	200	400
meno di 60 kg	125	250

(\*) La dose totale giornaliera di Videx può essere somministrata in regime di monosomministrazione giornaliera (vedere paragrafo 5.1).

#### *Popolazioni speciali*

**Anziani:** poiché i pazienti anziani hanno maggiori probabilità di avere una riduzione della funzionalità renale, si deve prestare attenzione nella scelta del dosaggio. Inoltre, la funzione renale deve essere monitorata e gli adeguamenti di dosaggio dovrebbero essere fatti di conseguenza (vedi sotto).

**Alterata funzionalità renale:** sono raccomandati i seguenti aggiustamenti posologici:

Peso del paziente	Dose giornaliera totale			
	almeno 60 kg (dose, mg)		meno di 60 kg (dose, mg)	
Clearance della creatinina (ml/min)	due volte al giorno	una volta al giorno	due volte al giorno	una volta al giorno
almeno 60	200	400	125	250
30-59	100	200	75	150
10-29	(*)	150	(*)	100
meno di 10	(*)	100	(*)	75

(\*) Questi pazienti seguono solamente un regime una volta al giorno.

La dose deve essere somministrata preferibilmente dopo la dialisi (vedere paragrafo 4.4). Comunque, non è necessario somministrare una dose supplementare di Videx dopo emodialisi.

**Pazienti pediatrici:** dal momento che nei pazienti pediatrici l'escrezione urinaria è anche una via principale di eliminazione della didanosina, in presenza di alterata funzionalità renale la clearance della didanosina può essere alterata nei pazienti pediatrici. Sebbene non siano disponibili dati sufficienti per indicare uno specifico aggiustamento del dosaggio di Videx, in questi pazienti si dovrà considerare una riduzione della dose e/o un aumento dell'intervallo tra le dosi.

**Alterata funzionalità epatica:** non sono raccomandati aggiustamenti posologici per pazienti con alterata funzionalità epatica (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

La dose giornaliera raccomandata si basa sulla superficie corporea ed è di 240 mg/m<sup>2</sup>/die due volte al giorno o una volta al giorno.

#### **GUIDA AL DOSAGGIO PEDIATRICO**

	Superficie corporea (m <sup>2</sup> )	Dose totale giornaliera (*) (mg/die)
240 mg/m <sup>2</sup> /die	0,5	120
	1,0	240
	1,5	360

(\*) Due volte al giorno o una volta al giorno, vedere paragrafo 6.6.

**Bambini di età inferiore ai 3 mesi:** non vi sono sufficienti dati clinici per consigliare uno schema posologico.

#### Modo di somministrazione

Prima della somministrazione, la polvere deve essere ricostituita come stabilito, con l'aggiunta di un antiacido. Gli antiacidi adatti si possono suddividere in tre gruppi (A, B, C) e le procedure per la preparazione delle miscele finali per la somministrazione sono differenti per ogni gruppo di antiacido. Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Co-somministrazione con stavudina a causa di possibili eventi seri e/o mortali in particolare acidosi lattica, anomalie della funzione epatica, pancreatite e neuropatia periferica (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

**Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.**

**La pancreatite** è una grave e nota complicazione nei pazienti con infezione da HIV. È inoltre stata associata alla terapia con didanosina ed in alcuni casi è stata fatale. La terapia con didanosina deve essere attuata solo con estrema cautela in pazienti con storia di pancreatite. È stata riscontrata una correlazione tra il rischio di pancreatite ed il dosaggio giornaliero di didanosina.

Quando consentito dalle condizioni cliniche, la didanosina deve essere sospesa fino a quando la diagnosi di pancreatite viene esclusa con appropriate tecniche di laboratorio e di diagnostica per immagini. Analogamente, quando è richiesto un trattamento con altri medicinali noti causare tossicità pancreatica (ad es.: pentamidina), la didanosina, non appena possibile, deve essere sospesa. Se il trattamento concomitante è inevitabile, si dovrà attuare una stretta sorveglianza. Deve essere considerata l'interruzione del dosaggio qualora markers biochimici della pancreatite dovessero significativamente aumentare, anche in assenza di sintomi. Aumenti significativi dei trigliceridi sono una causa nota di pancreatite e necessitano di una stretta sorveglianza.

**Acidosi lattica:** con l'uso di didanosina sono stati riportati casi di acidosi lattica di solito associati ad epatomegalia e steatosi epatica. Sintomi precoci (iperlattatemia sintomatica) includono sintomi digestivi lievi (nausea, vomito e dolore addominale), malessere non specifico, perdita dell'appetito, perdita di peso, sintomi respiratori (respirazione rapida e/o profonda) o sintomi neurologici (inclusa debolezza motoria). L'acidosi lattica ha un'alta mortalità e può essere associata a pancreatite, insufficienza epatica o insufficienza renale.

L'acidosi lattica si manifesta generalmente dopo alcuni o molti mesi di trattamento.

Nel caso di iperlattatemia sintomatica e acidosi metabolico/lattica, epatomegalia progressiva o rapido innalzamento dei livelli di aminotransferasi, il trattamento con didanosina deve essere interrotto. Deve porsi attenzione nel somministrare didanosina a pazienti (specialmente se donne obese) con epatomegalia, epatite o altri fattori di rischio noti per patologia epatica e steatosi (inclusi alcuni medicinali e alcol). I pazienti con concomitante epatite C in trattamento con interferone alfa e ribavirina possono costituire speciale categoria a rischio.

I pazienti a rischio aumentato devono essere seguiti attentamente (vedere anche paragrafo 4.6).

**Epatopatie:** insufficienza epatica di eziologia sconosciuta si è verificata raramente in pazienti in trattamento con didanosina. I pazienti devono essere osservati per eventuali aumenti degli enzimi epatici ed il trattamento con didanosina deve essere sospeso nel caso gli enzimi siano più di 5 volte i limiti superiori della norma. Si potrà riprendere il trattamento solo se i potenziali benefici superano chiaramente i rischi potenziali.

La sicurezza e l'efficacia della didanosina non sono state dimostrate in pazienti con significative patologie epatiche di base. Il rischio di eventi avversi gravi e potenzialmente fatali a carico del fegato è aumentato nei pazienti con epatite cronica B o C trattati con terapia antiretrovirale di combinazione. In caso di terapia antivirale concomitante per epatite B o C, fare anche riferimento alle informazioni specifiche per queste specialità medicinali.

I pazienti con una preesistente disfunzione epatica, inclusa l'epatite cronica attiva, hanno un'aumentata frequenza di alterazioni della funzione epatica durante la terapia antiretrovirale di combinazione e devono essere controllati secondo la pratica standard. In presenza di segni di peggioramento dell'epatopatia in questi pazienti, si deve prendere in considerazione la sospensione o l'interruzione del trattamento.

**Ipertensione portale non-cirrotica:** sono stati riportati casi post-marketing di ipertensione portale non cirrotica, compresi casi che hanno portato al trapianto di fegato o alla morte. Casi di ipertensione portale non-cirrotica associata a didanosina sono stati confermati da biopsia del fegato effettuata su pazienti con nessuna evidenza di epatite virale. L'insorgenza di segni e sintomi variava da mesi o anni dopo l'inizio della terapia con didanosina. Manifestazioni comuni includevano aumento degli enzimi epatici, varici esofagee, ematemesi, ascite e splenomegalia.

I pazienti trattati con didanosina devono essere monitorati per i primi segnali di ipertensione portale (es. trombocitopenia e splenomegalia) durante le visite mediche di routine. Devono essere considerati test di laboratorio appropriati inclusi gli enzimi epatici, bilirubina sierica, albumina, conta completa del sangue, INR (International Normalized Ratio) ed ecografia. Didanosina deve essere interrotta nei pazienti con evidenza di ipertensione epatica non-cirrotica.

**Neuropatia periferica:** i pazienti in trattamento con didanosina possono sviluppare neuropatia periferica tossica, generalmente caratterizzata da intorpidimento distale bilaterale simmetrico, formicolio e dolori ai piedi e, meno frequentemente, alle mani. Se compaiono sintomi di neuropatia periferica, i pazienti devono passare ad un regime terapeutico alternativo.

**Alterazioni della retina o del nervo ottico:** pazienti in trattamento con didanosina, soprattutto trattati con dosi superiori a quelle attualmente raccomandate, raramente hanno avuto lesioni della retina o del nervo ottico. Nei pazienti trattati con didanosina, può essere indicato, annualmente o in caso di alterazioni della vista, effettuare un esame oftalmologico, comprendente l'acuità visiva, la visione dei colori ed un esame del fondo dell'occhio con dilatazione pupillare.

**Sindrome da immuno riattivazione:** in pazienti infetti dal virus HIV con grave immunodeficienza al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni asintomatici o opportunistici residui e causare gravi condizioni cliniche o aggravamento dei sintomi. In particolare, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione. Gli esempi più importanti sono retinite da citomegalovirus, infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (già nota come *Pneumocystis carinii*). Ogni sintomo infiammatorio deve essere valutato e, quando necessario, deve essere instaurato un trattamento. Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

**Lipoatrofia:** a causa della tossicità mitocondriale, il trattamento con didanosina ha dimostrato di causare la perdita di grasso sottocutaneo, che è più evidente nel viso, arti e glutei.

#### *Peso e parametri metabolici*

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti possono in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata

**Osteonecrosi:** sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

**Infezioni opportunistiche:** i pazienti in terapia con didanosina o con altri farmaci antiretrovirali possono continuare a sviluppare infezioni opportunistiche ed altre complicanze da infezione HIV o relative alla terapia. Per questa ragione devono rimanere sotto stretta sorveglianza clinica di medici con esperienza nel trattamento di pazienti con malattie associate all'infezione da HIV.

#### **Interazioni con altri medicinali**

**Tenofovir:** la somministrazione contemporanea di didanosina e tenofovir disoproxil fumarato determina un aumento del 40% - 60% dell'esposizione sistemica alla didanosina che può aumentare il rischio di eventi avversi correlati alla didanosina (vedere paragrafo 4.5). Sono stati osservati rari casi di pancreatite e acidosi lattica, talvolta con esito fatale.

È stato sperimentato un dosaggio ridotto di didanosina (250 mg) per evitare la sovraesposizione alla didanosina in caso di co-somministrazione con tenofovir disoproxil fumarato, ma ciò è stato associato con osservazioni di un elevato tasso di fallimento virologico e comparsa di resistenza in una fase precoce con le diverse combinazioni sperimentate.

Pertanto la co-somministrazione di didanosina e tenofovir disoproxil fumarato non è raccomandata, soprattutto nei pazienti con elevata carica virale e bassa conta di cellule CD4. La co-somministrazione di tenofovir disoproxil fumarato e didanosina ad un dosaggio di 400 mg/die è stata associata ad un significativo abbassamento della conta delle cellule CD4, probabilmente dovuto ad una interazione intracellulare che aumenta la didanosina fosforilata (cioè attiva). Se si giudica strettamente necessario utilizzare questa combinazione, i pazienti devono essere accuratamente controllati rispetto all'efficacia della terapia e per eventi avversi correlati alla didanosina.

**Ganciclovir e valganciclovir:** la somministrazione combinata di didanosina e ganciclovir o valganciclovir può determinare tossicità associata a didanosina. I pazienti devono essere attentamente controllati (vedere paragrafo 4.5).

**Combinazioni non raccomandate:** in pazienti infetti dal virus HIV, in trattamento con didanosina in associazione con idrossiurea e stavudina, sono state riportate pancreatite (fatale e non fatale) e neuropatia periferica (in alcuni casi grave) (vedere

paragrafi 4.3 e 4.5). Durante la farmacovigilanza post-marketing, in pazienti infetti dal virus HIV, trattati con agenti antiretrovirali ed idrossiurea, sono state riportate epatotossicità ed insufficienza epatica che hanno causato morte; eventi epatici fatali sono stati riportati più spesso in pazienti trattati con stavudina, idrossiurea e didanosina. Quindi, questa combinazione deve essere evitata.

**Allopurinolo:** la somministrazione combinata di didanosina e allopurinolo determina un aumento dell'esposizione sistemica alla didanosina, che può causare tossicità associata alla didanosina. Quindi, la somministrazione combinata di allopurinolo e didanosina non è raccomandata. I pazienti trattati con didanosina che richiedono la somministrazione di allopurinolo, devono essere trasferiti ad un trattamento alternativo (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione combinata di ribavirina e didanosina non è raccomandata per l'aumentato rischio di eventi avversi, in particolare di tossicità mitocondriale (vedere paragrafo 4.5).

**Triplice terapia con nucleosidi:** ci sono state segnalazioni di un'alta incidenza di fallimento virologico e di comparsa di resistenza in una fase precoce quando didanosina è stata somministrata in combinazione con tenofovir disoproxil fumarato e lamivudina, con schema posologico in unica somministrazione giornaliera.

#### *Popolazione pediatrica*

**Bambini di età inferiore ai 3 mesi:** non vi sono sufficienti dati clinici per raccomandare uno schema posologico.

**Disfunzione mitocondriale:** *in vitro* ed *in vivo*, gli analoghi nucleosidici e nucleotidici hanno dimostrato di provocare danno mitocondriale di vario grado. Ci sono stati casi di disfunzione mitocondriale in bambini HIV-negativi esposti in utero e/o dopo la nascita ad analoghi nucleosidici. I principali eventi avversi riportati sono alterazioni ematologiche (anemia, neutropenia) e alterazioni del metabolismo (iperlattatemia, iperlipasemia). Questi effetti sono spesso transitori. Sono state riportate alcune alterazioni neurologiche tardive (ipertonia, convulsioni, disturbi del comportamento). Attualmente non è noto se le alterazioni neurologiche sono transitorie o permanenti. Tutti i bambini, esposti *in utero* ad analoghi nucleosidici e nucleotidici, anche bambini HIV-negativi, devono essere sottoposti periodicamente ad esami clinici e di laboratorio e devono essere completamente esaminati, in caso di importanti segni o sintomi, per possibile disfunzione mitocondriale. Questi risultati non pregiudicano le attuali raccomandazioni locali sull'uso della terapia antiretrovirale su donne incinte per prevenire la trasmissione verticale del virus dell'HIV.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

In base ai risultati di uno studio condotto con ketoconazolo, si raccomanda che i medicinali che possono essere influenzati dall'acidità gastrica (ad es.: derivati azolici orali come itraconazolo) vengano somministrati almeno 2 ore prima della assunzione di didanosina (vedere Tabella 1).

La somministrazione combinata di didanosina con medicinali che sono noti causare neuropatia periferica o pancreatite può aumentare il rischio di queste tossicità. I pazienti che assumono questi medicinali devono essere attentamente tenuti in osservazione.

Non è raccomandato l'uso concomitante con

**Ribavirina:** sulla base dei dati *in vitro* la ribavirina aumenta i livelli intracellulari di didanosina trifosfato. In pazienti trattati con didanosina e ribavirina con o senza stavudina, sono stati riportati casi insufficienza epatica letale, neuropatia periferica, pancreatite e iperlattatemia/acidosi lattica sintomatiche. La somministrazione combinata di ribavirina e didanosina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

**Antibiotici:** come per altri farmaci che contengono componenti antiacidi a base di magnesio e/o alluminio, Videx polvere per soluzione orale, ricostituito come stabilito con un antiacido contenente alluminio e magnesio, non deve essere assunto con alcun antibiotico tetraciclico. Ugualmente, le concentrazioni plasmatiche di alcuni antibiotici chinolonici (per es.: ciprofloxacina) vengono diminuite dalla somministrazione degli antiacidi contenuti nel Videx o con esso somministrati (vedere Tabella 1). Si raccomanda che i medicinali che possano interagire con gli antiacidi siano somministrati ad almeno due ore di distanza dall'assunzione del Videx polvere per soluzione orale.

**Tenofovir:** la co-somministrazione di didanosina e tenofovir disoproxil fumarato non è raccomandata (vedere Tabella 1 e paragrafo 4.4).

**Allopurinolo:** la co-somministrazione di allopurinolo (inibitore della xantina ossidasi) e didanosina non è raccomandata. I pazienti trattati con didanosina che richiedono la somministrazione di allopurinolo, devono essere trasferiti ad un regime terapeutico alternativo (vedere Tabella 1 paragrafo 4.4). La xantina ossidasi è un enzima coinvolto nel metabolismo della didanosina. Altri inibitori della xantina ossidasi possono aumentare l'esposizione alla didanosina quando co-somministrati e quindi possono aumentare la possibilità che si verifichino effetti indesiderati associati alla didanosina. I pazienti devono essere attentamente monitorati per quanto riguarda gli effetti indesiderati correlati alla didanosina (vedere paragrafo 4.8).

Altre interazioni

Le interazioni tra didanosina e agenti antiretrovirali o altri prodotti medicinali non antiretrovirali sono riportati nella Tabella 1 (un aumento è indicato con "↑", una diminuzione con "↓", nessun cambiamento con "↔"). Se non diversamente specificato, gli studi sono stati condotti su pazienti affetti da HIV.

**Tabella 1: Interazioni tra didanosina e altri prodotti medicinali**

Medicinali suddivisi per area terapeutica (dose in mg)	Effetti sull'esposizione al farmaco Percentuale media nel cambio di AUC, C <sub>max</sub>	Raccomandazioni sulla co-somministrazione con didanosina
<b>ANTI-INFETTIVI</b>		
<b>Antiretrovirali</b>		
<b>Inibitori non nucleosidici/nucleotidici della transcriptasi inversa (NNRTIs)</b>		
Etravirina/Didanosina compresse tamponate (200 mg due volte al giorno/400 mg in dose singola)	Didanosina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Etravirina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
<b>Inibitori nucleosidici/nucleotidici della transcriptasi inversa (NRTIs)</b>		
Stavudina/Didanosina	Didanosina:	Questa associazione è

<p>compresse tamponate (40 mg ogni 12 ore per 4 giorni/100 mg ogni 12 ore per 4 giorni)</p>	<p>AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Stavudina AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 17%</p>	<p>controindicata dato che entrambi i medicinali mostrano elevato rischio di tossicità mitocondriale (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).</p>
<p>Tenofovir disoproxil fumarato</p>	<p>La co-somministrazione di tenofovir disoproxil fumarato e didanosina ha determinato un aumento del 40-60% della disponibilità sistemica della didanosina che potrebbe aumentare il rischio di reazioni avverse didanosina-correlate. Sono stati riportati raramente casi di pancreatiti e acidosi lattiche, a volte letali. La co-somministrazione di tenofovir disoproxil fumarato e didanosina ad una dose di 400 mg al giorno è stata associata ad una significativa diminuzione delle cellule CD4, probabilmente a causa di un'interazione intracellulare che determina l'aumento della didanosina fosforilata (cioè attiva). Una diminuzione del dosaggio di 250 mg di didanosina co-somministrata in terapia con tenofovir disoproxil fumarato è stata associata ad alti tassi di fallimento virologico in alcuni test combinati per il trattamento di infezioni da HIV-1</p>	<p>La co-somministrazione di didanosina e tenofovir disoproxil fumarato non è raccomandata.</p>
<p>Zidovudina/didanosina (200 mg ogni 8 ore per 3 giorni/200 mg ogni 12 ore per 3 giorni)</p>	<p>Didanosina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Zidovudina AUC: ↓ 10% C<sub>max</sub>: ↓ 16,5%</p>	<p>Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.</p>
<p><b>Inibitori delle proteasi</b></p>		
<p>Darunavir/Ritonavir/Danosina capsule gastro-</p>	<p>Didanosina (somministrata a stomaco vuoto due ore</p>	<p>Non sono necessari aggiustamenti della dose</p>



resistenti (600 mg somministrati con una bassa dose di ritonavir due volte al giorno/ 400 mg una volta al giorno)	prima di darunavir/ritonavir somministrati con cibo): AUC: ↓ 9% C <sub>max</sub> : ↓ 16%  Darunavir (co-somministrato con una bassa dose di ritonavir): AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	per entrambi i medicinali.
<b>Antibiotici</b>		
Ciprofloxacina/didanosina compresse tamponate (750 mg ogni 12 ore per 3 giorni, somministrata due ore prima di didanosina/ 200 mg ogni 12 ore per 3 giorni)	Didanosina: AUC: ↓ 16% C <sub>max</sub> : ↓ 28%  Ciprofloxacina: AUC: ↓ 26% C <sub>max</sub> : ↓ 16%	Le concentrazioni plasmatiche di alcuni antibiotici chinolonici (es. ciprofloxacina) sono diminuite dalla somministrazione di antiacidi contenuti o somministrati con Videx. Farmaci che possono interagire con gli anticidi non devono essere somministrati entro due ore dalla somministrazione di Videx compresse.
Dapsone/didanosina compresse tamponate (100 mg in singola dose/200 mg ogni 12 ore per 14 giorni)	Dapsone: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
Ganciclovir/didanosina compresse tamponate (1000 mg ogni 8 ore/200 mg ogni 12 ore)	Didanosina (somministrata in concomitanza con ganciclovir o due ore dopo) AUC <sub>steady-state</sub> : ↑ 111% C <sub>max</sub> : non disponibile  Ganciclovir (somministrato due ore dopo ma non in concomitanza con didanosina): AUC <sub>steady-state</sub> : ↓ 21% C <sub>max</sub> : non disponibile	I pazienti che assumono didanosina in combinazione con ganciclovir e valganciclovir devono essere attentamente monitorati per tossicità associate alla didanosina.
Valganciclovir	Sebbene non sia stata stabilita l'entità dell'aumento nell'esposizione a didanosina quando co-somministrata con valganciclovir, bisogna prevedere un aumento di	

	esposizione a didanosina quando questi agenti sono co-somministrati.	
Rifabutin/didanosina compresse tamponate (300 o 600 mg al giorno per 12 giorni/167 o 250 mg ogni 12 ore per 12 giorni)	Didanosina: AUC: ↑ 13% C <sub>max</sub> : ↑ <u>17%</u>	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali
Sulfametoxazolo/didanosina a compresse tamponate (1000 mg in singola dose/ 200 mg in singola dose)	Didanosina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Sulfametoxazolo: AUC: ↓ 11% C <sub>max</sub> : ↓ <u>12%</u>	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
Trimetoprim/didanosina compresse tamponate (200 mg in dose singola/ 200 mg in dose singola)	Didanosina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 17%  Trimetoprim: AUC: ↑ 10% C <sub>max</sub> : ↓ 22%	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
<b>ANTIMICOTICI</b>		
Azoli		Farmaci che possono essere alterati dall'acidità dello stomaco (es. azoli somministrati per via orale come itraconazolo) devono essere somministrati due ore prima della didanosina
<b>ANTIACIDI</b>		
<b>Antagonisti dei Recettori-H2</b>		
Ranitidina/ didanosina compresse tamponate(150 mg in dose singola / 2 ore prima della didanosina/ 375 mg in dose singola)	Didanosina: AUC: ↑ 14% C <sub>max</sub> : ↑ <u>13%</u>  Ranitidina: AUC: ↓ 16% C <sub>max</sub> : ↔	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
<b>ANTIEMETICI</b>		
Metoclopramide/ didanosina compresse tamponate (10 mg in dose singola/ 300 mg in dose singola)	Didanosina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ <u>13%</u>	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
<b>ANTIGOTTA</b>		
Allopurinolo/ didanosina compresse tamponate (volontari sani, 300 mg una volta al giorno per 7	Didanosina: AUC: ↑ 105% C <sub>max</sub> : ↑ <u>71%</u>	La co-somministrazione di didanosina e allopurinolo non è raccomandata. Pazienti trattati con

giorni/ 400 mg in dose singola al giorno 1 e al giorno 8)		didanosina che richiedono la somministrazione di allopurinolo, devono essere trasferiti ad un regime terapeutico alternativo e devono essere attentamente monitorati per quanto riguarda gli effetti indesiderati associati alla didanosina.
<b>OPPIOIDI</b>		
Loperamide/ didanosina compresse tamponate (4 mg ogni 6 ore per 1 giorno/ 300 mg in dose singola)	Didanosina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23%	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
Metadone/ didanosina compresse tamponate (dose di mantenimento cronica/ 200 mg in dose singola) capsule gastro-resistenti (dose di mantenimento cronica/ 400 mg in dose singola)	Didanosina: AUC: ↓ 57% C <sub>max</sub> : ↓ 66%  AUC: ↓ 29% C <sub>max</sub> : ↓ 41%	Se la didanosina è utilizzata in combinazione con metadone, i pazienti devono essere attentamente monitorati per assicurare un'adeguata risposta clinica.

L'assunzione di Videx con gli alimenti altera la farmacocinetica della didanosina (vedere paragrafo 5.2).

#### Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

### 4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

#### Gravidanza

Non ci sono dati adeguati sull'uso della didanosina in donne in stato di gravidanza e non è noto se la didanosina, somministrata durante la gravidanza, possa causare danni fetali o compromettere la capacità riproduttiva. È stata riportata acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4), talvolta fatale, in donne in gravidanza che ricevevano la combinazione di didanosina e stavudina in presenza o meno di altro trattamento antiretrovirale. Pertanto, l'uso di didanosina durante la gravidanza deve essere preso in considerazione solo se espressamente indicato e solo se i benefici potenziali sono maggiori del possibile rischio. Studi di teratologia nel ratto e nel coniglio non hanno evidenziato embriotossicità, tossicità fetale né teratogenicità. Uno studio condotto sui ratti ha dimostrato che la didanosina e/o i suoi metaboliti attraversano la placenta.

#### Allattamento

Non è noto se didanosina venga escreta nel latte umano. Alle donne che assumono didanosina si raccomanda di non allattare al seno per la potenziale insorgenza di reazioni avverse gravi nel lattante. Nei ratti, a dosaggi di 1000 mg/kg/die, didanosina si è dimostrata leggermente tossica per femmine e cuccioli a metà e fine allattamento (ridotta assunzione del cibo ed aumento del peso corporeo), ma lo sviluppo fisico e funzionale dei neonati non è risultato alterato. Un ulteriore studio nei ratti ha dimostrato che, a seguito di somministrazione orale, la didanosina e/o i suoi metaboliti vengono escreti nel latte.

#### Fertilità

Nei ratti, la didanosina non ha recato danno alla capacità riproduttiva dei genitori maschio o femmina a seguito di trattamento effettuato prima e durante l'accoppiamento, la gestazione e l'allattamento con dosi giornaliere di didanosina fino a 1000 mg/kg/die. In uno studio di riproduzione perinatale e postnatale nei ratti, la didanosina non ha indotto effetti tossici.

#### **4.7 Effetti sulla capacità guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

La maggior parte degli eventi avversi gravi osservati riflette generalmente il noto andamento clinico dell'infezione da HIV.

In dati raccolti precedentemente e relativi agli schemi in monoterapia, non si è osservato un differente profilo di sicurezza in confronto allo schema di triplice terapia i cui dati sono di seguito riportati.

Negli studi di confronto tra Videx somministrato una volta al giorno e due volte al giorno (compresse) non sono emerse differenze significative in relazione all'incidenza di pancreatite e neuropatia periferica.

Pancreatite, che può essere fatale in alcuni casi, è stata riportata in <1% dei pazienti in trattamento con Videx capsule gastroresistenti; i pazienti con malattia da HIV in fase avanzata o storia di pancreatite possono essere ad aumentato rischio di sviluppare pancreatite (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Sintomi neurologici periferici (8%) sono stati associati con Videx (vedere paragrafo 4.4).

Sono state elencate reazioni avverse di moderata o più elevata gravità con almeno una possibile relazione al regime di trattamento (sulla base dell'attribuzione fatta dagli investigatori) riportate da uno studio clinico in aperto (studio -148) su 482 pazienti trattati con Videx compresse più stavudina e nelfinavir, e in uno studio clinico (studio -152) che ha valutato Videx capsule gastroresistenti come parte di uno schema triplice in 255 adulti con infezione da virus HIV non trattati precedentemente. Inoltre sono elencate reazioni avverse osservate dopo l'approvazione in associazione con regimi di trattamento antiretrovirale contenenti Videx.

La frequenza delle reazioni avverse sotto elencate è stabilita dalla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Infezioni ed infestazioni	Non comune: scialoadenite*
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune: anemia*, leucopenia*, trombocitopenia*
Disturbi del sistema immunitario	Non comune: reazioni anafilattiche**
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune: anoressia* Non comune: acidosi lattica*, diabete mellito*, ipoglicemia**, iperglicemia*
Patologie del sistema nervoso	Comune: sintomi neurologici periferici (inclusa neuropatia), cefalea
Patologie dell'occhio	Non comune: cheratocongiuntivite secca*, depigmentazione retinica**, neurite ottica**
Patologie gastrointestinali	Molto comune: diarrea Comune: nausea, vomito, dolore addominale, flatulenza*, bocca secca* Raro: ingrossamento della ghiandola parotide*
Patologie epatobiliari	Comune: epatite* Non comune: steatosi epatica*, insufficienza epatica** Raro: ipertensione portale non-cirrotica* (vedere paragrafo 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune: rash Non comune: alopecia*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune: mialgia (con aumento o meno di creatin fosfochinasi)*, artralgia* Non comune: rabdomiolisi inclusa l'insufficienza renale acuta ed emodialisi** Raro: miopatia*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune: ginecomastia*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune: affaticabilità, astenia*, brividi e febbre*, dolore*
Esami diagnostici	Comune: amilasi sierica aumentata/anomala*, creatin fosfochinasi aumentate/anomale* Non comune: fosfatasi alcalina aumentata/anomala*

\*Reazioni avverse osservate in studi clinici post-marketing in associazione con trattamenti antiretrovirali contenenti didanosina

\*\* Questa reazione avversa è stata identificata tramite sorveglianza post-marketing, ma non osservata negli studi clinici randomizzati controllati. La frequenza è stata valutata mediante un calcolo statistico basato sul numero totale di pazienti esposti a Videx in studi clinici randomizzati controllati e di uso compassionevole (n = 1873)

### **Alterazioni dei parametri di laboratorio**

Le alterazioni dei parametri di laboratorio (grado 3-4) riportate negli studi -148 (comprese) e -152 (capsule gastroresistenti) hanno compreso un aumento della lipasi rispettivamente nel 7% e nel 5%, un aumento della ALT rispettivamente nel 3% e nel 6%, un aumento della AST rispettivamente nel 3% e nel 5%, un aumento dell'acido urico, in ambedue gli studi, nel 2% ed un aumento della bilirubina rispettivamente nell'1% e in < 1%, dei pazienti.

Neutropenia (grado 3-4) è stata riportata nel 2% dei pazienti in ambedue gli studi 148 e 152, anemia in < 1% dei pazienti nello studio 148 e nell'1% dei pazienti nello studio 152, e trombocitopenia rispettivamente nell'1% e in < 1% dei pazienti.

In pazienti infetti dal virus HIV con grave immunodeficienza al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residue. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

### *Lipoatrofia*

È stato dimostrato che la didanosina causa la perdita di grasso sottocutaneo, che è più evidente nel viso, arti e glutei. L'incidenza e la gravità della lipoatrofia sono legate all'esposizione cumulativa ed è spesso non reversibile quando il trattamento con didanosina è interrotto.

I pazienti che ricevono Videx devono essere regolarmente esaminati e interrogati per i segni di lipoatrofia. Qualora si riscontri tale sviluppo, il trattamento con Videx non deve essere continuato (vedere paragrafo 4.4).

### *Parametri metabolici*

Durante la terapia antiretrovirale, il peso ed i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Osteonecrosi: casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

Casi di acidosi lattica, talvolta fatali, di solito associati a grave epatomegalia e steatosi epatica sono stati riportati con l'uso di didanosina (vedere paragrafo 4.4).

### *Popolazione pediatrica*

I dati di sicurezza per i pazienti pediatrici sono stati generalmente simili a quelli osservati negli adulti. Una maggiore ematotossicità è stata riportata durante terapia combinata con zidovudina rispetto alla monoterapia con didanosina. Sono stati riportati casi di alterazione della retina o del nervo ottico in un limitato numero di pazienti pediatrici generalmente trattati con dosi superiori a quelle raccomandate (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo "www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili".

## 4.9 Sovradosaggio

Non si conosce un antidoto per sovradosaggio da didanosina. L'esperienza dei primi studi, durante i quali la didanosina è stata inizialmente somministrata a dosaggi dieci volte superiori a quelli raccomandati, mostra che le complicazioni da sovradosaggio possono includere pancreatite, neuropatia periferica, iperuricemia e disfunzione epatica. La didanosina non è dializzabile per dialisi peritoneale, mentre è stata evidenziata una parziale eliminazione per emodialisi. (La parziale eliminazione della didanosina durante una seduta emodialitica media di 3 o 4 ore è stata approssimativamente del 20-35 % della quantità presente nell'organismo all'inizio della dialisi).

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa, Codice ATC: J05AF02

#### Meccanismo di azione

Dopo essere penetrata nella cellula, la didanosina (2',3'-dideossiinosina) viene convertita enzimaticamente in dideossiadenosintrifosfato (ddATP), il suo metabolita attivo. Nella replicazione dell'acido nucleico virale, l'incorporazione di questo 2',3'-dideossinucleoside impedisce l'accrescimento della catena ed inibisce pertanto la replicazione del virus.

Inoltre, il ddATP inibisce la trascrittasi inversa dell'HIV mediante competizione con dATP per il legame sul sito attivo dell'enzima, impedendo la sintesi del DNA provirale.

#### Attività antivirale *in vitro*

La didanosina è un inibitore della replicazione di HIV-1 e HIV-2 in cellule umane in cultura e nelle linee cellulari.

#### Resistenza

Le attuali evidenze indicano che l'incidenza di resistenza alla didanosina è un evento non frequente e la resistenza generata è di grado modesto. Gli isolati didanosino-resistenti sono stati selezionati *in vivo* e sono associati con modifiche specifiche del genotipo nella regione del codon della trascrittasi inversa (codoni L74V, più frequente, K65R, M184V e T69S/G/D/N). Gli isolati clinici che hanno mostrato una diminuzione nella sensibilità alla didanosina hanno ospitato una o più mutazioni ad essa associate. I virus mutanti che contengono la sostituzione in L74V mostrano un declino della virulenza e questi mutanti ritornano rapidamente a wild type in assenza di didanosina.

#### Cross- resistenza

La resistenza crociata tra didanosina e le altre classi di antiretrovirali, fatta eccezione per gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTIs), è poco probabile. Si

osserva resistenza crociata tra didanosina e NRTIs negli isolati che contengono mutazioni che inducono multiresistenza come quella del complesso Q151M, K65R, 3 o più mutazioni dell'analogo della timidina (TAMs), T69ins o mutazioni multiple associate all'impiego di analoghi nucleosidici (NAMs).

### **Risultati clinici**

Relativamente all'uso della formulazione in compresse, gli effetti della somministrazione di Videx due volte al giorno, da solo o in combinazione con zidovudina, sono stati valutati in numerosi maggiori studi clinici randomizzati e controllati (ACTG 175, ACTG 152, DELTA, CPCRA 007). Questi studi hanno confermato la riduzione del rischio della progressione della malattia da HIV o del decesso a seguito di terapia con Videx compresse, da solo o in combinazione con zidovudina, confrontato con zidovudina in monoterapia in soggetti con infezione da HIV, inclusi adulti sintomatici e asintomatici con conta dei CD4 <500 cellule/mm<sup>3</sup> e pazienti pediatriche con evidenza di immunodepressione. La principale dimostrazione dei benefici clinici della didanosina è stata ottenuta con lo studio ACTG 175 con la formulazione in compresse tamponate di Videx somministrate due volte al giorno. Questo studio ha dimostrato che 8 settimane di trattamento con zidovudina (200 mg) tre volte al giorno, Videx compresse (200 mg) due volte al giorno, o Videx compresse (200 mg) due volte al giorno più zidovudina (200 mg) tre volte al giorno hanno portato alla diminuzione di HIV RNA plasmatico medio di 0,26, 0,65 e 0,93 copie per ml, rispettivamente, espresse in logaritmo in base 10.

#### *In pazienti naive al trattamento antiretrovirale*

L'efficacia di Videx compresse o polvere è stata valutata in pazienti HIV positivi, naive alla terapia antiretrovirale, in due studi clinici randomizzati, condotti in aperto (48 settimane).

Lo studio *START II* (n=205) è uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, che ha confrontato Videx (200 mg o 125 mg se il peso è <60 kg) due volte al giorno più stavudina (40 mg o 30 mg se il peso è <60 kg) due volte al giorno e indinavir (800 mg) tre volte al giorno con zidovudina (200 mg) tre volte al giorno più lamivudina (150 mg) due volte al giorno e indinavir (800 mg) tre volte al giorno. Durante le 48 settimane di trattamento, i risultati sono stati a favore del braccio in trattamento con Videx. In ogni caso, non è possibile trarre una conclusione formale sull'equivalenza dei due regimi.

Dato che la didanosina mostra un'emivita intracellulare particolarmente lunga (>24 ore) che permette un accumulo della molecola (ddATP) farmacologicamente attiva per periodi di tempo estesi, gli studi clinici hanno esplorato la possibilità di somministrare la quantità totale di Videx in un'unica somministrazione giornaliera.

Lo *Studio- 148* (n= 756) è uno studio randomizzato, in aperto, che ha confrontato Videx (400 mg o 250 mg se il peso è <60 kg) una volta al giorno più stavudina (40 mg o 30 mg se il peso è <60 kg) due volte al giorno e nelfinavir (750 mg) tre volte al giorno con zidovudina (300 mg) due volte al giorno più lamivudina (150 mg) due volte al giorno e nelfinavir (750 mg) tre volte al giorno (Tabella 2).

Dopo 48 settimane di trattamento, i risultati erano in favore del braccio zidovudina, lamivudina e nelfinavir confrontato con il braccio Videx, stavudina e nelfinavir in termini di proporzione di pazienti con carica virale non determinabile (la proporzione di pazienti con valori di HIV RNA <400 copie/ml è stato del 53% per il braccio con Videx e del 62% per il confronto). Tuttavia, non si possono trarre, su questo studio, conclusioni definitive per motivi metodologici.



**Tabella 2: Risultato del trattamento randomizzato alla settimana 48 (Studio-148)**

Parametro	Videx+ stavudina+ neflinavir n= 503	zidovudina+ lamivudina+ nelfinavir n=253
<b>HIV RNA &lt;400 copie/ml, risposta al trattamento, %</b>	53	62
<b>HIV RNA &lt;50 copie/ml, risposta al trattamento, %</b>	37	47
<b>HIV RNA variazione media dal basale, log<sub>10</sub> copie/ml</b>	-2,46 (n=321 <sup>a</sup> )	-2,65 (n=173 <sup>a</sup> )
<b>CD4 variazione media dal basale, cell/mm<sup>3</sup></b>	208,5 (n=320 <sup>a</sup> )	215,7 (n=173 <sup>a</sup> )

<sup>a</sup> Numero di pazienti valutabili.

#### *In pazienti già trattati*

Lo Studio- 147 (n=123) è uno studio randomizzato, in aperto, a due bracci, che ha confrontato Videx (400 mg o 250 mg se il peso <60 kg) una volta al giorno verso Videx (200 mg o 125 mg se il peso <60 kg) due volte al giorno, in combinazione con stavudina e zidovudina. In regime di triplice terapia lo studio ha dimostrato che nella maggior parte dei pazienti asintomatici, stabili nella loro iniziale terapia di combinazione contenente Videx due volte al giorno, il passaggio ad una terapia di combinazione simile con Videx una volta al giorno non ha influenzato, nel breve termine (24 settimane), l'efficacia antiretrovirale già raggiunta.

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

**Assorbimento:** la didanosina viene rapidamente degradata a pH acido. Per questa ragione tutte le formulazioni orali, eccetto le capsule gastroresistenti, devono contenere o essere somministrate con agenti tampone. La biodisponibilità della didanosina viene ridotta (circa il 50%) dalla contemporanea assunzione di cibo. Videx deve essere somministrato almeno 30 minuti prima del pasto. In uno studio, condotto su 10 pazienti sieropositivi HIV asintomatici, è stato dimostrato che la somministrazione di Videx compresse, da 30 minuti a 1 ora prima del pasto, non ha provocato alcun cambiamento significativo nella biodisponibilità della didanosina rispetto alla somministrazione in condizioni di digiuno. L'assunzione di Videx compresse, da 1 a 2 ore dopo il pasto, è stata associata ad una diminuzione del 55% dei valori di C<sub>MAX</sub> e AUC, paragonabile alla riduzione osservata quando l'assunzione è avvenuta immediatamente dopo il pasto.

In 30 pazienti, ai quali sono stati somministrati 400 mg una volta al giorno di didanosina a digiuno, sotto forma di compresse tamponate, l'AUC dopo dose singola è risultata di 2516 ± 847 ng·h/ml (34%) (media ± SD [%CV]) e la C<sub>max</sub> è risultata di 1475 ± 673 ng/ml (46%).

**Distribuzione:** allo steady state il volume di distribuzione della didanosina è in media di 54 litri facendo ritenere che vi sia un certo assorbimento di didanosina da parte dei tessuti corporei.

Il livello di didanosina nel fluido cerebrospinale (CSF), un'ora dopo l'infusione, è in media del 21% rispetto a quello plasmatico rilevato in contemporanea.

**Biotrasformazione:** il metabolismo della didanosina nell'uomo non è stato valutato. Tuttavia, sulla base degli studi condotti sugli animali si ritiene che esso segua la stessa via responsabile della eliminazione delle purine endogene.

**Eliminazione:** l'emivita media di eliminazione della didanosina dopo somministrazione endovenosa è di circa 1,4 ore. La clearance renale rappresenta il 50% della clearance corporea totale (800 ml/min), ad indicazione che la secrezione tubulare attiva, in aggiunta alla filtrazione glomerulare, è responsabile della eliminazione renale della didanosina.

Dopo somministrazione orale, approssimativamente il 20% della dose si ritrova nelle urine. Non c'è evidenza di accumulo di didanosina dopo somministrazione di dosi orali per 4 settimane.

**Disfunzione epatica:** dopo una dose singola orale o e.v., non sono state osservate modificazioni significative nella farmacocinetica della didanosina nei pazienti emofilici con elevazioni croniche e persistenti degli enzimi epatici (n = 5), che possono essere indicativi di alterazione della funzionalità epatica; pazienti emofilici con livelli normali o aumenti meno gravi degli enzimi epatici (n = 8); pazienti non emofilici con livelli enzimatici normali (n = 8). La farmacocinetica della didanosina è stata studiata anche su 12 pazienti non infetti dal virus HIV con disfunzione epatica da moderata (n=8) a grave (n=4) (Child-Pugh Class B o C). I valori medi di AUC e  $C_{max}$  a seguito di una somministrazione singola di 400 mg di didanosina sono stati approssimativamente del 13% e 19% maggiori, rispettivamente, in pazienti con disfunzione epatica rispetto ai soggetti sani di confronto. I valori di AUC e  $C_{max}$  in questi pazienti con disfunzione epatica erano simili a quelli osservati in soggetti sani durante altri studi clinici e sono compresi nella variabilità farmacocinetica della didanosina (vedere paragrafo 4.2).

**Alterata funzionalità renale:** nei soggetti con grave insufficienza renale sottoposti a dialisi, l'emivita della didanosina dopo somministrazione orale aumenta fino a 4,1 ore rispetto ad una media di 1,4 ore dei pazienti con normale funzionalità renale. Dopo somministrazione orale, la didanosina non è dosabile nel fluido di dialisi peritoneale; nell'emodializzato si riscontra una dose variabile dallo 0,6% al 7,4% durante il periodo di 3-4 ore in cui si effettua la dialisi. Pazienti con una clearance della creatinina < 60 ml/min possono essere a maggior rischio di tossicità da didanosina a causa della diminuita clearance del farmaco. In questi pazienti si raccomanda una riduzione del dosaggio (vedere 4.2).

#### *Popolazione pediatrica*

**Assorbimento:** la variabilità della quantità di didanosina assorbita nei pazienti pediatrici è maggiore che negli adulti. La biodisponibilità assoluta di didanosina somministrata oralmente è stata approssimativamente del 36% dopo la prima dose e del 47% allo stato stazionario.

**Distribuzione:** il livello di didanosina nel liquido cerebrospinale (CSF) è in media del 46% di quello plasmatico rilevato contemporaneamente dopo somministrazione endovenosa a dosi di 60 o 90 mg/m<sup>2</sup> e di equivalenti dosi orali di 120 o 180 mg/m<sup>2</sup>. Concentrazioni misurabili di didanosina nel CSF sono rilevabili fino a 3,5 ore dalla somministrazione.

**Eliminazione:** l'emivita media di eliminazione dopo somministrazione di didanosina per via endovenosa è di circa 0,8 ore. La clearance renale rappresenta circa il 59% della clearance corporea totale (315 ml/min/m<sup>2</sup>), ad indicazione che l'eliminazione si realizza sia per via renale che non renale.

Dopo somministrazione orale, approssimativamente il 17% della dose si ritrova nelle urine.

Non c'è evidenza di accumulo di didanosina dopo somministrazione orale per un periodo medio di 26 giorni.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità acuta condotti sul topo, ratto e cane hanno dimostrato che la dose minima letale era maggiore di 2000 mg/kg, approssimativamente equivalente a 300 volte la dose massima raccomandata per l'uomo (compresse).

**Tossicità a dosi ripetute:** studi di tossicità orale a dosi ripetute hanno evidenziato tossicità muscolo-scheletrica dose-limitante nei roditori (ma non nei cani) a seguito di dosaggio prolungato (> 90 giorni) con didanosina a dosi approssimativamente 1,2 - 12 volte la dose stimata per l'uomo. Inoltre, in studi con dosi ripetute, sono stati osservati leucopenia nei cani e nei ratti e disturbi gastrointestinali (feci morbide e diarrea) nei cani a dosi approssimativamente 5 - 14 volte la dose massima per l'uomo.

**Cancerogenesi:** negli studi di cancerogenesi, sono state osservate alterazioni non-neoplastiche inclusa miopatia muscolo-scheletrica, alterazioni epatiche ed un aggravamento della cardiomiopatia spontanea correlata con l'età. Sono stati effettuati studi di cancerogenesi con somministrazione a vita in topi e ratti rispettivamente per 22 o 24 mesi. Non si sono osservate neoplasie correlate al farmaco in alcuno dei gruppi di topi trattati con didanosina durante o alla fine del periodo di trattamento. Nei ratti sono stati osservati aumenti statisticamente significativi nell'incidenza di tumore della granulosa nelle femmine trattate ad alte dosi, di fibrosarcomi sottocutanei e sarcomi istiocitici nei maschi trattati ad alte dosi e di emangiomi nei maschi trattati a dosi medio-alte di didanosina. Non sono chiare né la relazione con il farmaco né la rilevanza clinica di questi risultati statistici.

**Genotossicità:** i risultati degli studi di genotossicità suggeriscono che la didanosina non è mutagena a dosaggi biologicamente e farmacologicamente rilevanti. Gli effetti genotossici della didanosina, in vitro, a concentrazioni significativamente alte, sono risultati simili in grandezza a quelli verificatisi con nucleosidi naturali del DNA.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Nessuno.

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

La miscela tra la soluzione ricostituita di Videx e l'antiacido è chimicamente e fisicamente stabile fino a 30 giorni, se conservata a 2-8 °C (in frigorifero). Gettare ogni residuo non utilizzato della soluzione dopo 30 giorni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in vetro di Tipo III (237 ml), dotato di chiusura a prova di bambino.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento ed ulteriore manipolazione

### Smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### Metodo di preparazione

Prima della somministrazione, la polvere deve essere ricostituita ad una concentrazione finale di 10 mg/ml o 5 mg/ml, come riportato di seguito, includendo l'uso di un antiacido contenente magnesio idrossido  $[(Mg(OH)_2)]$  ed alluminio idrossido  $[(Al(OH)_3)]$  [o alluminio ossido  $(Al_2O_3)$ ] come principali tamponi. Gli antiacidi disponibili in commercio si possono suddividere in 3 gruppi (A, B, C) in base alla loro concentrazione di  $Mg(OH)_2$  e  $Al(OH)_3 / Al_2O_3$ , come illustrato nella tabella che segue.

Per stabilire se l'antiacido è idoneo, seguire le istruzioni sotto riportate:

1. Determinare la quantità di  $Mg(OH)_2$  e  $Al(OH)_3 / Al_2O_3$  per 5 ml contenuti nell'antiacido in commercio.
2. Determinare a quale gruppo di antiacidi appartiene seguendo le istruzioni riportate nella tabella (\*) da sinistra verso destra.

**Se i livelli di  $Mg(OH)_2$  e  $Al(OH)_3$  di un antiacido non sono compresi nei limiti di questa tabella, quell'antiacido NON DEVE ESSERE UTILIZZATO.** Una eccezione sono gli antiacidi contenenti 200 mg di  $Mg(OH)_2$  e 175 mg di  $Al(OH)_3$  per 5 ml, che possono essere considerati antiacidi di gruppo B per costituzione dal momento che il profilo del test *in vitro* della velocità di reazione della neutralizzazione acida è accettabile.

Se l'antiacido contiene il seguente quantitativo di magnesio idrossido $[Mg(OH)_2]$ (*)	Quando l'antiacido deve contenere alluminio idrossido $[Al(OH)_3]$ entro i valori elencati (**)	Se l'alluminio idrossido è compreso nei valori elencati, trovare in questa colonna la procedura corrispondente per la preparazione della formulazione da utilizzare
Quantità (mg) per 5 ml	Quantità (mg) per 5 ml	Gruppo antiacidi
400	da 400 a 900	A
350	da 425 a 900	A
300	da 450 a 900	A
250	da 200 a 450	B
200	da 213 a 450	B
150	da 225 a 450	B
125	da 100 a 225	C
100	da 107 a 225	C
75	da 113 a 225	C

(\*) Antiacidi con quantitativi di  $Mg(OH)_2$  compresi tra quelli elencati sono accettabili purché i quantitativi minimi di  $Al(OH)_3$  per quel gruppo siano corretti proporzionalmente.

I seguenti esempi sono forniti per chiarimento:

- Se  $Mg(OH)_2$  è 325 mg e l'antiacido contiene la giusta quantità di  $Al(OH)_3$ , appartiene agli antiacidi di gruppo A. Il quantitativo minimo di  $Al(OH)_3$  richiesto è calcolato come segue: per ogni milligrammo di diminuzione di  $Mg(OH)_2$  si richiede un aumento minimo di 0,5 mg di  $Al(OH)_3$ . In questo esempio, la diminuzione di 75 mg di  $Mg(OH)_2$ , da 400 mg a 325 mg richiede un aumento minimo di 37,5 mg di  $Al(OH)_3$  (arrotondato a 38 mg). Perciò, la quantità di  $Al(OH)_3$  deve essere almeno di 438 mg. Il nuovo intervallo diventa: da 438 mg a 900 mg.

- Se  $Mg(OH)_2$  è 175 mg e l'antiacido contiene la giusta quantità di  $Al(OH)_3$ , appartiene agli antiacidi di gruppo B. Il quantitativo minimo di  $Al(OH)_3$  richiesto è calcolato come segue: per ogni milligrammo di diminuzione di  $Mg(OH)_2$  si richiede un aumento minimo di 0,25 mg di  $Al(OH)_3$ . In questo esempio, la diminuzione di 75 mg di  $Mg(OH)_2$ , da 250 mg a 175 mg richiede un aumento minimo di 18,75 mg di  $Al(OH)_3$  (arrotondato a 19 mg). Perciò, la quantità di  $Al(OH)_3$  deve essere almeno di 219 mg. Il nuovo intervallo diventa: da 219 mg a 450 mg.

- Se  $Mg(OH)_2$  è 85 mg e l'antiacido contiene la giusta quantità di  $Al(OH)_3$ , appartiene agli antiacidi di gruppo C. Il quantitativo minimo di  $Al(OH)_3$  richiesto è calcolato come segue: per ogni milligrammo di diminuzione di  $Mg(OH)_2$  si richiede un aumento minimo di 0,25 mg di  $Al(OH)_3$ . In questo esempio, la diminuzione di 40 mg di  $Mg(OH)_2$ , da 125 mg a 85 mg richiede un aumento minimo di 10 mg di  $Al(OH)_3$ . Perciò, la quantità di  $Al(OH)_3$  deve essere almeno di 110 mg. Il nuovo intervallo diventa: da 110 mg a 225 mg.

(\*\*) La tabella può essere utilizzata anche per gli antiacidi contenenti alluminio ossido ( $Al_2O_3$ ) usando la seguente formula: 1 mg di  $Al_2O_3$  corrisponde a 1,53 mg di  $Al(OH)_3$ .

Le procedure per preparare le miscele finali da somministrare sono differenti per ciascun gruppo di antiacido.

### **Procedura A (antiacidi gruppo A)**

Prima della somministrazione, la polvere deve essere ricostituita con acqua depurata ad una concentrazione iniziale di didanosina di 20 mg/ml e mescolare immediatamente la risultante soluzione con l'antiacido a una concentrazione finale di 10 mg/ml di didanosina come segue.

Sull'etichetta del flacone sono indicati i livelli per la ricostituzione a 100 ml e 200 ml. Aggiungere 100 ml di acqua depurata a 2 g di didanosina polvere nel flacone originale fino a raggiungere il segno riportato sull'etichetta a 100 ml per una concentrazione iniziale pari a 20 mg/ml. Agitare bene. Aggiungere 100 ml di antiacido fino a raggiungere il segno riportato sull'etichetta a 200 ml per una concentrazione finale pari a 10 mg/ml. Agitare bene.

### **Procedura B (antiacidi gruppo B)**

Per una concentrazione finale a 10 mg/ml: prima della somministrazione, ricostituire la polvere DIRETTAMENTE con un antiacido del gruppo B come segue.

Sull'etichetta del flacone sono indicati i livelli per la ricostituzione a 100 ml e 200 ml. Aggiungere 200 ml di antiacido in due porzioni da 100 ml a 2 g di didanosina polvere nel flacone originale, agitando il contenuto dopo ogni aggiunta di 100 ml.

### **Procedura C (antiacidi gruppo C)**

La **concentrazione finale della miscela** di didanosina preparata con questi antiacidi è **5 mg/ml**. Quindi, il volume fornito usando gli antiacidi di gruppo C è per la META' del numero dei giorni di terapia con uguale volume della miscela finale fornita con gli antiacidi dei gruppi A o B.

Prima della somministrazione, ricostituire la polvere DIRETTAMENTE con un antiacido del gruppo C per una concentrazione finale di 5 mg/ml, come segue.

Aggiungere 200 ml di antiacido in due porzioni da 100 ml. Agitare il contenuto dopo ogni aggiunta di 100 ml e trasferire ogni porzione in un singolo flacone di vetro trasparente o di plastica (HDPE, PET o PETG), di misura appropriata, con chiusura a prova di bambino. Aggiungere altri 200 ml di antiacido ed agitare accuratamente.

Per le procedure A, B e C: istruire il paziente ad agitare accuratamente la miscela didanosina/antiacido prima dell'uso e a conservare la soluzione in un contenitore ermeticamente chiuso a 2 - 8 °C (in frigorifero). La miscela è stabile per soli 30 giorni ed ogni residuo non utilizzato deve essere gettato dopo 30 giorni.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.r.l., Piazzale dell'Industria 40/46 - - Roma

### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

VIDEX 2 g polvere per soluzione orale: AIC N° 028341131

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 05/05/1992

Data di rinnovo: 19/07/2007

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Videx 125 mg capsule rigide gastroresistenti.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula rigida gastroresistente contiene 125 mg di didanosina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida gastroresistente.

Le capsule gastroresistenti sono bianche opache e recano impresso in marrone "6671" su una metà e "BMS 125 mg" sull'altra metà.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Videx è indicato in combinazione con altri farmaci antiretrovirali per il trattamento di pazienti infetti dal virus HIV-1 solo quando altri antiretrovirali non possono essere utilizzati.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Dato che l'assorbimento di didanosina è ridotto in presenza degli alimenti, Videx capsule gastroresistenti deve essere somministrato a stomaco vuoto (almeno 2 ore prima o 2 ore dopo un pasto) (vedere paragrafo 5.2).

#### Posologia

Videx capsule gastroresistenti è somministrato in mono- o in bi-somministrazione giornaliera (vedere paragrafo 5.1).

La dose totale giornaliera raccomandata è basata sul peso corporeo del paziente (kg):

- per pazienti che pesano almeno 60 kg: 400 mg al giorno
- per pazienti che pesano meno di 60 kg: 250 mg al giorno

La tabella seguente definisce lo schema di somministrazione per tutti i dosaggi delle capsule gastroresistenti:

Peso del paziente	Dose giornaliera totale	Schema posologico
almeno 60 kg	400 mg	1 capsula da 400 mg una volta al giorno o 1 capsula da 200 mg due volte al giorno
meno di 60 kg	250 mg	1 capsula da 250 mg una volta al giorno o 1 capsula da 125 mg due volte al

		giorno
--	--	--------

### Popolazioni speciali

**Anziani:** poiché i pazienti anziani hanno maggiori probabilità di avere una riduzione della funzionalità renale, si deve prestare attenzione nella scelta del dosaggio. Inoltre, la funzione renale deve essere monitorata e gli adeguamenti di dosaggio devono essere fatti di conseguenza (vedi sotto).

**Alterata funzionalità renale:** sono raccomandati i seguenti aggiustamenti posologici

Clearance della creatinina (ml/min)/Peso del paziente	Dose totale giornaliera	
	almeno 60 kg (dose, mg)	meno di 60 kg (dose, mg)
Almeno 60	400 mg	250 mg
30-59	200 mg	150 mg*
10-29	150 mg*	100 mg*
Meno di 10	100 mg*	75 mg*

\* Le capsule gastroresistenti di Videx da 75 mg, 100 mg e 150 mg non sono disponibili. In questi casi si deve usare una formulazione alternativa di Videx.

La dose dovrà essere preferibilmente somministrata dopo la dialisi (vedere paragrafo 4.4). Tuttavia, non è necessario somministrare una dose supplementare di Videx in seguito ad emodialisi.

**Pazienti pediatrici:** poiché l'escrezione per via urinaria è anche una principale via di eliminazione della didanosina nei pazienti pediatrici, la clearance della didanosina può essere alterata in pazienti pediatrici con insufficienza renale. Sebbene non ci siano dati sufficienti per raccomandare uno specifico aggiustamento della posologia in questa popolazione di pazienti, una riduzione nella dose e/o un aumento dell'intervallo tra le dosi devono essere considerati.

**Alterata funzionalità epatica:** non sono raccomandati aggiustamenti posologici per pazienti con alterata funzionalità epatica (vedere paragrafo 5.2).

### Popolazione pediatrica

**Bambini oltre i 6 anni:** l'uso delle capsule gastroresistenti di Videx non è stato specificatamente studiato nei bambini. La dose giornaliera consigliata (basata sulla superficie corporea) è di 240 mg/m<sup>2</sup>.

**Bambini sotto i 6 anni:** le capsule gastroresistenti non devono essere aperte in quanto c'è il potenziale rischio di aspirazione accidentale. Perciò, questo medicinale è controindicato nei pazienti di quest'età. Sono disponibili altre formulazioni di Videx più appropriate.

### Modo di somministrazione

Per ottimizzare l'assorbimento, le capsule gastroresistenti devono essere assunte intatte con almeno 100 ml di acqua. Bisogna spiegare ai pazienti di non aprire le capsule per facilitare la somministrazione, dal momento che ciò potrebbe ridurre l'assorbimento (vedere paragrafo 5.2).



### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti pediatrici al di sotto dei 6 anni (rischio di aspirazione accidentale)

Co-somministrazione con stavudina a causa di possibili eventi seri e/o mortali in particolare acidosi lattica, anomalie della funzione epatica, pancreatite e neuropatia periferica (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

**Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.**

**La pancreatite** è una grave e nota complicazione nei pazienti con infezione da HIV. È inoltre stata associata alla terapia con didanosina e in alcuni casi è stata fatale. La terapia con didanosina deve essere attuata solo con estrema cautela in pazienti con storia di pancreatite. È stata riscontrata una correlazione tra il rischio di pancreatite ed il dosaggio giornaliero di didanosina.

Quando consentito dalle condizioni cliniche, la didanosina deve essere sospesa fino a quando la diagnosi di pancreatite viene esclusa con appropriate tecniche di laboratorio e di diagnostica per immagini. Analogamente, quando è richiesto un trattamento con altri medicinali noti causare tossicità pancreatica (ad es. pentamidina), la somministrazione di didanosina, non appena possibile, deve essere sospesa. Se il trattamento concomitante è inevitabile, è necessario un controllo attento. Deve essere considerata l'interruzione del dosaggio qualora marker biochimici della pancreatite dovessero significativamente aumentare, anche in assenza di sintomi. Aumenti significativi dei trigliceridi sono una causa nota di pancreatite e necessitano di una stretta sorveglianza.

**Acidosi lattica:** con l'uso di didanosina sono stati riportati casi di acidosi lattica di solito associati ad epatomegalia e steatosi epatica. Sintomi precoci (iperlattatemia sintomatica) includono sintomi digestivi lievi (nausea, vomito e dolore addominale), malessere non specifico, perdita dell'appetito, perdita di peso, sintomi respiratori (respirazione rapida e/o profonda) o sintomi neurologici (inclusa debolezza motoria). L'acidosi lattica ha un'alta mortalità e può essere associata a pancreatite, insufficienza epatica o insufficienza renale. L'acidosi lattica si manifesta generalmente dopo alcuni o molti mesi di trattamento. Nel caso di iperlattatemia sintomatica e acidosi metabolico/lattica, epatomegalia progressiva o rapido innalzamento dei livelli di aminotransferasi, il trattamento con didanosina deve essere interrotto. Deve porsi attenzione nel somministrare didanosina a pazienti (specialmente se donne obese) con epatomegalia, epatite o altri fattori di rischio noti per patologia epatica e steatosi (inclusi alcuni medicinali e alcol). I pazienti con concomitante epatite C in trattamento con interferone alfa e ribavirina possono costituire speciale categoria a rischio. I pazienti a rischio aumentato devono essere seguiti attentamente (vedere anche paragrafo 4.6).

**Epatopatie:** insufficienza epatica di eziologia sconosciuta si è verificata raramente in pazienti in trattamento con didanosina. I pazienti devono essere osservati per eventuali aumenti degli enzimi epatici ed il trattamento con didanosina deve essere sospeso nel caso gli enzimi siano più di 5 volte i limiti superiori della norma. Si potrà

riprendere il trattamento solo se i potenziali benefici superano chiaramente i rischi potenziali.

La sicurezza e l'efficacia della didanosina non sono state dimostrate in pazienti con significative patologie epatiche di base. Il rischio di eventi avversi gravi e potenzialmente fatali a carico del fegato è aumentato nei pazienti con epatite cronica B o C trattati con terapia antiretrovirale di combinazione. In caso di terapia antivirale concomitante per epatite B o C, fare anche riferimento alle informazioni specifiche per queste specialità medicinali.

I pazienti con una preesistente disfunzione epatica, inclusa l'epatite cronica attiva, hanno un'aumentata frequenza di alterazioni della funzione epatica durante la terapia antiretrovirale di combinazione e devono essere monitorati secondo la pratica standard. In presenza di segni di peggioramento dell'epatopatia in questi pazienti, si deve prendere in considerazione la sospensione o l'interruzione del trattamento.

**Ipertensione portale non-cirrotica:** sono stati riportati casi post-marketing di ipertensione portale non cirrotica, compresi casi che hanno portato al trapianto di fegato o alla morte. Casi di ipertensione portale non-cirrotica associata a didanosina sono stati confermati da biopsia del fegato effettuata su pazienti con nessuna evidenza di epatite virale. L'insorgenza di segni e sintomi variava da mesi o anni dopo l'inizio della terapia con didanosina. Manifestazioni comuni includevano aumento degli enzimi epatici, varici esofagee, ematemesi, ascite e splenomegalia.

I pazienti trattati con didanosina devono essere monitorati per i primi segnali di ipertensione portale (es. trombocitopenia e splenomegalia) durante le visite mediche di routine. Devono essere considerati test di laboratorio appropriati inclusi gli enzimi epatici, bilirubina sierica, albumina, conta completa del sangue, INR (International Normalized Ratio) ed ecografia. Didanosina deve essere interrotta nei pazienti con evidenza di ipertensione epatica non-cirrotica.

**Neuropatia periferica:** i pazienti in trattamento con didanosina possono sviluppare neuropatia periferica tossica, generalmente caratterizzata da intorpidimento distale bilaterale simmetrico, formicolio e dolori ai piedi e, meno frequentemente, alle mani. Se compaiono sintomi di neuropatia periferica, i pazienti devono passare ad un regime terapeutico alternativo.

**Alterazioni della retina o del nervo ottico:** pazienti in trattamento con didanosina, soprattutto trattati con dosi superiori a quelle attualmente raccomandate, raramente hanno avuto lesioni della retina o del nervo ottico. Nei pazienti trattati con didanosina, può essere indicato, annualmente o in caso di alterazioni della vista, effettuare un esame oftalmologico, comprendente l'acuità visiva, la visione dei colori ed un esame del fondo dell'occhio con dilatazione pupillare.

**Sindrome da immuno riattivazione:** in pazienti infetti dal virus HIV con grave immunodeficienza al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni asintomatici o opportunistici residui e causare gravi condizioni cliniche o aggravamento dei sintomi. In particolare, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione. Gli esempi più importanti sono retinite da citomegalovirus, infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (già nota come *Pneumocystis carinii*). Ogni sintomo infiammatorio deve essere valutato e, quando necessario, deve essere instaurato un trattamento. Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves);

tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

**Lipoatrofia:** a causa della tossicità mitocondriale, il trattamento con didanosina ha dimostrato di causare la perdita di grasso sottocutaneo, che è più evidente nel viso, arti e glutei.

#### *Peso e parametri metabolici*

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti possono in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata

**Osteonecrosi:** sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

**Infezioni opportunistiche:** i pazienti in terapia con didanosina o con altri farmaci antiretrovirali possono continuare a sviluppare infezioni opportunistiche ed altre complicanze da infezione HIV o relative alla terapia. Per questa ragione devono rimanere sotto stretta sorveglianza clinica di medici con esperienza nel trattamento di pazienti con malattie associate all'infezione da HIV.

#### **Interazioni con altri medicinali**

**Tenofovir:** la somministrazione contemporanea di didanosina e tenofovir disoproxil fumarato determina un aumento del 40% - 60% dell'esposizione sistemica alla didanosina che può aumentare il rischio di eventi avversi correlati alla didanosina (vedere paragrafo 4.5). Sono stati osservati rari casi di pancreatite e acidosi lattica, talvolta con esito fatale.

È stato sperimentato un dosaggio ridotto di didanosina (250 mg) per evitare la sovraesposizione alla didanosina in caso di co-somministrazione con tenofovir disoproxil fumarato, ma ciò è stato associato con osservazioni di un elevato tasso di fallimento virologico e comparsa di resistenza in una fase precoce con le diverse combinazioni sperimentate.

Pertanto la co-somministrazione di didanosina e tenofovir disoproxil fumarato non è raccomandata, soprattutto nei pazienti con elevata carica virale e bassa conta di cellule CD4. La co-somministrazione di tenofovir disoproxil fumarato e didanosina ad un dosaggio di 400 mg/die è stata associata ad un significativo abbassamento della conta delle cellule CD4, probabilmente dovuto ad una interazione intracellulare che aumenta la didanosina fosforilata (cioè attiva). Se si giudica strettamente necessario utilizzare questa combinazione, i pazienti devono essere accuratamente monitorati rispetto all'efficacia della terapia e per eventi avversi correlati alla didanosina.

**Ganciclovir e valganciclovir:** la somministrazione combinata di didanosina e ganciclovir o valganciclovir può determinare tossicità associata a didanosina. I pazienti devono essere attentamente controllati (vedere paragrafo 4.5).

**Combinazioni non raccomandate:** in pazienti infetti dal virus HIV, in trattamento con didanosina in associazione con idrossiurea e stavudina, sono state riportate pancreatite (fatale e non fatale) e neuropatia periferica (in alcuni casi grave) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Durante la farmacovigilanza post-marketing, in pazienti infetti dal virus HIV, trattati con agenti antiretrovirali ed idrossiurea, sono state riportate epatotossicità ed insufficienza epatica che hanno causato morte; eventi epatici fatali sono stati riportati più spesso in pazienti trattati con stavudina, idrossiurea e didanosina. Quindi, questa combinazione deve essere evitata.

**Allopurinolo:** la somministrazione combinata di didanosina e allopurinolo determina un aumento dell'esposizione sistemica alla didanosina, che può causare tossicità associata alla didanosina. Quindi, la somministrazione combinata di allopurinolo e didanosina non è raccomandata. I pazienti trattati con didanosina che richiedono la somministrazione di allopurinolo, devono essere trasferiti ad un trattamento alternativo (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione combinata di ribavirina e didanosina non è raccomandata per l'aumentato rischio di eventi avversi, in particolare di tossicità mitocondriale (vedere paragrafo 4.5).

**Tripla terapia con nucleosidi:** ci sono state segnalazioni di un'alta incidenza di fallimento virologico e di comparsa di resistenza in una fase precoce quando didanosina è stata somministrata in combinazione con tenofovir disoproxil fumarato e lamivudina, con schema posologico in unica somministrazione giornaliera.

**Pazienti in dieta iposodica:** ciascuna capsula gastroresistente contiene 0,53 mg di sodio.

#### *Popolazione pediatrica*

**Disfunzione mitocondriale:** in vitro ed in vivo, gli analoghi nucleosidici e nucleotidici hanno dimostrato di provocare danno mitocondriale di vario grado. Ci sono stati casi di disfunzione mitocondriale in bambini HIV-negativi esposti in utero e/o dopo la nascita ad analoghi nucleosidici. I principali eventi avversi riportati sono alterazioni ematologiche (anemia, neutropenia) e alterazioni del metabolismo (iperlattatemia, iperlipasemia). Questi effetti sono spesso transitori. Sono state riportate alcune alterazioni neurologiche tardive (ipertonia, convulsioni, disturbi del comportamento). Attualmente non è noto se le alterazioni neurologiche sono transitorie o permanenti. Tutti i bambini, esposti *in utero* ad analoghi nucleosidici e nucleotidici, anche bambini HIV-negativi, devono essere sottoposti periodicamente ad esami clinici e di laboratorio e devono essere completamente esaminati, in caso di importanti segni o sintomi, per possibile disfunzione mitocondriale. Questi risultati non pregiudicano le attuali raccomandazioni locali sull'uso della terapia antiretrovirale su donne incinte per prevenire la trasmissione verticale del virus dell'HIV.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

La co-somministrazione di didanosina con medicinali noti nel causare neuropatia periferica o pancreatiti, può aumentare il rischio di queste tossicità. I pazienti ai quali sono somministrati questi medicinali devono essere attentamente monitorati.

### Non è raccomandato l'uso concomitante con

**Ribavirina:** sulla base dei dati *in vitro* la ribavirina aumenta i livelli intracellulari di didanosina trifosfato. In pazienti trattati con didanosina e ribavirina con o senza stavudina, sono stati riportati casi di insufficienza epatica letale, neuropatia periferica,

pancreatite e iperlattatemia/acidosi lattica sintomatiche. La somministrazione combinata di ribavirina e didanosina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

*Tenofovir*: la co-somministrazione di didanosina e tenofovir disoproxil fumarato non è raccomandata (vedere Tabella 1 e paragrafo 4.4).

*Allopurinolo*: la co-somministrazione di allopurinolo (inibitore della xantina ossidasi) e didanosina non è raccomandata. I pazienti trattati con didanosina che richiedono la somministrazione di allopurinolo, devono essere trasferiti ad un regime terapeutico alternativo (vedere Tabella 1 paragrafo 4.4). La xantina ossidasi è un enzima coinvolto nel metabolismo della didanosina. Altri inibitori della xantina ossidasi possono aumentare l'esposizione alla didanosina quando co-somministrati e quindi possono aumentare la possibilità che si verifichino effetti indesiderati associati alla didanosina. I pazienti devono essere attentamente monitorati per quanto riguarda gli effetti indesiderati correlati alla didanosina (vedere paragrafo 4.8).

#### Altre interazioni

Le interazioni tra didanosina e agenti antiretrovirali o altri prodotti medicinali non antiretrovirali sono riportati nella Tabella 1 ( un aumento è indicato con “↑”, una diminuzione con “↓”, nessun cambiamento con “↔”). Se non diversamente specificato, gli studi sono stati condotti su pazienti affetti da HIV.

**Tabella 1: Interazioni tra didanosina e altri medicinali**

<b>Medicinali suddivisi per area terapeutica (dose in mg)</b>	<b>Effetti sull'esposizione al farmaco Percentuale media nel cambio di AUC, C<sub>max</sub></b>	<b>Raccomandazioni sulla co-somministrazione con didanosina</b>
<b>ANTI-INFETTIVI</b>		
<b>Antiretrovirali</b>		
<b>Inibitori non nucleosidici/nucleotidici della transcriptasi inversa (NNRTIs)</b>		
Etravirina/Didanosina compresse tamponate (200 mg due volte al giorno/400 mg in dose singola)	Didanosina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Etravirina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
<b>Inibitori nucleosidici/nucleotidici della transcriptasi inversa (NRTIs)</b>		
Stavudina/Didanosina compresse tamponate (40 mg ogni 12 ore per 4 giorni/100 mg ogni 12 ore per 4 giorni)	Didanosina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Stavudina AUC: ↔ C <sub>max</sub> : <u>17%</u>	Questa associazione è controindicata dato che entrambi i medicinali mostrano elevato rischio di tossicità mitocondriale (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)
Tenofovir disoproxil fumarato	La co-somministrazione di tenofovir disoproxil fumarato e didanosina ha determinato un aumento del 40-60% dell'esposizione sistemica della didanosina che potrebbe aumentare il	La co-somministrazione di didanosina e tenofovir disoproxil fumarato non è raccomandata.

	<p>rischio di reazioni avverse didanosina-correlate. Sono stati riportati raramente casi di pancreatiti e acidosi lattiche, a volte letali.</p> <p>La co-somministrazione di tenofovir disoproxil fumarato e didanosina ad una dose di 400 mg al giorno è stata associata ad una significativa diminuzione delle cellule CD4, probabilmente a causa di un'interazione intracellulare che determina l'aumento della didanosina fosforilata (cioè attiva).</p> <p>Una diminuzione del dosaggio di 250 mg di didanosina co-somministrata in terapia con tenofovir disoproxil fumarato è stata associata ad alti tassi di fallimento virologico in alcuni test combinati per il trattamento di infezioni da HIV-1.</p>	
Zidovudina/didanosina (200 mg ogni 8 ore per 3 giorni/200 mg ogni 12 ore per 3 giorni)	<p>Didanosina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Zidovudina AUC: ↓ 10% C<sub>max</sub>: ↓ 16,5%</p>	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
<b>Inibitori delle proteasi</b>		
Darunavir/Ritonavir/Dadanosina capsule gastro-resistenti (600 mg somministrati con una bassa dose di ritonavir due volte al giorno/ 400 mg una volta al giorno)	<p>Didanosina (somministrata a stomaco vuoto due ore prima di darunavir/ritonavir somministrati con cibo): AUC: ↓ 9% C<sub>max</sub>: ↓ 16%</p> <p>Darunavir (co-somministrato con una bassa dose di ritonavir): AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio per entrambi i medicinali.
Indinavir/didanosina capsule gastro-resistenti	Indinavir: AUC: ↔	Non sono necessari aggiustamenti della dose

(800 mg in singola dose/400 mg in singola dose)	$C_{max}$ : ↔	per entrambi i medicinali.
<b>Antibiotici</b>		
Ciprofloxacina/didanosina capsule gastro-resistenti (750 mg in singola dose/400 mg in singola dose)	Ciprofloxacina: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
Dapsone/didanosina compresse tamponate (100 mg in singola dose/200 mg ogni 12 ore per 14 giorni)	Dapsone: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
Ganciclovir/didanosina compresse tamponate (1000 mg ogni 8 ore/200 mg ogni 12 ore)	Didanosina (somministrata in concomitanza con ganciclovir o due ore dopo) AUC <sub>steady-state</sub> : 111% $C_{max}$ : non disponibile  Ganciclovir (somministrato due ore dopo ma non in concomitanza con didanosina): AUC <sub>steady-state</sub> : ↓ 21% $C_{max}$ : non disponibile	I pazienti che assumono didanosina in combinazione con ganciclovir e valganciclovir devono essere attentamente monitorati per tossicità associate alla didanosina.
Valganciclovir	Sebbene non sia stata stabilita l'entità dell'aumento nell'esposizione a didanosina quando co-somministrata con valganciclovir, bisogna prevedere un aumento di esposizione a didanosina quando questi agenti sono co-somministrati.	
Rifabutina/didanosina compresse tamponate (300 o 600 mg al giorno per 12 giorni/167 o 250 mg ogni 12 ore per 12 giorni)	Didanosina: AUC: 13% $C_{max}$ : <u>17%</u>	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali
Sulfametoxazolo/didanosina a compresse tamponate (1000 mg in singola dose/ 200 mg in singola dose)	Didanosina: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔  Sulfametoxazolo: AUC: ↓ 11% $C_{max}$ : <u>↓ 12%</u>	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
Trimetoprim/didanosina compresse tamponate	Didanosina: AUC: ↔	Non sono necessari aggiustamenti della dose

(200 mg in dose singola/ 200 mg in dose singola)	C <sub>max</sub> : 17%  Trimetoprim: AUC: 10% C <sub>max</sub> : ↓ 22%	per entrambi i medicinali.
<b>ANTIACIDI</b>		
<b>Antagonisti dei Recettori-H2</b>		
Ranitidina/ didanosina compresse tamponate (150 mg in dose singola / 2 ore prima della didanosina/ 375 mg in dose singola)	Didanosina: AUC: 14% C <sub>max</sub> : <u>13%</u>  Ranitidina: AUC: ↓ 16% C <sub>max</sub> : ↔	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
<b>ANTIEMETICI</b>		
Metoclopramide/ didanosina compresse tamponate (10 mg in dose singola/ 300 mg in dose singola)	Didanosina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : <u>13%</u>	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
<b>ANTIGOTTA</b>		
Allopurinolo/ didanosina compresse tamponate (volontari sani, 300 mg una volta al giorno per 7 giorni/ 400 mg in dose singola al giorno 1 e al giorno 8)	Didanosina: AUC: 105% C <sub>max</sub> : <u>71%</u>	La co-somministrazione di didanosina e allopurinolo non è raccomandata. Pazienti trattati con didanosina che richiedono la somministrazione di allopurinolo, devono essere trasferiti ad un regime terapeutico alternativo e devono essere attentamente monitorati per quanto riguarda gli effetti indesiderati associati alla didanosina.
<b>OPPIOIDI</b>		
Loperamide/ didanosina compresse tamponate (4 mg ogni 6 ore per 1 giorno/ 300 mg in dose singola)	Didanosina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ <u>23%</u>	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
Metadone/ didanosina compresse tamponate (dose di mantenimento cronica/ 200 mg in dose singola) capsule gastro-resistenti (dose di mantenimento cronica/ 400 mg in dose singola)	Didanosina: AUC: ↓ 57% C <sub>max</sub> : ↓ <u>66%</u>  AUC: ↓ 29% C <sub>max</sub> : ↓ <u>41%</u>	Se la didanosina è utilizzata in combinazione con metadone, i pazienti devono essere attentamente monitorati per assicurare un'adeguata risposta clinica.



A differenza di Videx compresse masticabili/dispersibili, Videx capsule gastro-resistenti non contiene antiacidi e perciò non si attendono interazioni farmacologiche dovute all'alterazione del pH gastrico quando le capsule di Videx gastro-resistente sono somministrate in concomitanza di medicinali il cui assorbimento è influenzato dall'acidità gastrica. Studi di interazione specifica con ciprofloxacina, indinavir, ketoconazolo, itraconazolo e fluconazolo non hanno mostrato evidenze di interazioni significative dal punto di vista clinico (Tabella 1).

L'assunzione di Videx con gli alimenti altera la farmacocinetica della didanosina (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

#### Gravidanza

Non ci sono dati adeguati sull'uso della didanosina in donne in stato di gravidanza e non è noto se la didanosina, somministrata durante la gravidanza, possa causare danni fetali o compromettere la capacità riproduttiva. È stata riportata acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4), talvolta fatale, in donne in gravidanza che ricevevano didanosina e stavudina in combinazione, in presenza o meno di altro trattamento antiretrovirale. Pertanto, l'uso di didanosina durante la gravidanza deve essere preso in considerazione solo se espressamente indicato e solo se i benefici potenziali sono maggiori del possibile rischio.

Studi di teratologia nei ratti e nei conigli non hanno evidenziato embriotossicità, tossicità fetale né teratogenicità. Uno studio condotto sui ratti ha dimostrato che la didanosina e/o i suoi metaboliti attraversano la placenta.

#### Allattamento

Non è noto se didanosina venga escreta nel latte umano. Alle donne che assumono didanosina si raccomanda di non allattare al seno per la potenziale insorgenza di reazioni avverse gravi nel lattante.

Nei ratti, a dosaggi di 1000 mg/kg/die, la didanosina si è dimostrata leggermente tossica per femmine e cuccioli a metà e fine allattamento (ridotta assunzione del cibo ed aumento del peso corporeo), ma lo sviluppo fisico e funzionale dei neonati non è risultato alterato. Un ulteriore studio nei ratti ha dimostrato che, a seguito di somministrazione orale, la didanosina e/o i suoi metaboliti vengono escreti nel latte.

#### Fertilità

Nei ratti, la didanosina non ha recato danno alla capacità riproduttiva dei genitori maschio o femmina a seguito di trattamento effettuato prima e durante l'accoppiamento, la gestazione e l'allattamento con dosi giornaliere di didanosina fino a 1000 mg/kg/die. In uno studio di riproduzione perinatale e postnatale nei ratti, la didanosina non ha indotto effetti tossici.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

La maggior parte degli eventi avversi gravi osservati riflette generalmente il noto andamento clinico dell'infezione da HIV.

Nei dati raccolti precocemente e relativi agli schemi in monoterapia, non si è osservato un differente profilo di sicurezza in confronto allo schema di triplice terapia i cui dati sono di seguito riportati.

Negli studi di confronto tra Videx somministrata una volta al giorno e due volte al giorno (compresse) non sono emerse differenze significative in relazione all'incidenza di pancreatite e neuropatia periferica.

Pancreatite, che può essere fatale in alcuni casi, è stata riportata in < 1% dei pazienti in trattamento con Videx capsule gastroresistenti; i pazienti con malattia da HIV in fase avanzata o storia di pancreatite possono essere ad aumentato rischio di sviluppare pancreatite (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Sintomi neurologici periferici (8%) sono stati associati con Videx (vedere paragrafo 4.4).

Sono state elencate reazioni avverse di moderata o più elevata gravità con almeno una possibile relazione al regime di trattamento (sulla base dell'attribuzione fatta dagli investigatori) riportate da uno studio clinico in aperto (studio -148) su 482 pazienti trattati con Videx compresse più stavudina e nelfinavir, e in uno studio clinico (studio -152) che ha valutato Videx capsule gastroresistenti come parte di uno schema triplice in 255 adulti con infezione da virus HIV non trattati precedentemente. Inoltre sono elencate reazioni avverse osservate dopo l'approvazione in associazione con regimi di trattamento antiretrovirale contenenti Videx.

La frequenza delle reazioni avverse sotto elencate è stabilita dalla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ , < 1/10); non comune ( $\geq 1/1.000$ , < 1/100); raro ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Infezioni ed infestazioni	Non comune: scialoadenite*
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune: anemia*, leucopenia*, trombocitopenia*
Disturbi del sistema immunitario	Non comune: reazioni anafilattiche**
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune: anoressia* Non comune: acidosi lattica*, diabete mellito*, ipoglicemia**, iperglicemia*
Patologie del sistema nervoso	Comune: sintomi neurologici periferici (inclusa neuropatia), cefalea
Patologie dell'occhio	Non comune: cheratocongiuntivite secca*, depigmentazione retinica**, neurite ottica**

Patologie gastrointestinali	Molto comune: diarrea Comune: nausea, vomito, dolore addominale, flatulenza*, bocca secca* Raro: ingrossamento della ghiandola parotide*
Patologie epatobiliari	Comune: epatite* Non comune: steatosi epatica*, insufficienza epatica** Raro: ipertensione portale non-cirrotica* (vedere paragrafo 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune: rash Non comune: alopecia*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune: mialgia (con aumento o meno di creatin fosfochinasi)*, artralgia* Non comune: rabdomiolisi inclusa l'insufficienza renale acuta ed emodialisi** Raro: miopatia*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune: ginecomastia*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune: affaticabilità, astenia*, brividi e febbre*, dolore*
Esami diagnostici	Comune: amilasi sierica aumentata/anomala*, creatin fosfochinasi aumentate/anomale* Non comune: fosfatasi alcalina aumentata/anomala*

\*Reazioni avverse osservate in studi clinici post-marketing in associazione con trattamenti antiretrovirali contenenti didanosina.

\*\*Questa reazione avversa è stata identificata tramite sorveglianza post-marketing, ma non osservata negli studi clinici randomizzati controllati. La frequenza è stata valutata mediante un calcolo statistico basato sul numero totale di pazienti esposti a Videx in studi clinici randomizzati controllati e di uso compassionevole (n = 1873).

### **Alterazioni dei parametri di laboratorio**

Le alterazioni dei parametri di laboratorio (grado 3-4) riportate negli studi -148 (compresse) e -152 (capsule gastroresistenti) hanno compreso un aumento della lipasi rispettivamente nel 7% e nel 5%, un aumento della ALT rispettivamente nel 3% e nel 6%, un aumento della AST rispettivamente nel 3% e nel 5%, un aumento dell'acido urico, in ambedue gli studi, nel 2% ed un aumento della bilirubina rispettivamente nell'1% e in < 1%, dei pazienti.

Neutropenia (grado 3-4) è stata riportata nel 2% dei pazienti in ambedue gli studi 148 e 152, anemia in < 1% dei pazienti nello studio 148 e nell'1% dei pazienti nello studio 152, e trombocitopenia rispettivamente nell'1% e in < 1% dei pazienti.

In pazienti infetti dal virus HIV con grave immunodeficienza al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione

infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residue. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

#### *Lipoatrofia*

E' stato dimostrato che la didanosina causa la perdita di grasso sottocutaneo, che è più evidente nel viso, arti e glutei. L'incidenza e la gravità della lipoatrofia sono legate all'esposizione cumulativa ed è spesso non reversibile quando il trattamento con didanosina è interrotto.

I pazienti che ricevono Videx devono essere regolarmente esaminati e interrogati per i segni di lipoatrofia. Qualora si riscontri tale sviluppo, il trattamento con Videx non deve essere continuato (vedere paragrafo 4.4).

#### *Parametri metabolici*

Durante la terapia antiretrovirale, il peso ed i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4). Osteonecrosi: casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

Casi di acidosi lattica, talvolta fatali, di solito associati a grave epatomegalia e steatosi epatica sono stati riportati con l'uso di didanosina (vedere paragrafo 4.4).

#### *Popolazione pediatrica*

I dati di sicurezza per i pazienti pediatrici sono stati generalmente simili a quelli osservati per gli adulti. Una maggiore ematotossicità è stata riportata durante terapia combinata con zidovudina rispetto alla monoterapia con didanosina. Sono stati riportati casi di alterazione della retina o del nervo ottico in un limitato numero di pazienti pediatrici generalmente trattati con dosi superiori a quelle raccomandate (vedere paragrafo 4.4).

#### *Segnalazione delle reazioni avverse sospette*

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo "www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili".

### **4.9 Sovradosaggio**

Non si conosce un antidoto per sovradosaggio da didanosina. L'esperienza dei primi studi, durante i quali la didanosina è stata inizialmente somministrata a dosaggi dieci volte superiori a quelli raccomandati, mostra che le complicazioni da sovradosaggio possono includere pancreatite, neuropatia periferica, iperuricemia e disfunzione epatica.

La didanosina non è dializzabile per dialisi peritoneale, mentre è stata evidenziata una parziale eliminazione per emodialisi. (La parziale eliminazione della didanosina durante una seduta emodialitica media di 3 o 4 ore è stata approssimativamente del 20-35% della quantità presente nell'organismo all'inizio della dialisi).

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa, Codice ATC: J05AF02

#### **Meccanismo di azione**

Dopo essere penetrata nella cellula, la didanosina (2',3'-dideossiinosina) viene convertita enzimaticamente in dideossiadenosintrifosfato (ddATP), il suo metabolita attivo. Nella replicazione dell'acido nucleico virale, l'incorporazione di questo 2',3'-dideossinucleoside impedisce l'accrescimento della catena ed inibisce pertanto la replicazione del virus.

Inoltre, il ddATP inibisce la trascrittasi inversa dell'HIV mediante competizione con dATP per il legame sul sito attivo dell'enzima, impedendo la sintesi del DNA provirale.

#### **Attività antivirale *in vitro***

La didanosina è un inibitore della replicazione di HIV-1 e HIV-2 in cellule umane in cultura e nelle linee cellulari.

#### **Resistenza**

Le attuali evidenze indicano che l'incidenza di resistenza alla didanosina è un evento non frequente e la resistenza generata è di grado modesto. Gli isolati didanosino-resistenti sono stati selezionati *in vivo* e sono associati con modifiche specifiche del genotipo nella regione del codon della trascrittasi inversa (codoni L74V, più frequente, K65R, M184V e T69S/G/D/N). Gli isolati clinici che hanno mostrato una diminuzione nella sensibilità alla didanosina hanno ospitato una o più mutazioni ad essa associate. I virus mutanti che contengono la sostituzione in L74V mostrano un declino della virulenza e questi mutanti ritornano rapidamente a wild type in assenza di didanosina.

#### *Cross- resistenza*

La resistenza crociata tra didanosina e le altre classi di antiretrovirali, fatta eccezione per gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTIs), è poco probabile. Si osserva resistenza crociata tra didanosina e NRTIs negli isolati che contengono mutazioni che inducono multiresistenza come quella del complesso Q151M, K65R, 3 o più mutazioni dell'analogo della timidina (TAMs), T69ins o mutazioni multiple associate all'impiego di analoghi nucleosidici (NAMs).

#### **Risultati clinici**

Relativamente all'uso della formulazione in compresse, gli effetti della somministrazione di Videx due volte al giorno, da solo o in combinazione con zidovudina, sono stati valutati in numerosi maggiori studi clinici randomizzati e controllati (ACTG 175, ACTG 152, DELTA, CPCRA 007). Questi studi hanno confermato la riduzione del rischio della progressione della malattia da HIV o del decesso a seguito di terapia con Videx compresse, da solo o in combinazione con zidovudina, confrontato con zidovudina in monoterapia in soggetti con infezione da HIV, inclusi adulti sintomatici e asintomatici con conta dei CD4 <500 cellule/mm<sup>3</sup> e pazienti pediatriche con evidenza di immunodepressione. La principale dimostrazione dei benefici clinici della didanosina è stata ottenuta con lo studio ACTG 175 con la formulazione in compresse tamponate di Videx somministrate due volte al giorno. Questo studio ha dimostrato che 8 settimane di trattamento con zidovudina (200 mg) tre volte al giorno, Videx compresse (200 mg) due volte al giorno, o Videx compresse (200 mg) due volte al giorno più zidovudina (200 mg) tre volte al giorno hanno portato alla diminuzione di

HIV RNA plasmatico medio di 0,26, 0,65 e 0,93 copie per ml, rispettivamente, espresse in logaritmo in base 10.

#### *In pazienti naive al trattamento antiretrovirale*

L'efficacia di Videx compresse o polvere è stata valutata in pazienti HIV positivi, naive alla terapia antiretrovirale, in due studi clinici randomizzati, condotti in aperto (48 settimane).

Lo studio *START II* (n=205) è uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, che ha confrontato Videx (200 mg o 125 mg se il peso è <60 kg) due volte al giorno più stavudina (40 mg o 30 mg se il peso è <60 kg) due volte al giorno e indinavir (800 mg) tre volte al giorno con zidovudina (200 mg) tre volte al giorno più lamivudina (150 mg) due volte al giorno e indinavir (800 mg) tre volte al giorno. Durante le 48 settimane di trattamento, i risultati sono stati a favore del braccio in trattamento con Videx. In ogni caso, non è possibile trarre una conclusione formale sull'equivalenza dei due regimi.

Dato che la didanosina mostra un'emivita intracellulare particolarmente lunga (>24 ore) che permette un accumulo della molecola (ddATP) farmacologicamente attiva per periodi di tempo estesi, gli studi clinici hanno esplorato la possibilità di somministrare la quantità totale di Videx in un'unica somministrazione giornaliera.

Lo *Studio- 148* (n= 756) è uno studio randomizzato, in aperto, che ha confrontato Videx (400 mg o 250 mg se il peso è <60 kg) una volta al giorno più stavudina (40 mg o 30 mg se il peso è <60 kg) due volte al giorno e nelfinavir (750 mg) tre volte al giorno con zidovudina (300 mg) due volte al giorno più lamivudina (150 mg) due volte al giorno e nelfinavir (750 mg) tre volte al giorno (Tabella 2).

Dopo 48 settimane di trattamento, i risultati erano in favore del braccio zidovudina, lamivudina e nelfinavir confrontato con il braccio Videx, stavudina e nelfinavir in termini di proporzione di pazienti con carica virale non determinabile (la proporzione di pazienti con valori di HIV RNA <400 copie/ml è stato del 53% per il braccio con Videx e del 62% per il confronto). Tuttavia, non si possono trarre, su questo studio, conclusioni definitive per motivi metodologici.

**Tabella 2: Risultato del trattamento randomizzato alla settimana 48 (Studio-148)**

<b>Parametro</b>	<b>Videx+ stavudina+ nelfinavir n= 503</b>	<b>zidovudina+ lamivudina+ nelfinavir n=253</b>
<b>HIV RNA &lt;400 copie/ml, risposta al trattamento, %</b>		
	53	62
<b>HIV RNA &lt;50 copie/ml, risposta al trattamento, %</b>		
	37	47
<b>HIV RNA variazione media dal basale, log<sub>10</sub> copie/ml</b>		
	-2.46 (n=321 <sup>a</sup> )	-2.65 (n=173 <sup>a</sup> )
<b>CD4 variazione media dal basale, cell/mm<sup>3</sup></b>		
	208.5 (n=320 <sup>a</sup> )	215.7 (n=173 <sup>a</sup> )

<sup>a</sup> Numero di pazienti valutabili.

L'efficacia delle capsule gastro-resistenti di Videx è stata valutata nel trattamento di adulti con infezione da HIV non trattata in precedenza come parte di una triplice terapia in due studi clinici (48 settimane) randomizzati, in aperto.

Lo *Studio -152* (n= 511) è uno studio randomizzato, condotto in aperto in 48 settimane, che ha confrontato Videx capsule gastro-resistenti (400 mg una volta al giorno, più stavudina (40 mg due volte al giorno) e nelfinavir (750 mg tre volte al giorno con zidovudina più lamivudina (300 mg + 150 mg in combinazione due volte al giorno) e nelfinavir (750 mg tre volte al giorno) (Tabella 3). L'analisi definita dal protocollo ha dimostrato che la quantità di pazienti con livelli di HIV RNA <400 copie/ml alla 48<sup>a</sup> settimana era simile per il braccio Videx gastroresistente e per il confronto.

Tra i due bracci di trattamento sono state osservate diminuzioni simili nell'HIV RNA plasmatico espresso in Log<sub>10</sub> rispetto al basale (differenza temporale media calcolata).

Nello *Studio -158* (n=138) l'attività antivirale e la tollerabilità di Videx capsule gastroresistenti (400 mg o 250 mg se il peso <60 kg) è stata confrontata con le compresse (400 mg o 250 mg se il peso <60 kg), ciascuna data una volta al giorno in combinazione con stavudina (40 mg due volte al giorno) e nelfinavir (750 mg tre volte al giorno). A 48 settimane di follow up ci sono state diminuzioni simili nel Log<sub>10</sub> dell'HIV RNA plasmatico rispetto ai valori basali (differenza temporale media calcolata) nei bracci di trattamento. La percentuale di pazienti con carica virale non misurabile (limite di misurabilità <400 copie/ml) era della stessa grandezza nei due bracci con Videx.

A causa dell'elevata percentuale di drop-out (>50%) in questo studio, non si possono trarre conclusioni definitive sui dati a lungo termine. L'efficacia di Videx capsule gastroresistenti non è stata determinata nella malattia avanzata o in pazienti con prolungata esposizione a terapie antiretrovirali.

**Tabella 3: Risultato del trattamento randomizzato alla settimana 48 (Studio-152)**

<b>Parametro</b>	<b>Videx (capsule)+ stavudina+ nelfinavir n= 258</b>	<b>zidovudina+ lamivudina+ nelfinavir n=253</b>
<b>HIV RNA &lt;400 copie/ml, risposta al trattamento, %</b>	56	53
<b>HIV RNA &lt;50 copie/ml, risposta al trattamento, %</b>	37	35
<b>HIV RNA variazione media dal basale, log<sub>10</sub> copie/ml</b>	-2,51 (n=194 <sup>a</sup> )	-2,51 (n=185 <sup>a</sup> )
<b>CD4 variazione media dal basale, cell/mm<sup>3</sup></b>	157,3 (n=188 <sup>a</sup> )	188,6 (n=183 <sup>a</sup> )

<sup>a</sup> Numero di pazienti valutabili.

#### *In pazienti già trattati*

Lo *Studio- 147* (n=123) è uno studio randomizzato, in aperto, a due bracci, che ha confrontato Videx (400 mg o 250 mg se il peso <60 kg) una volta al giorno verso Videx (200 mg o 125 mg se il peso <60 kg) due volte al giorno, in combinazione con stavudina e zidovudina. In regime di triplice terapia lo studio ha dimostrato che nella maggior parte dei pazienti asintomatici, stabili nella loro iniziale terapia di combinazione contenente Videx due volte al giorno, il passaggio ad una terapia di combinazione simile con Videx una volta al giorno non ha influenzato, nel breve termine (24 settimane), l'efficacia antiretrovirale già raggiunta.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

**Assorbimento:** la didanosina viene rapidamente degradata a pH acido. Tuttavia, i granuli nelle capsule gastroresistenti di Videx rilasciano la didanosina nel piccolo intestino ad un pH più alto.

Rispetto alla condizione di digiuno, la somministrazione di Videx capsule gastroresistenti contemporaneamente ad un pasto ad alto contenuto di grassi riduce significativamente l'AUC (19%) e la  $C_{MAX}$  (46%) della didanosina. L'assunzione di Videx capsule gastroresistenti durante un pasto leggero, 1 ora prima o 2 ore dopo di esso provoca una significativa diminuzione sia dell'AUC (27%, 24% e 10% rispettivamente) e della  $C_{MAX}$  (22%, 15% e 15% rispettivamente) della didanosina in confronto a condizioni di digiuno.

In un altro studio, la somministrazione di Videx capsule gastroresistenti 1,5, 2 e 3 ore prima di un pasto leggero ha determinato valori equivalenti di  $C_{max}$  e AUC in confronto a quelli ottenuti in condizioni di digiuno. Per minimizzare l'impatto del cibo sulla farmacocinetica della didanosina, Videx capsule gastroresistenti deve essere somministrato a stomaco vuoto almeno 2 ore prima o almeno 2 ore dopo un pasto (vedere paragrafo 4.2).

Rispetto alla somministrazione di una capsula gastroresistente intatta di Videx a stomaco vuoto, l'apertura della capsula e la dispersione dei granuli gastroresistenti in yogurt e succo di mela ha prodotto una significativa riduzione dell'AUC (rispettivamente del 20% e del 18%) e della  $C_{max}$  (rispettivamente del 30% e del 24%).

In volontari sani e in soggetti con infezione da HIV sono stati osservati valori equivalenti di AUC per le compresse e per le capsule di Videx. Il tasso di assorbimento di Videx capsule è inferiore se confrontato con quello delle compresse. Il valore della  $C_{MAX}$  per le capsule gastroresistenti è il 60% del valore per le compresse. Il tempo per il raggiungimento della  $C_{MAX}$  è di circa due ore per Videx capsule gastroresistenti e 0,67 ore per Videx compresse.

In 30 pazienti, ai quali sono stati somministrati 400 mg una volta al giorno di didanosina a digiuno, sotto forma di capsule gastroresistenti, l'AUC dopo dose singola è risultata di  $2432 \pm 919$  ng·h/ml (38%) (media  $\pm$  SD [%CV]) e la  $C_{max}$  è risultata di  $933 \pm 434$  ng/ml (47%).

**Distribuzione:** allo steady state il volume di distribuzione della didanosina è in media di 54 litri facendo ritenere che vi sia un certo assorbimento di didanosina da parte dei tessuti corporei.

Il livello di didanosina nel liquido cerebrospinale (CSF), un'ora dopo l'infusione, è in media del 21% rispetto a quello plasmatico rilevato in contemporanea.

**Biotrasformazione:** il metabolismo della didanosina nell'uomo non è stato valutato. Tuttavia, sulla base degli studi condotti sugli animali si ritiene che esso segua la stessa via responsabile della eliminazione delle purine endogene.

**Eliminazione:** l'emivita media di eliminazione della didanosina dopo somministrazione endovenosa è di circa 1,4 ore. La clearance renale rappresenta il 50% della clearance corporea totale (800 ml/min), ad indicazione che la secrezione tubulare attiva, in aggiunta alla filtrazione glomerulare, è responsabile della eliminazione renale della didanosina.

Dopo somministrazione orale circa il 20% della dose si ritrova nelle urine. Non c'è evidenza di accumulo di didanosina dopo somministrazione di dosi orali per 4 settimane.



**Disfunzione epatica:** dopo una dose singola orale o e.v., non sono state osservate modificazioni significative nella farmacocinetica della didanosina nei pazienti emofilici con elevazioni croniche e persistenti degli enzimi epatici (n = 5), che possono essere indicativi di alterazione della funzionalità epatica; pazienti emofilici con livelli normali o aumenti meno gravi degli enzimi epatici (n = 8); pazienti non emofilici con livelli enzimatici normali (n = 8). La farmacocinetica della didanosina è stata studiata anche su 12 pazienti non infetti dal virus HIV con disfunzione epatica da moderata (n=8) a grave (n=4) (Child-Pugh Class B o C). I valori medi di AUC e C<sub>max</sub> a seguito di una somministrazione singola di 400 mg di didanosina sono stati approssimativamente del 13% e 19% maggiori, rispettivamente, in pazienti con disfunzione epatica rispetto ai soggetti sani di confronto. I valori di AUC e C<sub>max</sub> in questi pazienti con disfunzione epatica erano simili a quelli osservati in soggetti sani durante altri studi clinici e sono compresi nella variabilità farmacocinetica della didanosina (vedere paragrafo 4.2).

**Alterata funzionalità renale:** nei soggetti con grave insufficienza renale sottoposti a dialisi, l'emivita della didanosina dopo somministrazione orale aumenta fino a 4,1 ore rispetto ad una media di 1,4 ore dei pazienti con normale funzionalità renale. Dopo somministrazione orale, la didanosina non è dosabile nel fluido di dialisi peritoneale; nell'emodializzato si riscontra una dose variabile dallo 0,6% al 7,4% durante il periodo di 3-4 ore in cui si effettua la dialisi. Pazienti con una clearance della creatinina <60 ml/min possono essere a maggior rischio di tossicità da didanosina a causa della diminuita clearance del farmaco. In questi pazienti si raccomanda una riduzione del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

#### *Popolazione pediatrica*

Non ci sono dati farmacocinetici specifici per i pazienti pediatrici trattati con Videx capsule gastroresistenti.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi di tossicità acuta condotti sul topo, ratto e cane hanno dimostrato che la dose minima letale era maggiore di 2000 mg/kg, approssimativamente equivalente a 300 volte la dose massima raccomandata per l'uomo (compresse).

**Tossicità a dosi ripetute:** studi di tossicità orale a dosi ripetute hanno evidenziato tossicità muscolo-scheletrica dose-limitante nei roditori (ma non nei cani) a seguito di dosaggio prolungato (>90 giorni) con didanosina a dosi approssimativamente 1,2 - 12 volte la dose stimata per l'uomo. Inoltre, in studi con dosi ripetute, sono stati osservati leucopenia nei cani e nei ratti e disturbi gastrointestinali (feci morbide e diarrea) nei cani a dosi approssimativamente 5-14 volte la dose massima per l'uomo.

**Cancerogenesi:** negli studi di cancerogenesi, sono state osservate alterazioni non-neoplastiche inclusa miopatia muscolo-scheletrica, alterazioni epatiche ed un aggravamento della cardiomiopatia spontanea correlata con l'età.

Sono stati effettuati studi di cancerogenesi con somministrazione a vita in topi e ratti rispettivamente per 22 o 24 mesi. Non si sono osservate neoplasie correlate al farmaco in alcuno dei gruppi di topi trattati con didanosina durante o alla fine del periodo di trattamento. Nei ratti sono stati osservati aumenti statisticamente significativi nell'incidenza di tumore della granulosa nelle femmine trattate ad alte dosi, di fibrosarcomi sottocutanei e sarcomi istiocitici nei maschi trattati ad alte dosi e

di emangiomi nei maschi trattati a dosi medio-alte di didanosina. Non sono chiare né la relazione con il farmaco né la rilevanza clinica di questi risultati statistici.

**Genotossicità:** i risultati degli studi di genotossicità suggeriscono che la didanosina non è mutagena a dosaggi biologicamente e farmacologicamente rilevanti. Gli effetti genotossici della didanosina, *in vitro*, a concentrazioni significativamente alte, sono risultati simili a quelli verificatisi con nucleosidi naturali del DNA.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

Carmellosa sodica

Dietil ftalato

Dispersione 30% del copolimero dell'acido metacrilico (EUDRAGIT L30D-55)

Sodio amido glicolato (Tipo A)

Talco

Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)

#### Involucro della capsula

Gelatina

Sodio laurilsolfato

Titanio diossido (E171)

#### Stampa sull'involucro della capsula (inchiostro edibile)

Shellac

Glicole propilenico

Potassio idrossido

Titanio diossido (E171)

Ferro ossido giallo e rosso (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in polivinil cloruro/polietilene/ACLAR/Alluminio: 10 capsule rigide per ciascun blister, 3 blister (30 capsule) ogni astuccio.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.r.l., Piazzale dell'Industria 40/46 - Roma

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC N° 028341168

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/DEL RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 05/05/1992

Data di rinnovo: 19/07/2007

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Videx 200 mg capsule rigide gastroresistenti.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula rigida gastroresistente contiene 200 mg di didanosina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida gastroresistente.

Le capsule gastroresistenti sono bianche opache e recano impresso in verde "6672" su una metà e "BMS 200 mg" sull'altra metà.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Videx è indicato in combinazione con altri farmaci antiretrovirali per il trattamento di pazienti infetti dal virus HIV-1 solo quando altri antiretrovirali non possono essere utilizzati

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Dato che l'assorbimento di didanosina è ridotto in presenza degli alimenti, Videx capsule gastroresistenti deve essere somministrato a stomaco vuoto (almeno 2 ore prima o 2 ore dopo un pasto) (vedere paragrafo 5.2).

#### Posologia

Videx capsule gastroresistenti è somministrato in mono- o in bi-somministrazione giornaliera (vedere paragrafo 5.1).

La dose totale giornaliera raccomandata è basata sul peso corporeo del paziente (kg):

- per pazienti che pesano almeno 60 kg: 400 mg al giorno
- per pazienti che pesano meno di 60 kg: 250 mg al giorno

La tabella seguente definisce lo schema di somministrazione per tutti i dosaggi delle capsule gastroresistenti:

Peso del paziente	Dose giornaliera totale	Schema posologico
almeno 60 kg	400 mg	1 capsula da 400 mg una volta al giorno o 1 capsula da 200 mg due volte al giorno
meno di 60 kg	250 mg	1 capsula da 250 mg una volta al giorno o

		1 capsula da 125 mg due volte al giorno
--	--	---

### Popolazioni speciali

**Anziani:** poiché i pazienti anziani hanno maggiori probabilità di avere una riduzione della funzionalità renale, si deve prestare attenzione nella scelta del dosaggio. Inoltre, la funzione renale deve essere monitorata e gli adeguamenti di dosaggio devono essere fatti di conseguenza (vedi sotto).

**Alterata funzionalità renale:** sono raccomandati i seguenti aggiustamenti posologici

Clearance della creatinina (ml/min)/Peso del paziente	Dose totale giornaliera	
	almeno 60 kg (dose, mg)	meno di 60 kg (dose, mg)
Almeno 60	400 mg	250 mg
30-59	200 mg	150 mg*
10-29	150 mg*	100 mg*
Meno di 10	100 mg*	75 mg*

\* Le capsule gastroresistenti di Videx da 75 mg, 100 mg e 150 mg non sono disponibili. In questi casi si deve usare una formulazione alternativa di Videx.

La dose dovrà essere preferibilmente somministrata dopo la dialisi (vedere paragrafo 4.4). Tuttavia, non è necessario somministrare una dose supplementare di Videx in seguito ad emodialisi.

**Pazienti pediatrici:** poiché l'escrezione per via urinaria è anche una principale via di eliminazione della didanosina nei pazienti pediatrici, la clearance della didanosina può essere alterata in pazienti pediatrici con insufficienza renale. Sebbene non ci siano dati sufficienti per raccomandare uno specifico aggiustamento della posologia in questa popolazione di pazienti, una riduzione nella dose e/o un aumento dell'intervallo tra le dosi devono essere considerati.

**Alterata funzionalità epatica:** non sono raccomandati aggiustamenti posologici per pazienti con alterata funzionalità epatica (vedere paragrafo 5.2).

### Popolazione pediatrica

**Bambini oltre i 6 anni:** l'uso delle capsule gastroresistenti di Videx non è stato specificatamente studiato nei bambini. La dose giornaliera consigliata (basata sulla superficie corporea) è di 240 mg/m<sup>2</sup>.

**Bambini sotto i 6 anni:** le capsule gastroresistenti non devono essere aperte in quanto c'è il potenziale rischio di aspirazione accidentale. Perciò, questo medicinale è controindicato nei pazienti di quest'età. Sono disponibili altre formulazioni di Videx più appropriate.

### Modo di somministrazione

Per ottimizzare l'assorbimento, le capsule gastroresistenti devono essere assunte intatte con almeno 100 ml di acqua. Bisogna spiegare ai pazienti di non aprire le capsule per facilitare la somministrazione, dal momento che ciò potrebbe ridurre l'assorbimento (vedere paragrafo 5.2).

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti pediatrici al di sotto dei 6 anni (rischio di aspirazione accidentale).

Co-somministrazione con stavudina a causa di possibili eventi seri e/o mortali in particolare acidosi lattica, anomalie della funzione epatica, pancreatite e neuropatia periferica (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

**Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.**

**La pancreatite** è una grave e nota complicazione nei pazienti con infezione da HIV. È inoltre stata associata alla terapia con didanosina e in alcuni casi è stata fatale. La terapia con didanosina deve essere attuata solo con estrema cautela in pazienti con storia di pancreatite. È stata riscontrata una correlazione tra il rischio di pancreatite ed il dosaggio giornaliero di didanosina.

Quando consentito dalle condizioni cliniche, la didanosina deve essere sospesa fino a quando la diagnosi di pancreatite viene esclusa con appropriate tecniche di laboratorio e di diagnostica per immagini. Analogamente, quando è richiesto un trattamento con altri medicinali noti causare tossicità pancreatica (ad es.: pentamidina), la somministrazione di didanosina, non appena possibile, deve essere sospesa. Se il trattamento concomitante è inevitabile, è necessario un controllo attento. Deve essere considerata l'interruzione del dosaggio qualora marker biochimici della pancreatite dovessero significativamente aumentare, anche in assenza di sintomi. Aumenti significativi dei trigliceridi sono una causa nota di pancreatite e necessitano di una stretta sorveglianza.

**Acidosi lattica:** con l'uso di didanosina sono stati riportati casi di acidosi lattica di solito associati ad epatomegalia e steatosi epatica. Sintomi precoci (iperlattatemia sintomatica) includono sintomi digestivi lievi (nausea, vomito e dolore addominale), malessere non specifico, perdita dell'appetito, perdita di peso, sintomi respiratori (respirazione rapida e/o profonda) o sintomi neurologici (inclusa debolezza motoria). L'acidosi lattica ha un'alta mortalità e può essere associata a pancreatite, insufficienza epatica o insufficienza renale. L'acidosi lattica si manifesta generalmente dopo alcuni o molti mesi di trattamento. Nel caso di iperlattatemia sintomatica e acidosi metabolico/lattica, epatomegalia progressiva o rapido innalzamento dei livelli di aminotransferasi, il trattamento con didanosina deve essere interrotto. Deve porsi attenzione nel somministrare didanosina a pazienti (specialmente se donne obese) con epatomegalia, epatite o altri fattori di rischio noti per patologia epatica e steatosi (inclusi alcuni medicinali e alcol). I pazienti con concomitante epatite C in trattamento con interferone alfa e ribavirina possono costituire speciale categoria a rischio. I pazienti a rischio aumentato devono essere seguiti attentamente (vedere anche paragrafo 4.6).

**Epatopatie:** insufficienza epatica di eziologia sconosciuta si è verificata raramente in pazienti in trattamento con didanosina. I pazienti devono essere osservati per eventuali aumenti degli enzimi epatici ed il trattamento con didanosina deve essere sospeso nel caso gli enzimi siano più di 5 volte i limiti superiori della norma. Si potrà

riprendere il trattamento solo se i potenziali benefici superano chiaramente i rischi potenziali.

La sicurezza e l'efficacia della didanosina non sono state dimostrate in pazienti con significative patologie epatiche di base. Il rischio di eventi avversi gravi e potenzialmente fatali a carico del fegato è aumentato nei pazienti con epatite cronica B o C trattati con terapia antiretrovirale di combinazione. In caso di terapia antivirale concomitante per epatite B o C, fare anche riferimento alle informazioni specifiche per queste specialità medicinali.

I pazienti con una preesistente disfunzione epatica, inclusa l'epatite cronica attiva, hanno un'aumentata frequenza di alterazioni della funzione epatica durante la terapia antiretrovirale di combinazione e devono essere monitorati secondo la pratica standard. In presenza di segni di peggioramento dell'epatopatia in questi pazienti, si deve prendere in considerazione la sospensione o l'interruzione del trattamento.

**Ipertensione portale non-cirrotica:** sono stati riportati casi post-marketing di ipertensione portale non cirrotica, compresi casi che hanno portato al trapianto di fegato o alla morte. Casi di ipertensione portale non-cirrotica associata a didanosina sono stati confermati da biopsia del fegato effettuata su pazienti con nessuna evidenza di epatite virale. L'insorgenza di segni e sintomi variava da mesi o anni dopo l'inizio della terapia con didanosina. Manifestazioni comuni includevano aumento degli enzimi epatici, varici esofagee, ematemesi, ascite e splenomegalia.

I pazienti trattati con didanosina devono essere monitorati per i primi segnali di ipertensione portale (es. trombocitopenia e splenomegalia) durante le visite mediche di routine. Devono essere considerati test di laboratorio appropriati inclusi gli enzimi epatici, bilirubina sierica, albumina, conta completa del sangue, INR (International Normalized Ratio) ed ecografia. Didanosina deve essere interrotta nei pazienti con evidenza di ipertensione epatica non-cirrotica.

**Neuropatia periferica:** i pazienti in trattamento con didanosina possono sviluppare neuropatia periferica tossica, generalmente caratterizzata da intorpidimento distale bilaterale simmetrico, formicolio e dolori ai piedi e, meno frequentemente, alle mani. Se compaiono sintomi di neuropatia periferica, i pazienti devono passare ad un regime terapeutico alternativo.

**Alterazioni della retina o del nervo ottico:** pazienti in trattamento con didanosina, soprattutto trattati con dosi superiori a quelle attualmente raccomandate, raramente hanno avuto lesioni della retina o del nervo ottico. Nei pazienti trattati con didanosina, può essere indicato, annualmente o in caso di alterazioni della vista, effettuare un esame oftalmologico, comprendente l'acuità visiva, la visione dei colori ed un esame del fondo dell'occhio con dilatazione pupillare.

**Sindrome da immuno riattivazione:** in pazienti infetti dal virus HIV con grave immunodeficienza al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni asintomatici o opportunistici residui e causare gravi condizioni cliniche o aggravamento dei sintomi. In particolare, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione. Gli esempi più importanti sono retinite da citomegalovirus, infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (già nota come *Pneumocystis carinii*). Ogni sintomo infiammatorio deve essere valutato e, quando necessario, deve essere instaurato un trattamento. Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves);

tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

**Lipoatrofia:** a causa della tossicità mitocondriale, il trattamento con didanosina ha dimostrato di causare la perdita di grasso sottocutaneo, che è più evidente nel viso, arti e glutei.

#### *Peso e parametri metabolici*

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti possono in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

**Osteonecrosi:** sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

**Infezioni opportunistiche:** i pazienti in terapia con didanosina o con altri farmaci antiretrovirali possono continuare a sviluppare infezioni opportunistiche ed altre complicanze da infezione HIV o relative alla terapia. Per questa ragione devono rimanere sotto stretta sorveglianza clinica di medici con esperienza nel trattamento di pazienti con malattie associate all'infezione da HIV.

#### **Interazioni con altri medicinali**

**Tenofovir:** la somministrazione contemporanea di didanosina e tenofovir disoproxil fumarato determina un aumento del 40% - 60% dell'esposizione sistemica alla didanosina che può aumentare il rischio di eventi avversi correlati alla didanosina (vedere paragrafo 4.5). Sono stati osservati rari casi di pancreatite e acidosi lattica, talvolta con esito fatale.

È stato sperimentato un dosaggio ridotto di didanosina (250 mg) per evitare la sovraesposizione alla didanosina in caso di co-somministrazione con tenofovir disoproxil fumarato, ma ciò è stato associato con osservazioni di un elevato tasso di fallimento virologico e comparsa di resistenza in una fase precoce con le diverse combinazioni sperimentate.

Pertanto la co-somministrazione di didanosina e tenofovir disoproxil fumarato non è raccomandata, soprattutto nei pazienti con elevata carica virale e bassa conta di cellule CD4. La co-somministrazione di tenofovir disoproxil fumarato e didanosina ad un dosaggio di 400 mg/die è stata associata ad un significativo abbassamento della conta delle cellule CD4, probabilmente dovuto ad una interazione intracellulare che aumenta la didanosina fosforilata (cioè attiva). Se si giudica strettamente necessario utilizzare questa combinazione, i pazienti devono essere accuratamente monitorati rispetto all'efficacia della terapia e per eventi avversi correlati alla didanosina.

**Ganciclovir e valganciclovir:** la somministrazione combinata di didanosina e ganciclovir o valganciclovir può determinare tossicità associata a didanosina. I pazienti devono essere attentamente controllati (vedere paragrafo 4.5).



**Combinazioni non raccomandate:** in pazienti infetti dal virus HIV, in trattamento con didanosina in associazione con idrossiurea e stavudina, sono state riportate pancreatite (fatale e non fatale) e neuropatia periferica (in alcuni casi grave) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Durante la farmacovigilanza post-marketing, in pazienti infetti dal virus HIV, trattati con agenti antiretrovirali ed idrossiurea, sono state riportate epatotossicità ed insufficienza epatica che hanno causato morte; eventi epatici fatali sono stati riportati più spesso in pazienti trattati con stavudina, idrossiurea e didanosina. Quindi, questa combinazione deve essere evitata.

**Allopurinolo:** la somministrazione combinata di didanosina e allopurinolo determina un aumento dell'esposizione sistemica alla didanosina, che può causare tossicità associata alla didanosina. Quindi, la somministrazione combinata di allopurinolo e didanosina non è raccomandata. I pazienti trattati con didanosina che richiedono la somministrazione di allopurinolo, devono essere trasferiti ad un trattamento alternativo (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione combinata di ribavirina e didanosina non è raccomandata per l'aumentato rischio di eventi avversi, in particolare di tossicità mitocondriale (vedere paragrafo 4.5).

**Tripla terapia con nucleosidi:** ci sono state segnalazioni di un'alta incidenza di fallimento virologico e di comparsa di resistenza in una fase precoce quando didanosina è stata somministrata in combinazione con tenofovir disoproxil fumarato e lamivudina, con schema posologico in unica somministrazione giornaliera.

**Pazienti in dieta iposodica:** ciascuna capsula gastroresistente contiene 0,85 mg di sodio.

#### *Popolazione pediatrica*

**Disfunzione mitocondriale:** in vitro ed in vivo, gli analoghi nucleosidici e nucleotidici hanno dimostrato di provocare danno mitocondriale di vario grado. Ci sono stati casi di disfunzione mitocondriale in bambini HIV-negativi esposti in utero e/o dopo la nascita ad analoghi nucleosidici. I principali eventi avversi riportati sono alterazioni ematologiche (anemia, neutropenia) e alterazioni del metabolismo (iperlattatemia, iperlipasemia). Questi effetti sono spesso transitori. Sono state riportate alcune alterazioni neurologiche tardive (ipertonica, convulsioni, disturbi del comportamento). Attualmente non è noto se le alterazioni neurologiche sono transitorie o permanenti. Tutti i bambini, esposti *in utero* ad analoghi nucleosidici e nucleotidici, anche bambini HIV-negativi, devono essere sottoposti periodicamente ad esami clinici e di laboratorio e devono essere completamente esaminati, in caso di importanti segni o sintomi, per possibile disfunzione mitocondriale. Questi risultati non pregiudicano le attuali raccomandazioni locali sull'uso della terapia antiretrovirale su donne incinte per prevenire la trasmissione verticale del virus dell'HIV.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

La co-somministrazione di didanosina con medicinali noti causare neuropatia periferica o pancreatiti, può aumentare il rischio di queste tossicità. I pazienti ai quali sono somministrati questi medicinali devono essere attentamente monitorati.

*Non è raccomandato l'uso concomitante con*

**Ribavirina:** sulla base dei dati *in vitro* la ribavirina aumenta i livelli intracellulari di didanosina trifosfato. In pazienti trattati con didanosina e ribavirina con o senza stavudina, sono stati riportati casi di insufficienza epatica letale, neuropatia periferica, pancreatite e iperlattatemia/acidosi lattica sintomatiche. La somministrazione combinata di ribavirina e didanosina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

**Tenofovir:** la co-somministrazione di didanosina e tenofovir disoproxil fumarato non è raccomandata (vedere Tabella 1 e paragrafo 4.4).

**Allopurinolo:** la co-somministrazione di allopurinolo (un inibitore della xantina ossidasi) e didanosina non è raccomandata. I pazienti trattati con didanosina che richiedono la somministrazione di allopurinolo, devono essere trasferiti ad un regime terapeutico alternativo (vedere Tabella 1 paragrafo 4.4). La xantina ossidasi è un enzima coinvolto nel metabolismo della didanosina. Altri inibitori della xantina ossidasi possono aumentare l'esposizione alla didanosina quando co-somministrati e quindi possono aumentare la possibilità che si verifichino effetti indesiderati associati alla didanosina. I pazienti devono essere attentamente monitorati per quanto riguarda gli effetti indesiderati correlati alla didanosina (vedere paragrafo 4.8).

#### Altre interazioni

Le interazioni tra didanosina e agenti antiretrovirali o altri prodotti medicinali non antiretrovirali sono riportati nella Tabella 1 (un aumento è indicato con “↑”, una diminuzione con “↓”, nessun cambiamento con “↔”). Se non diversamente specificato, gli studi sono stati condotti su pazienti affetti da HIV.

**Tabella 1: Interazioni tra didanosina e altri prodotti medicinali**

<b>Medicinali suddivisi per area terapeutica (dose in mg)</b>	<b>Effetti sull'esposizione al farmaco Percentuale media nel cambio di AUC, C<sub>max</sub></b>	<b>Raccomandazioni sulla co-somministrazione con didanosina</b>
<b>ANTI-INFETTIVI</b>		
<b>Antiretrovirali</b>		
<b>Inibitori non nucleosidici/nucleotidici della transcriptasi inversa (NNRTIs)</b>		
Etravirina/Didanosina compresse tamponate (200 mg due volte al giorno/400 mg in dose singola)	Didanosina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Etravirina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
<b>Inibitori nucleosidici/nucleotidici della transcriptasi inversa (NRTIs)</b>		
Stavudina/Didanosina compresse tamponate (40 mg ogni 12 ore per 4 giorni/100 mg ogni 12 ore per 4 giorni)	Didanosina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Stavudina AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 17%	Questa associazione è controindicata dato che entrambi i medicinali mostrano elevato rischio di tossicità mitocondriale (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).
Tenofovir disoproxil fumarato	La co-somministrazione di tenofovir disoproxil fumarato e didanosina ha determinato un aumento	La co-somministrazione di didanosina e tenofovir disoproxil fumarato non è raccomandata.

	<p>del 40-60% della disponibilità sistemica della didanosina che potrebbe aumentare il rischio di reazioni avverse didanosina-correlate. Sono stati riportati raramente casi di pancreatiti e acidosi lattiche, a volte letali.</p> <p>La co-somministrazione di tenofovir disoproxil fumarato e didanosina ad una dose di 400 mg al giorno è stata associata ad una significativa diminuzione delle cellule CD4, probabilmente a causa di un'interazione intracellulare che determina l'aumento della didanosina fosforilata (cioè attiva).</p> <p>Una diminuzione del dosaggio di 250 mg di didanosina co-somministrata in terapia con tenofovir disoproxil fumarato è stata associata ad alti tassi di fallimento virologico in alcuni test combinati per il trattamento di infezioni da HIV-1.</p>	
Zidovudina/didanosina (200 mg ogni 8 ore per 3 giorni/200 mg ogni 12 ore per 3 giorni)	<p>Didanosina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Zidovudina AUC: ↓ 10% C<sub>max</sub>: ↓ 16,5%</p>	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
<b>Inibitori delle proteasi</b>		
Darunavir/Ritonavir/Dadanosina capsule gastro-resistenti (600 mg somministrati con una bassa dose di ritonavir due volte al giorno/ 400 mg una volta al giorno)	<p>Didanosina (somministrata a stomaco vuoto due ore prima di darunavir/ritonavir somministrati con cibo): AUC: ↓ 9% C<sub>max</sub>: ↓ 16%</p> <p>Darunavir (co-somministrato con una bassa dose di ritonavir): AUC: ↔</p>	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.

	$C_{max}$ : ↔	
Indinavir/didanosina capsule gastro-resistenti (800 mg in singola dose/400 mg in singola dose)	Indinavir: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
<b>Antibiotici</b>		
Ciprofloxacina/didanosina capsule gastro-resistenti (750 mg in singola dose/400 mg in singola dose)	Ciprofloxacina: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
Dapsone/didanosina compresse tamponate (100 mg in singola dose/200 mg ogni 12 ore per 14 giorni)	Dapsone: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
Ganciclovir/didanosina compresse tamponate (1000 mg ogni 8 ore/200 mg ogni 12 ore)	Didanosina (somministrata in concomitanza con ganciclovir o due ore dopo) AUC <sub>steady-state</sub> : ↑ 111% $C_{max}$ : non disponibile  Ganciclovir (somministrato due ore dopo ma non in concomitanza con didanosina): AUC <sub>steady-state</sub> : ↓ 21% $C_{max}$ : non disponibile	I pazienti che assumono didanosina in combinazione con ganciclovir e valganciclovir devono essere attentamente monitorati per tossicità associate alla didanosina.
Valganciclovir	Sebbene non sia stata stabilita l'entità dell'aumento nell'esposizione a didanosina quando co-somministrata con valganciclovir, bisogna prevedere un aumento di esposizione a didanosina quando questi agenti sono co-somministrati.	
Rifabutina/didanosina compresse tamponate (300 o 600 mg al giorno per 12 giorni/167 o 250 mg ogni 12 ore per 12 giorni)	Didanosina: AUC: ↑ 13% $C_{max}$ : ↑ 17%	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali
Sulfametoxazolo/didanosina a compresse tamponate (1000 mg in singola dose/200 mg in singola dose)	Didanosina: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔  Sulfametoxazolo:	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.

	AUC: ↓ 11% C <sub>max</sub> : ↓ 12%	
Trimetoprim/didanosina compresse tamponate (200 mg in dose singola/ 200 mg in dose singola)	Didanosina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 17%  Trimetoprim: AUC: ↑ 10% C <sub>max</sub> : ↓ 22%	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
<b>ANTIACIDI</b>		
<b>Antagonisti dei Recettori-H2</b>		
Ranitidina/ didanosina compresse tamponate(150 mg in dose singola / 2 ore prima della didanosina/ 375 mg in dose singola)	Didanosina: AUC: ↑ 14% C <sub>max</sub> : ↑ 13%  Ranitidina: AUC: ↓ 16% C <sub>max</sub> : ↔	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
<b>ANTIEMETICI</b>		
Metoclopramide/didanosin a compresse tamponate (10 mg in dose singola/ 300 mg in dose singola)	Didanosina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 13%	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
<b>ANTIGOTTA</b>		
Allopurinolo/ didanosina compresse tamponate (volontari sani, 300 mg una volta al giorno per 7 giorni/ 400 mg in dose singola al giorno 1 e al giorno 8)	Didanosina: AUC: ↑ 105% C <sub>max</sub> : ↑ 71%	La co-somministrazione di didanosina e allopurinolo non è raccomandata. Pazienti trattati con didanosina che richiedono la somministrazione di allopurinolo, devono essere trasferiti ad un regime terapeutico alternativo e devono essere attentamente monitorati per quanto riguarda gli effetti indesiderati associati alla didanosina.
<b>OPPIOIDI</b>		
Loperamide/ didanosina compresse tamponate (4 mg ogni 6 ore per 1 giorno/ 300 mg in dose singola)	Didanosina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23%	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
Metadone/ didanosina compresse tamponate (dose di mantenimento cronica/ 200 mg in dose singola) capsule gastro-resistenti (dose di mantenimento)	Didanosina: AUC: ↓ 57% C <sub>max</sub> : ↓ 66%  AUC: ↓ 29% C <sub>max</sub> : ↓ 41%	Se la didanosina è utilizzata in combinazione con metadone, i pazienti devono essere attentamente monitorati per assicurare un'adeguata risposta

cronica/ 400 mg in dose singola)		clinica.
----------------------------------	--	----------

A differenza di Videx compresse masticabili/dispersibili, Videx capsule gastroresistenti non contiene antiacidi e perciò non si attendono interazioni farmacologiche dovute all'alterazione del pH gastrico quando le capsule di Videx gastroresistente sono somministrate in concomitanza di medicinali il cui assorbimento è influenzato dall'acidità gastrica. Studi di interazione specifica con ciprofloxacina, indinavir, ketoconazolo, itraconazolo e fluconazolo non hanno mostrato evidenze di interazioni significative dal punto di vista clinico (Tabella 1).

L'assunzione di Videx con gli alimenti altera la farmacocinetica della didanosina (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

#### Gravidanza

Non ci sono dati adeguati sull'uso della didanosina in donne in stato di gravidanza e non è noto se la didanosina, somministrata durante la gravidanza, possa causare danni fetali o compromettere la capacità riproduttiva. È stata riportata acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4), talvolta fatale, in donne in gravidanza che ricevevano didanosina e stavudina in combinazione, in presenza o meno di altro trattamento antiretrovirale. Pertanto, l'uso di didanosina durante la gravidanza deve essere preso in considerazione solo se espressamente indicato e solo se i benefici potenziali sono maggiori del possibile rischio.

Studi di teratologia nei ratti e nei conigli non hanno evidenziato embriotossicità, tossicità fetale né teratogenicità. Uno studio condotto sui ratti ha dimostrato che la didanosina e/o i suoi metaboliti attraversano la placenta.

#### Allattamento

Non è noto se didanosina venga escreta nel latte umano. Alle donne che assumono didanosina si raccomanda di non allattare al seno per la potenziale insorgenza di reazioni avverse gravi nel lattante.

Nei ratti, a dosaggi di 1000 mg/kg/die, la didanosina si è dimostrata leggermente tossica per femmine e cuccioli a metà e fine allattamento (ridotta assunzione del cibo ed aumento del peso corporeo), ma lo sviluppo fisico e funzionale dei neonati non è risultato alterato. Un ulteriore studio nei ratti ha dimostrato che, a seguito di somministrazione orale, la didanosina e/o i suoi metaboliti vengono escreti nel latte.

#### Fertilità

Nei ratti, la didanosina non ha recato danno alla capacità riproduttiva dei genitori maschio o femmina a seguito di trattamento effettuato prima e durante l'accoppiamento, la gestazione e l'allattamento con dosi giornaliere di didanosina fino

a 1000 mg/kg/die. In uno studio di riproduzione perinatale e postnatale nei ratti, la didanosina non ha indotto effetti tossici.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

La maggior parte degli eventi avversi gravi osservati riflette generalmente il noto andamento clinico dell'infezione da HIV.

Nei dati raccolti precocemente e relativi agli schemi in monoterapia, non si è osservato un differente profilo di sicurezza in confronto allo schema di triplice terapia i cui dati sono di seguito riportati.

Negli studi di confronto tra Videx somministrato una volta al giorno e due volte al giorno (compresse) non sono emerse differenze significative in relazione all'incidenza di pancreatite e neuropatia periferica.

Pancreatite, che può essere fatale in alcuni casi, è stata riportata in < 1% dei pazienti in trattamento con Videx capsule gastroresistenti; i pazienti con malattia da HIV in fase avanzata o storia di pancreatite possono essere ad aumentato rischio di sviluppare pancreatite (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Sintomi neurologici periferici (8%) sono stati associati con Videx (vedere paragrafo 4.4).

Sono state elencate reazioni avverse di moderata o più elevata gravità con almeno una possibile relazione al regime di trattamento (sulla base dell'attribuzione fatta dagli investigatori) riportate da uno studio clinico in aperto (studio -148) su 482 pazienti trattati con Videx compresse più stavudina e nelfinavir, e in uno studio clinico (studio -152) che ha valutato Videx capsule gastroresistenti come parte di uno schema triplice in 255 adulti con infezione da virus HIV non trattati precedentemente. Inoltre sono elencate reazioni avverse osservate dopo l'approvazione in associazione con regimi di trattamento antiretrovirale contenenti Videx.

La frequenza delle reazioni avverse sotto elencate è stabilita dalla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Infezioni ed infestazioni	Non comune: scialoadenite*
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune: anemia*, leucopenia*, trombocitopenia*
Disturbi del sistema immunitario	Non comune: reazioni anafilattiche**
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune: anoressia* Non comune: acidosi lattica*, diabete mellito*, ipoglicemia**, iperglicemia*

Patologie del sistema nervoso	Comune: sintomi neurologici periferici (inclusa neuropatia), cefalea
Patologie dell'occhio	Non comune: cheratocongiuntivite secca*, depigmentazione retinica**, neurite ottica**
Patologie gastrointestinali	Molto comune: diarrea Comune: nausea, vomito, dolore addominale, flatulenza*, bocca secca* Raro: ingrossamento della ghiandola parotide*
Patologie epatobiliari	Comune: epatite* Non comune: steatosi epatica*, insufficienza epatica** Raro: ipertensione portale non-cirrotica* (vedere paragrafo 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune: rash Non comune: alopecia*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune: mialgia (con aumento o meno di creatin fosfochinasi)*, artralgia* Non comune: rabdomiolisi inclusa l'insufficienza renale acuta ed emodialisi** Raro: miopatia*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune: ginecomastia*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune: affaticabilità, astenia*, brividi e febbre*, dolore*
Esami diagnostici	Comune: amilasi sierica aumentata/anomala*, creatin fosfochinasi aumentate/anomale* Non comune: fosfatasi alcalina aumentata/anomala*

\*Reazioni avverse osservate in studi clinici post-marketing in associazione con trattamenti antiretrovirali contenenti didanosina.

\*\* Questa reazione avversa è stata identificata tramite sorveglianza post-marketing, ma non osservata negli studi clinici randomizzati controllati. La frequenza è stata valutata mediante un calcolo statistico basato sul numero totale di pazienti esposti a Videx in studi clinici randomizzati controllati e di uso compassionevole (n = 1873).

### **Alterazioni dei parametri di laboratorio**

Le alterazioni dei parametri di laboratorio (grado 3-4) riportate negli studi -148 (compresse) e -152 (capsule gastroresistenti) hanno compreso un aumento della lipasi rispettivamente nel 7% e nel 5%, un aumento della ALT rispettivamente nel 3% e nel 6%, un aumento della AST rispettivamente nel 3% e nel 5%, un aumento



dell'acido urico, in ambedue gli studi, nel 2% ed un aumento della bilirubina rispettivamente nell'1% e in < 1%, dei pazienti.

Neutropenia (grado 3-4) è stata riportata nel 2% dei pazienti in ambedue gli studi 148 e 152, anemia in < 1% dei pazienti nello studio 148 e nell'1% dei pazienti nello studio 152, e trombocitopenia rispettivamente nell'1% e in < 1% dei pazienti.

In pazienti infetti dal virus HIV con grave immunodeficienza al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residue. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

### *Lipoatrofia*

E' stato dimostrato che la didanosina causa la perdita di grasso sottocutaneo, che è più evidente nel viso, arti e glutei. L'incidenza e la gravità della lipoatrofia sono legate all'esposizione cumulativa ed è spesso non reversibile quando il trattamento con didanosina è interrotto.

I pazienti che ricevono Videx devono essere regolarmente esaminati e interrogati per i segni di lipoatrofia. Qualora si riscontri tale sviluppo, il trattamento con Videx non deve essere continuato (vedere paragrafo 4.4).

### *Parametri metabolici*

Durante la terapia antiretrovirale, il peso ed i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Osteonecrosi: casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

Casi di acidosi lattica, talvolta fatali, di solito associati a grave epatomegalia e steatosi epatica sono stati riportati con l'uso di didanosina (vedere paragrafo 4.4).

### *Popolazione pediatrica*

I dati di sicurezza per i pazienti pediatrici sono stati generalmente simili a quelli osservati per gli adulti. Una maggiore ematotossicità è stata riportata durante terapia combinata con zidovudina rispetto alla monoterapia con didanosina. Sono stati riportati casi di alterazione della retina o del nervo ottico in un limitato numero di pazienti pediatrici generalmente trattati con dosi superiori a quelle raccomandate (vedere paragrafo 4.4).

### *Segnalazione delle reazioni avverse sospette*

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo "www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili".

## **4.9 Sovradosaggio**

Non si conosce un antidoto per sovradosaggio da didanosina. L'esperienza dei primi studi, durante i quali la didanosina è stata inizialmente somministrata a dosaggi dieci volte superiori a quelli raccomandati, mostra che le complicazioni da sovradosaggio possono includere pancreatite, neuropatia periferica, iperuricemia e disfunzione epatica.

La didanosina non è dializzabile per dialisi peritoneale, mentre è stata evidenziata una parziale eliminazione per emodialisi. (La parziale eliminazione della didanosina durante una seduta emodialitica media di 3 o 4 ore è stata approssimativamente del 20-35% della quantità presente nell'organismo all'inizio della dialisi).

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa, Codice ATC: J05AF02

#### Meccanismo di azione

Dopo essere penetrata nella cellula, la didanosina (2',3'-dideossiinosina) viene convertita enzimaticamente in dideossiadenosintrifosfato (ddATP), il suo metabolita attivo. Nella replicazione dell'acido nucleico virale, l'incorporazione di questo 2',3'-dideossinucleoside impedisce l'accrescimento della catena ed inibisce pertanto la replicazione del virus.

Inoltre, il ddATP inibisce la trascrittasi inversa dell'HIV mediante competizione con dATP per il legame sul sito attivo dell'enzima, impedendo la sintesi del DNA provirale.

#### Attività antivirale *in vitro*

La didanosina è un inibitore della replicazione di HIV-1 e HIV-2 in cellule umane in cultura e nelle linee cellulari.

#### Resistenza

Le attuali evidenze indicano che l'incidenza di resistenza alla didanosina è un evento non frequente e la resistenza generata è di grado modesto. Gli isolati didanosino-resistenti sono stati selezionati *in vivo* e sono associati con modifiche specifiche del genotipo nella regione del codon della trascrittasi inversa (codoni L74V, più frequente, K65R, M184V e T69S/G/D/N). Gli isolati clinici che hanno mostrato una diminuzione nella sensibilità alla didanosina hanno ospitato una o più mutazioni ad essa associate. I virus mutanti che contengono la sostituzione in L74V mostrano un declino della virulenza e questi mutanti ritornano rapidamente a wild type in assenza di didanosina.

#### Cross-resistenza

La resistenza crociata tra didanosina e le altre classi di antiretrovirali, fatta eccezione per gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTIs), è poco probabile. Si osserva resistenza crociata tra didanosina e NRTIs negli isolati che contengono mutazioni che inducono multiresistenza come quella del complesso Q151M, K65R, 3 o più mutazioni dell'analogo della timidina (TAMs), T69ins o mutazioni multiple associate all'impiego di analoghi nucleosidici (NAMs).

#### Risultati clinici

Relativamente all'uso della formulazione in compresse, gli effetti della somministrazione di Videx due volte al giorno, da solo o in combinazione con zidovudina, sono stati valutati in numerosi maggiori studi clinici randomizzati e

controllati (ACTG 175, ACTG 152, DELTA, CPCRA 007). Questi studi hanno confermato la riduzione del rischio della progressione della malattia da HIV o del decesso a seguito di terapia con Videx compresse, da solo o in combinazione con zidovudina, confrontato con zidovudina in monoterapia in soggetti con infezione da HIV, inclusi adulti sintomatici e asintomatici con conta dei CD4 <500 cellule/mm<sup>3</sup> e pazienti pediatriche con evidenza di immunodepressione. La principale dimostrazione dei benefici clinici della didanosina è stata ottenuta con lo studio ACTG 175 con la formulazione in compresse tamponate di Videx somministrate due volte al giorno. Questo studio ha dimostrato che 8 settimane di trattamento con zidovudina (200 mg) tre volte al giorno, Videx compresse (200 mg) due volte al giorno, o Videx compresse (200 mg) due volte al giorno più zidovudina (200 mg) tre volte al giorno hanno portato alla diminuzione di HIV RNA plasmatico medio di 0,26, 0,65 e 0,93 copie per ml, rispettivamente, espresse in logaritmo in base 10.

#### *In pazienti naive al trattamento antiretrovirale*

L'efficacia di Videx compresse o polvere è stata valutata in pazienti HIV positivi, naive alla terapia antiretrovirale, in due studi clinici randomizzati, condotti in aperto (48 settimane).

Lo studio *START II* (n=205) è uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, che ha confrontato Videx (200 mg o 125 mg se il peso è <60 kg) due volte al giorno più stavudina (40 mg o 30 mg se il peso è <60 kg) due volte al giorno e indinavir (800 mg) tre volte al giorno con zidovudina (200 mg) tre volte al giorno più lamivudina (150 mg) due volte al giorno e indinavir (800 mg) tre volte al giorno. Durante le 48 settimane di trattamento, i risultati sono stati a favore del braccio in trattamento con Videx. In ogni caso, non è possibile trarre una conclusione formale sull'equivalenza dei due regimi.

Dato che la didanosina mostra un'emivita intracellulare particolarmente lunga (>24 ore) che permette un accumulo della molecola (ddATP) farmacologicamente attiva per periodi di tempo estesi, gli studi clinici hanno esplorato la possibilità di somministrare la quantità totale di Videx in un'unica somministrazione giornaliera.

Lo *Studio- 148* (n= 756) è uno studio randomizzato, in aperto, che ha confrontato Videx (400 mg o 250 mg se il peso è <60 kg) una volta al giorno più stavudina (40 mg o 30 mg se il peso è <60 kg) due volte al giorno e nelfinavir (750 mg) tre volte al giorno con zidovudina (300 mg) due volte al giorno più lamivudina (150 mg) due volte al giorno e nelfinavir (750 mg) tre volte al giorno (Tabella 2).

Dopo 48 settimane di trattamento, i risultati erano in favore del braccio zidovudina, lamivudina e nelfinavir confrontato con il braccio Videx, stavudina e nelfinavir in termini di proporzione di pazienti con carica virale non determinabile (la proporzione di pazienti con valori di HIV RNA <400 copie/ml è stato del 53% per il braccio con Videx e del 62% per il confronto). Tuttavia, non si possono trarre, su questo studio, conclusioni definitive per motivi metodologici.

**Tabella 2: Risultato del trattamento randomizzato alla settimana 48 (Studio-148)**

<b>Parametro</b>	<b>Videx+ stavudina+ nelfinavir n= 503</b>	<b>zidovudina+ lamivudina+ nelfinavir n=253</b>
<b>HIV RNA &lt;400 copie/ml, risposta al trattamento, %</b>	53	62

<b>HIV RNA &lt;50 copie/ml, risposta al trattamento, %</b>		
	37	47
<b>HIV RNA variazione media dal basale, log<sub>10</sub> copie/ml</b>		
	-2,46 (n=321 <sup>a</sup> )	-2,65 (n=173 <sup>a</sup> )
<b>CD4 variazione media dal basale, cell/mm<sup>3</sup></b>		
	208,5 (n=320 <sup>a</sup> )	215,7 (n=173 <sup>a</sup> )

<sup>a</sup> Numero di pazienti valutabili.

L'efficacia delle capsule gastroresistenti di Videx è stata valutata nel trattamento di adulti con infezione da HIV non trattata in precedenza come parte di una triplice terapia in due studi clinici (48 settimane) randomizzati, in aperto.

Lo Studio -152 (n=511) è uno studio randomizzato, condotto in aperto in 48 settimane, che ha confrontato Videx capsule gastro-resistenti (400 mg una volta al giorno, più stavudina (40 mg due volte al giorno) e nelfinavir (750 mg tre volte al giorno con zidovudina più lamivudina (300 mg + 150 mg in combinazione due volte al giorno) e nelfinavir (750 mg tre volte al giorno) (Tabella 3).

L'analisi definita dal protocollo ha dimostrato che la quantità di pazienti con livelli di HIV RNA <400 copie/ml alla 48<sup>a</sup> settimana era simile per il braccio Videx gastroresistente e per il confronto.

Tra i due bracci di trattamento sono state osservate diminuzioni simili nell'HIV RNA plasmatico espresso in Log<sub>10</sub> rispetto al basale (differenza temporale media calcolata).

Nello studio -158 (n=138) l'attività antivirale e la tollerabilità di Videx capsule gastroresistenti (400 mg o 250 mg se il peso <60 kg) è stata confrontata con le compresse (400 mg o 250 mg se il peso <60 kg), ciascuna data una volta al giorno in combinazione con stavudina (40 mg due volte al giorno) e nelfinavir (750 mg tre volte al giorno). A 48 settimane di follow up ci sono state diminuzioni similari nel Log<sub>10</sub> dell'HIV RNA plasmatico rispetto ai valori basali (differenza temporale media calcolata) nei bracci di trattamento. La percentuale di pazienti con carica virale non misurabile (limite di misurabilità <400 copie/ml) era della stessa grandezza nei due bracci con Videx.

A causa dell'elevata percentuale di drop-out (>50%) in questo studio, non si possono trarre conclusioni definitive sui dati a lungo termine. L'efficacia di Videx capsule gastroresistenti non è stata determinata nella malattia avanzata o in pazienti con prolungata esposizione a terapie antiretrovirali.

**Tabella 3: Risultato del trattamento randomizzato alla settimana 48 (Studio-152)**

<b>Parametro</b>	<b>Videx (capsule)+ stavudina+ nelfinavir n= 258</b>	<b>zidovudina+ lamivudina+ nelfinavir n=253</b>
<b>HIV RNA &lt;400 copie/ml, risposta al trattamento, %</b>		
	56	53
<b>HIV RNA &lt;50 copie/ml, risposta al trattamento, %</b>		
	37	35
<b>HIV RNA variazione media dal basale, log<sub>10</sub> copie/ml</b>		
	-2,51 (n=194 <sup>a</sup> )	-2,51 (n=185 <sup>a</sup> )
<b>CD4 variazione media dal basale, cell/mm<sup>3</sup></b>		
	157,3 (n=188 <sup>a</sup> )	188,6 (n=183 <sup>a</sup> )

<sup>a</sup> Numero di pazienti valutabili.

### *In pazienti già trattati*

Lo Studio- 147 (n=123) è uno studio randomizzato, in aperto, a due bracci, che ha confrontato Videx (400 mg o 250 mg se il peso <60 kg) una volta al giorno verso Videx (200 mg o 125 mg se il peso <60 kg) due volte al giorno, in combinazione con stavudina e zidovudina. In regime di triplice terapia lo studio ha dimostrato che nella maggior parte dei pazienti asintomatici, stabili nella loro iniziale terapia di combinazione contenente Videx due volte al giorno, il passaggio ad una terapia di combinazione simile con Videx una volta al giorno non ha influenzato, nel breve termine (24 settimane), l'efficacia antiretrovirale già raggiunta.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

**Assorbimento:** la didanosina viene rapidamente degradata a pH acido. Tuttavia, i granuli nelle capsule gastroresistenti di Videx rilasciano la didanosina nel piccolo intestino ad un pH più alto.

Rispetto alla condizione di digiuno, la somministrazione di Videx capsule gastroresistenti contemporaneamente ad un pasto ad alto contenuto di grassi riduce significativamente l'AUC (19%) e la  $C_{MAX}$  (46%) della didanosina. L'assunzione di Videx capsule gastroresistenti durante un pasto leggero, 1 ora prima o 2 ore dopo di esso provoca una significativa diminuzione sia dell'AUC (27%, 24% e 10% rispettivamente) e della  $C_{MAX}$  (22%, 15% e 15% rispettivamente) della didanosina in confronto a condizioni di digiuno.

In un altro studio, la somministrazione di Videx capsule gastroresistenti 1,5, 2 e 3 ore prima di un pasto leggero ha determinato valori equivalenti di  $C_{max}$  e AUC in confronto a quelli ottenuti in condizioni di digiuno. Per minimizzare l'impatto del cibo sulla farmacocinetica della didanosina, Videx capsule gastroresistenti deve essere somministrato a stomaco vuoto almeno 2 ore prima o almeno 2 ore dopo un pasto (vedere paragrafo 4.2).

Rispetto alla somministrazione di una capsula gastroresistente intatta di Videx a stomaco vuoto, l'apertura della capsula e la dispersione dei granuli gastroresistenti in yogurt e succo di mela ha prodotto una significativa riduzione dell'AUC (rispettivamente del 20% e del 18%) e della  $C_{max}$  (rispettivamente del 30% e del 24%).

In volontari sani e in soggetti con infezione da HIV sono stati osservati valori equivalenti di AUC per le compresse e per le capsule di Videx. Il tasso di assorbimento di Videx capsule è inferiore se confrontato con quello delle compresse. Il valore della  $C_{MAX}$  per le capsule gastroresistenti è il 60% del valore per le compresse. Il tempo per il raggiungimento della  $C_{MAX}$  è di circa due ore per Videx capsule gastroresistenti e 0,67 ore per Videx compresse.

In 30 pazienti, ai quali sono stati somministrati 400 mg una volta al giorno di didanosina a digiuno, sotto forma di capsule gastroresistenti, l'AUC dopo dose singola è risultata di  $2432 \pm 919$  ng·h/ml (38%) (media  $\pm$  SD [%CV]) e la  $C_{max}$  è risultata di  $933 \pm 434$  ng/ml (47%).

**Distribuzione:** allo steady state il volume di distribuzione della didanosina è in media di 54 litri facendo ritenere che vi sia un certo assorbimento di didanosina da parte dei tessuti corporei.

Il livello di didanosina nel liquido cerebrospinale (CSF), un'ora dopo l'infusione, è in media del 21% rispetto a quello plasmatico rilevato in contemporanea.

**Biotrasformazione:** il metabolismo della didanosina nell'uomo non è stato valutato. Tuttavia, sulla base degli studi condotti sugli animali si ritiene che esso segua la stessa via responsabile della eliminazione delle purine endogene.

**Eliminazione:** l'emivita media di eliminazione della didanosina dopo somministrazione endovenosa è di circa 1,4 ore. La clearance renale rappresenta il 50% della clearance corporea totale (800 ml/min), ad indicazione che la secrezione tubulare attiva, in aggiunta alla filtrazione glomerulare, è responsabile della eliminazione renale della didanosina.

Dopo somministrazione orale circa il 20% della dose si ritrova nelle urine. Non c'è evidenza di accumulo di didanosina dopo somministrazione di dosi orali per 4 settimane.

**Disfunzione epatica:** dopo una dose singola orale o e.v., non sono state osservate modificazioni significative nella farmacocinetica della didanosina nei pazienti emofilici con elevazioni croniche e persistenti degli enzimi epatici (n = 5), che possono essere indicativi di alterazione della funzionalità epatica; pazienti emofilici con livelli normali o aumenti meno gravi degli enzimi epatici (n = 8); pazienti non emofilici con livelli enzimatici normali (n = 8). La farmacocinetica della didanosina è stata studiata anche su 12 pazienti non infetti dal virus HIV con disfunzione epatica da moderata (n=8) a grave (n=4) (Child-Pugh Class B o C). I valori medi di AUC e  $C_{max}$  a seguito di una somministrazione singola di 400 mg di didanosina sono stati approssimativamente del 13% e 19% maggiori, rispettivamente, in pazienti con disfunzione epatica rispetto ai soggetti sani di confronto. I valori di AUC e  $C_{max}$  in questi pazienti con disfunzione epatica erano simili a quelli osservati in soggetti sani durante altri studi clinici e sono compresi nella variabilità farmacocinetica della didanosina (vedere paragrafo 4.2).

**Alterata funzionalità renale:** nei soggetti con grave insufficienza renale sottoposti a dialisi, l'emivita della didanosina dopo somministrazione orale aumenta fino a 4,1 ore rispetto ad una media di 1,4 ore dei pazienti con normale funzionalità renale. Dopo somministrazione orale, la didanosina non è dosabile nel fluido di dialisi peritoneale; nell'emodializzato si riscontra una dose variabile dallo 0,6% al 7,4% durante il periodo di 3-4 ore in cui si effettua la dialisi. Pazienti con una clearance della creatinina <60 ml/min possono essere a maggior rischio di tossicità da didanosina a causa della diminuita clearance del farmaco. In questi pazienti si raccomanda una riduzione del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

#### *Popolazione pediatrica*

Non ci sono dati farmacocinetici specifici per i pazienti pediatrici trattati con Videx capsule gastroresistenti.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi di tossicità acuta condotti sul topo, ratto e cane hanno dimostrato che la dose minima letale era maggiore di 2000 mg/kg, approssimativamente equivalente a 300 volte la dose massima raccomandata per l'uomo (comprese).

**Tossicità a dosi ripetute:** studi di tossicità orale a dosi ripetute hanno evidenziato tossicità muscolo-scheletrica dose-limitante nei roditori (ma non nei cani) a seguito di dosaggio prolungato (>90 giorni) con didanosina a dosi approssimativamente 1,2 - 12 volte la dose stimata per l'uomo. Inoltre, in studi con dosi ripetute, sono stati osservati

leucopenia nei cani e nei ratti e disturbi gastrointestinali (feci morbide e diarrea) nei cani a dosi approssimativamente 5-14 volte la dose massima per l'uomo.

**Cancerogenesi:** negli studi di cancerogenesi, sono state osservate alterazioni non-neoplastiche inclusa miopatia muscolo-scheletrica, alterazioni epatiche ed un aggravamento della cardiomiopatia spontanea correlata con l'età.

Sono stati effettuati studi di cancerogenesi con somministrazione a vita in topi e ratti rispettivamente per 22 o 24 mesi. Non si sono osservate neoplasie correlate al farmaco in alcuno dei gruppi di topi trattati con didanosina durante o alla fine del periodo di trattamento. Nei ratti sono stati osservati aumenti statisticamente significativi nell'incidenza di tumore della granulosa nelle femmine trattate ad alte dosi, di fibrosarcomi sottocutanei e sarcomi istiocitici nei maschi trattati ad alte dosi e di emangiomi nei maschi trattati a dosi medio-alte di didanosina. Non sono chiare né la relazione con il farmaco né la rilevanza clinica di questi risultati statistici.

**Genotossicità:** i risultati degli studi di genotossicità suggeriscono che la didanosina non è mutagena a dosaggi biologicamente e farmacologicamente rilevanti. Gli effetti genotossici della didanosina, *in vitro*, a concentrazioni significativamente alte, sono risultati simili a quelli verificatisi con nucleosidi naturali del DNA.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Contenuto della capsula

Carmellosa sodica

Dietil ftalato

Dispersione 30% del copolimero dell'acido metacrilico (EUDRAGIT L30D-55)

Sodio amido glicolato (Tipo A)

Talco

Sodio Idrossido (per l'aggiustamento del pH)

#### Involucro della capsula

Gelatina

Sodio laurilsolfato

Titanio diossido (E171)

#### Stampa sull'involucro della capsula (inchiostro edibile)

Shellac

Glicole propilenico

Indigotina lacca di alluminio (E132)

Titanio diossido (E171)

Ferro ossido giallo (E172)

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

63

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in polivinil cloruro/polietilene/ACLAR/Alluminio: 10 capsule rigide per ciascun blister, 3 blister (30 capsule) ogni astuccio.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.r.l., Piazzale dell'Industria 40/46 - Roma

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC N° 028341170

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 05/05/1992

Data di rinnovo: 19/07/2007

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**



## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Videx 250 mg capsule rigide gastroresistenti.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula rigida gastroresistente contiene 250 mg di didanosina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida gastroresistente.

Le capsule gastroresistenti sono bianche opache e recano impresso in blue "6673" su una metà e "BMS 250 mg" sull'altra metà.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Videx è indicato in combinazione con altri farmaci antiretrovirali per il trattamento di pazienti infetti dal virus HIV-1 solo quando altri antiretrovirali non possono essere utilizzati.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Dato che l'assorbimento di didanosina è ridotto in presenza degli alimenti, Videx capsule gastroresistenti deve essere somministrato a stomaco vuoto (almeno 2 ore prima o 2 ore dopo un pasto) (vedere paragrafo 5.2).

#### Posologia

Videx capsule gastroresistenti è somministrato in mono- o in bi-somministrazione giornaliera (vedere paragrafo 5.1).

La dose totale giornaliera raccomandata è basata sul peso corporeo del paziente (kg)

- per pazienti che pesano almeno 60 kg: 400 mg al giorno
- per pazienti che pesano meno di 60 kg: 250 mg al giorno

La tabella seguente definisce lo schema di somministrazione per tutti i dosaggi delle capsule gastroresistenti:

Peso del paziente	Dose giornaliera totale	Schema posologico
almeno 60 kg	400 mg	1 capsula da 400 mg una volta al giorno o 1 capsula da 200 mg due volte al giorno
meno di 60 kg	250 mg	1 capsula da 250 mg una volta al giorno o

		1 capsula da 125 mg due volte al giorno
--	--	---

### Popolazioni speciali

**Anziani:** poiché i pazienti anziani hanno maggiori probabilità di avere una riduzione della funzionalità renale, si deve prestare attenzione nella scelta del dosaggio. Inoltre, la funzione renale deve essere monitorata e gli adeguamenti di dosaggio devono essere fatti di conseguenza (vedi sotto).

**Alterata funzionalità renale:** sono raccomandati i seguenti aggiustamenti posologici:

Clearance della creatinina (ml/min)/Peso del paziente	Dose totale giornaliera	
	almeno 60 kg (dose, mg)	meno di 60 kg (dose, mg)
Almeno 60	400 mg	250 mg
30-59	200 mg	150 mg*
10-29	150 mg*	100 mg*
Meno di 10	100 mg*	75 mg*

\* Le capsule gastroresistenti di Videx da 75 mg, 100 mg e 150 mg non sono disponibili. In questi casi si deve usare una formulazione alternativa di Videx.

La dose dovrà essere preferibilmente somministrata dopo la dialisi (vedere paragrafo 4.4). Tuttavia, non è necessario somministrare una dose supplementare di Videx in seguito ad emodialisi.

**Pazienti pediatrici:** poiché l'escrezione per via urinaria è anche una principale via di eliminazione della didanosina nei pazienti pediatrici, la clearance della didanosina può essere alterata in pazienti pediatrici con insufficienza renale. Sebbene non ci siano dati sufficienti per raccomandare uno specifico aggiustamento della posologia in questa popolazione di pazienti, una riduzione nella dose e/o un aumento dell'intervallo tra le dosi devono essere considerati.

**Alterata funzionalità epatica:** non sono raccomandati aggiustamenti posologici per pazienti con alterata funzionalità epatica (vedere paragrafo 5.2).

### Popolazione pediatrica

**Bambini oltre i 6 anni:** l'uso delle capsule gastroresistenti di Videx non è stato specificatamente studiato nei bambini. La dose giornaliera consigliata (basata sulla superficie corporea) è di 240 mg/m<sup>2</sup>.

**Bambini sotto i 6 anni:** le capsule gastroresistenti non devono essere aperte in quanto c'è il potenziale rischio di aspirazione accidentale. Perciò, questo medicinale è controindicato nei pazienti di quest'età. Sono disponibili altre formulazioni di Videx più appropriate.

### Modo di somministrazione

Per ottimizzare l'assorbimento, le capsule gastroresistenti devono essere assunte intatte con almeno 100 ml di acqua. Bisogna spiegare ai pazienti di non aprire le capsule per facilitare la somministrazione, dal momento che ciò potrebbe ridurre l'assorbimento (vedere paragrafo 5.2).

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti pediatrici al di sotto dei 6 anni (rischio di aspirazione accidentale).

Co-somministrazione con stavudina a causa di possibili eventi seri e/o mortali in particolare acidosi lattica, anomalie della funzione epatica, pancreatite e neuropatia periferica (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

**Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.**

**La pancreatite** è una grave e nota complicazione nei pazienti con infezione da HIV. È inoltre stata associata alla terapia con didanosina e in alcuni casi è stata fatale. La terapia con didanosina deve essere attuata solo con estrema cautela in pazienti con storia di pancreatite. È stata riscontrata una correlazione tra il rischio di pancreatite ed il dosaggio giornaliero di didanosina.

Quando consentito dalle condizioni cliniche, la didanosina deve essere sospesa fino a quando la diagnosi di pancreatite viene esclusa con appropriate tecniche di laboratorio e di diagnostica per immagini. Analogamente, quando è richiesto un trattamento con altri medicinali noti causare tossicità pancreatica (ad es.: pentamidina), la somministrazione di didanosina, non appena possibile, deve essere sospesa. Se il trattamento concomitante è inevitabile, è necessario un controllo attento. Deve essere considerata l'interruzione del dosaggio qualora markers biochimici della pancreatite dovessero significativamente aumentare, anche in assenza di sintomi. Aumenti significativi dei trigliceridi sono una causa nota di pancreatite e necessitano di una stretta sorveglianza.

**Acidosi lattica:** con l'uso di didanosina sono stati riportati casi di acidosi lattica di solito associati ad epatomegalia e steatosi epatica. Sintomi precoci (iperlattatemia sintomatica) includono sintomi digestivi lievi (nausea, vomito e dolore addominale), malessere non specifico, perdita dell'appetito, perdita di peso, sintomi respiratori (respirazione rapida e/o profonda) o sintomi neurologici (inclusa debolezza motoria). L'acidosi lattica ha un'alta mortalità e può essere associata a pancreatite, insufficienza epatica o insufficienza renale. L'acidosi lattica si manifesta generalmente dopo alcuni o molti mesi di trattamento. Nel caso di iperlattatemia sintomatica e acidosi metabolico/lattica, epatomegalia progressiva o rapido innalzamento dei livelli di aminotransferasi, il trattamento con didanosina deve essere interrotto. Deve porsi attenzione nel somministrare didanosina a pazienti (specialmente se donne obese) con epatomegalia, epatite o altri fattori di rischio noti per patologia epatica e steatosi (inclusi alcuni medicinali e alcol). I pazienti con concomitante epatite C in trattamento con interferone alfa e ribavirina possono costituire speciale categoria a rischio. I pazienti a rischio aumentato devono essere seguiti attentamente (vedere anche paragrafo 4.6).

**Epatopatie:** insufficienza epatica di eziologia sconosciuta si è verificata raramente in pazienti in trattamento con didanosina. I pazienti devono essere osservati per eventuali aumenti degli enzimi epatici ed il trattamento con didanosina deve essere sospeso nel caso gli enzimi siano più di 5 volte i limiti superiori della norma. Si potrà

riprendere il trattamento solo se i potenziali benefici superano chiaramente i rischi potenziali.

La sicurezza e l'efficacia della didanosina non sono state dimostrate in pazienti con significative patologie epatiche di base. Il rischio di eventi avversi gravi e potenzialmente fatali a carico del fegato è aumentato nei pazienti con epatite cronica B o C trattati con terapia antiretrovirale di combinazione. In caso di terapia antivirale concomitante per epatite B o C, fare anche riferimento alle informazioni specifiche per queste specialità medicinali.

I pazienti con una preesistente disfunzione epatica, inclusa l'epatite cronica attiva, hanno un'aumentata frequenza di alterazioni della funzione epatica durante la terapia antiretrovirale di combinazione e devono essere monitorati secondo la pratica standard. In presenza di segni di peggioramento dell'epatopatia in questi pazienti, si deve prendere in considerazione la sospensione o l'interruzione del trattamento.

**Ipertensione portale non-cirrotica:** sono stati riportati casi post-marketing di ipertensione portale non cirrotica, compresi casi che hanno portato al trapianto di fegato o alla morte. Casi di ipertensione portale non-cirrotica associata a didanosina sono stati confermati da biopsia del fegato effettuata su pazienti con nessuna evidenza di epatite virale. L'insorgenza di segni e sintomi variava da mesi o anni dopo l'inizio della terapia con didanosina. Manifestazioni comuni includevano aumento degli enzimi epatici, varici esofagee, ematemesi, ascite e splenomegalia.

I pazienti trattati con didanosina devono essere monitorati per i primi segnali di ipertensione portale (es. trombocitopenia e splenomegalia) durante le visite mediche di routine. Devono essere considerati test di laboratorio appropriati inclusi gli enzimi epatici, bilirubina sierica, albumina, conta completa del sangue, INR (International Normalized Ratio) ed ecografia. Didanosina deve essere interrotta nei pazienti con evidenza di ipertensione epatica non-cirrotica.

**Neuropatia periferica:** i pazienti in trattamento con didanosina possono sviluppare neuropatia periferica tossica, generalmente caratterizzata da intorpidimento distale bilaterale simmetrico, formicolio e dolori ai piedi e, meno frequentemente, alle mani. Se compaiono sintomi di neuropatia periferica, i pazienti devono passare ad un regime terapeutico alternativo.

**Alterazioni della retina o del nervo ottico:** pazienti in trattamento con didanosina, soprattutto trattati con dosi superiori a quelle attualmente raccomandate, raramente hanno avuto lesioni della retina o del nervo ottico. Nei pazienti trattati con didanosina, può essere indicato, annualmente o in caso di alterazioni della vista, effettuare un esame oftalmologico, comprendente l'acuità visiva, la visione dei colori ed un esame del fondo dell'occhio con dilatazione pupillare.

**Sindrome da immuno riattivazione:** in pazienti infetti dal virus HIV con grave immunodeficienza al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni asintomatici o opportunistici residui e causare gravi condizioni cliniche o aggravamento dei sintomi. In particolare, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione. Gli esempi più importanti sono retinite da citomegalovirus, infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (già nota come *Pneumocystis carinii*). Ogni sintomo infiammatorio deve essere valutato e, quando necessario, deve essere instaurato un trattamento. Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves);

tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

**Lipoatrofia:** a causa della tossicità mitocondriale, il trattamento con didanosina ha dimostrato di causare la perdita di grasso sottocutaneo, che è più evidente nel viso, arti e glutei.

#### *Peso e parametri metabolici*

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti possono in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

**Osteonecrosi:** sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

**Infezioni opportunistiche:** i pazienti in terapia con didanosina o con altri farmaci antiretrovirali possono continuare a sviluppare infezioni opportunistiche ed altre complicanze da infezione HIV o relative alla terapia. Per questa ragione devono rimanere sotto stretta sorveglianza clinica di medici con esperienza nel trattamento di pazienti con malattie associate all'infezione da HIV.

#### **Interazioni con altri medicinali**

**Tenofovir:** la somministrazione contemporanea di didanosina e tenofovir disoproxil fumarato determina un aumento del 40% - 60% dell'esposizione sistemica alla didanosina che può aumentare il rischio di eventi avversi correlati alla didanosina (vedere paragrafo 4.5). Sono stati osservati rari casi di pancreatite e acidosi lattica, talvolta con esito fatale.

È stato sperimentato un dosaggio ridotto di didanosina (250 mg) per evitare la sovraesposizione alla didanosina in caso di co-somministrazione con tenofovir disoproxil fumarato, ma ciò è stato associato con osservazioni di un elevato tasso di fallimento virologico e comparsa di resistenza in una fase precoce con le diverse combinazioni sperimentate.

Pertanto la co-somministrazione di didanosina e tenofovir disoproxil fumarato non è raccomandata, soprattutto nei pazienti con elevata carica virale e bassa conta di cellule CD4. La co-somministrazione di tenofovir disoproxil fumarato e didanosina ad un dosaggio di 400 mg/die è stata associata ad un significativo abbassamento della conta delle cellule CD4, probabilmente dovuto ad una interazione intracellulare che aumenta la didanosina fosforilata (cioè attiva). Se si giudica strettamente necessario utilizzare questa combinazione, i pazienti devono essere accuratamente monitorati rispetto all'efficacia della terapia e per eventi avversi correlati alla didanosina.

**Ganciclovir e valganciclovir:** la somministrazione combinata di didanosina e ganciclovir o valganciclovir può determinare tossicità associata a didanosina. I pazienti devono essere attentamente controllati (vedere paragrafo 4.5).

**Combinazioni non raccomandate:** in pazienti infetti dal virus HIV, in trattamento con didanosina in associazione con idrossiurea e stavudina, sono state riportate pancreatite (fatale e non fatale) e neuropatia periferica (in alcuni casi grave) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Durante la farmacovigilanza post-marketing, in pazienti infetti dal virus HIV, trattati con agenti antiretrovirali ed idrossiurea, sono state riportate epatotossicità ed insufficienza epatica che hanno causato morte; eventi epatici fatali sono stati riportati più spesso in pazienti trattati con stavudina, idrossiurea e didanosina. Quindi, questa combinazione deve essere evitata.

**Allopurinolo:** la somministrazione combinata di didanosina e allopurinolo determina un aumento dell'esposizione sistemica alla didanosina, che può causare tossicità associata alla didanosina. Quindi, la somministrazione combinata di allopurinolo e didanosina non è raccomandata. I pazienti trattati con didanosina che richiedono la somministrazione di allopurinolo, devono essere trasferiti ad un trattamento alternativo (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione combinata di ribavirina e didanosina non è raccomandata per l'aumentato rischio di eventi avversi, in particolare di tossicità mitocondriale (vedere paragrafo 4.5).

**Tripla terapia con nucleosidi:** ci sono state segnalazioni di un'alta incidenza di fallimento virologico e di comparsa di resistenza in una fase precoce quando didanosina è stata somministrata in combinazione con tenofovir disoproxil fumarato e lamivudina, con schema posologico in unica somministrazione giornaliera.

**Pazienti in dieta iposodica:** ciascuna capsula gastroresistente contiene 1,0 mg di sodio.

#### *Popolazione pediatrica*

**Disfunzione mitocondriale:** in vitro ed in vivo, gli analoghi nucleosidici e nucleotidici hanno dimostrato di provocare danno mitocondriale di vario grado. Ci sono stati casi di disfunzione mitocondriale in bambini HIV-negativi esposti in utero e/o dopo la nascita ad analoghi nucleosidici. I principali eventi avversi riportati sono alterazioni ematologiche (anemia, neutropenia) e alterazioni del metabolismo (iperlattatemia, iperlipasemia). Questi effetti sono spesso transitori. Sono state riportate alcune alterazioni neurologiche tardive (ipertonica, convulsioni, disturbi del comportamento). Attualmente non è noto se le alterazioni neurologiche sono transitorie o permanenti. Tutti i bambini, esposti *in utero* ad analoghi nucleosidici e nucleotidici, anche bambini HIV-negativi, devono essere sottoposti periodicamente ad esami clinici e di laboratorio e devono essere completamente esaminati, in caso di importanti segni o sintomi, per possibile disfunzione mitocondriale. Questi risultati non pregiudicano le attuali raccomandazioni locali sull'uso della terapia antiretrovirale su donne incinte per prevenire la trasmissione verticale del virus dell'HIV.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

La co-somministrazione di didanosina con medicinali noti causare neuropatia periferica o pancreatiti, può aumentare il rischio di queste tossicità. I pazienti ai quali sono somministrati questi medicinali devono essere attentamente monitorati.

### Non è raccomandato l'uso concomitante con

**Ribavirina:** sulla base dei dati *in vitro* la ribavirina aumenta i livelli intracellulari di didanosina trifosfato. In pazienti trattati con didanosina e ribavirina con o senza

stavudina, sono stati riportati casi di insufficienza epatica letale, neuropatia periferica, pancreatite e iperlattatemia/acidosi lattica sintomatiche. La somministrazione combinata di ribavirina e didanosina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

*Tenofovir*: la co-somministrazione di didanosina e tenofovir disoproxil fumarato non è raccomandata (vedere Tabella 1 e paragrafo 4.4).

*Allopurinolo*: la co-somministrazione di allopurinolo (inibitore della xantina ossidasi) e didanosina non è raccomandata. I pazienti trattati con didanosina che richiedono la somministrazione di allopurinolo, devono essere trasferiti ad un regime terapeutico alternativo (vedere Tabella 1 paragrafo 4.4). La xantina ossidasi è un enzima coinvolto nel metabolismo della didanosina. Altri inibitori della xantina ossidasi possono aumentare l'esposizione alla didanosina quando co-somministrati e quindi possono aumentare la possibilità che si verifichino effetti indesiderati associati alla didanosina. I pazienti devono essere attentamente monitorati per quanto riguarda gli effetti indesiderati correlati alla didanosina (vedere paragrafo 4.8).

#### Altre interazioni

Le interazioni tra didanosina e agenti antiretrovirali o altri prodotti medicinali non antiretrovirali sono riportati nella Tabella 1 ( un aumento è indicato con “↑”, una diminuzione con “↓”, nessun cambiamento con “↔”). Se non diversamente specificato, gli studi sono stati condotti su pazienti affetti da HIV.

**Tabella 1: Interazioni tra didanosina e altri prodotti medicinali**

<b>Medicinali suddivisi per area terapeutica (dose in mg)</b>	<b>Effetti sull'esposizione al farmaco Percentuale media nel cambio di AUC, C<sub>max</sub></b>	<b>Raccomandazioni sulla co-somministrazione con didanosina</b>
<b>ANTI-INFETTIVI</b>		
<b>Antiretrovirali</b>		
<b>Inibitori non nucleosidici/nucleotidici della transcriptasi inversa (NNRTIs)</b>		
Etravirina/Didanosina compresse tamponate (200 mg due volte al giorno/400 mg in dose singola)	Didanosina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Etravirina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
<b>Inibitori nucleosidici/nucleotidici della transcriptasi inversa (NRTIs)</b>		
Stavudina/Didanosina compresse tamponate (40 mg ogni 12 ore per 4 giorni/100 mg ogni 12 ore per 4 giorni)	Didanosina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Stavudina AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 17%	Questa associazione è controindicata dato che entrambi i medicinali mostrano elevato rischio di tossicità mitocondriale (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).
Tenofovir disoproxil fumarato	La co-somministrazione di tenofovir disoproxil fumarato e didanosina ha determinato un aumento del 40-60% della	La co-somministrazione di didanosina e tenofovir disoproxil fumarato non è raccomandata.

	<p>disponibilità sistemica della didanosina che potrebbe aumentare il rischio di reazioni avverse didanosina-correlate. Sono stati riportati raramente casi di pancreatiti e acidosi lattiche, a volte letali. La co-somministrazione di tenofovir disoproxil fumarato e didanosina ad una dose di 400 mg al giorno è stata associata ad una significativa diminuzione delle cellule CD4, probabilmente a causa di un'interazione intracellulare che determina l'aumento della didanosina fosforilata (cioè attiva). Una diminuzione del dosaggio di 250 mg di didanosina co-somministrata in terapia con tenofovir disoproxil fumarato è stata associata ad alti tassi di fallimento virologico in alcuni test combinati per il trattamento di infezioni da HIV-1</p>	
Zidovudina/didanosina (200 mg ogni 8 ore per 3 giorni/200 mg ogni 12 ore per 3 giorni)	<p>Didanosina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Zidovudina AUC: ↓ 10% C<sub>max</sub>: ↓ 16,5%</p>	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
<b>Inibitori delle proteasi</b>		
Darunavir/Ritonavir/Dadanosina capsule gastro-resistenti (600 mg somministrati con una bassa dose di ritonavir due volte al giorno/ 400 mg una volta al giorno)	<p>Didanosina (somministrata a stomaco vuoto due ore prima di darunavir/ritonavir somministrati con cibo): AUC: ↓ 9% C<sub>max</sub>: ↓ 16%</p> <p>Darunavir (co-somministrato con una bassa dose di ritonavir): AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.



Indinavir/didanosina capsule gastro-resistenti (800 mg in singola dose/400 mg in singola dose)	Indinavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
<b>Antibiotici</b>		
Ciprofloxacina/didanosina capsule gastro-resistenti (750 mg in singola dose/400 mg in singola dose)	Ciprofloxacina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
Dapsone/didanosina compresse tamponate (100 mg in singola dose/200 mg ogni 12 ore per 14 giorni)	Dapsone: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
Ganciclovir/didanosina compresse tamponate (1000 mg ogni 8 ore/200 mg ogni 12 ore)	Didanosina (somministrata in concomitanza con ganciclovir o due ore dopo) AUC <sub>steady-state</sub> : ↑ 111% C <sub>max</sub> : non disponibile  Ganciclovir (somministrato due ore dopo ma non in concomitanza con didanosina): AUC <sub>steady-state</sub> : ↓ 21% C <sub>max</sub> : non disponibile	I pazienti che assumono didanosina in combinazione con ganciclovir e valganciclovir devono essere attentamente monitorati per tossicità associate alla didanosina.
Valganciclovir	Sebbene non sia stata stabilita l'entità dell'aumento nell'esposizione a didanosina quando co-somministrata con valganciclovir, bisogna prevedere un aumento di esposizione a didanosina quando questi agenti sono co-somministrati.	
Rifabutina/didanosina compresse tamponate (300 o 600 mg al giorno per 12 giorni/167 o 250 mg ogni 12 ore per 12 giorni)	Didanosina: AUC: ↑ 13% C <sub>max</sub> : ↑ 17%	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali
Sulfametoxazolo/didanosina a compresse tamponate (1000 mg in singola dose/200 mg in singola dose)	Didanosina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Sulfametoxazolo: AUC: ↓ 11%	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.

	$C_{max}$ : ↓ 12%	
Trimetoprim/didanosina compresse tamponate (200 mg in dose singola/ 200 mg in dose singola)	Didanosina: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↑ 17%  Trimetoprim: AUC: ↑ 10% $C_{max}$ : ↓ 22%	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
<b>ANTIACIDI</b>		
<b>Antagonisti dei Recettori-H2</b>		
Ranitidina/ didanosina compresse tamponate(150 mg in dose singola / 2 ore prima della didanosina/ 375 mg in dose singola)	Didanosina: AUC: ↑ 14% $C_{max}$ : ↑ 13%  Ranitidina: AUC: ↓ 16% $C_{max}$ : ↔	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
<b>ANTIEMETICI</b>		
Metoclopramide/ didanosina compresse tamponate (10 mg in dose singola/ 300 mg in dose singola)	Didanosina: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↑ 13%	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
<b>ANTIGOTTA</b>		
Allopurinolo/ didanosina compresse tamponate (volontari sani, 300 mg una volta al giorno per 7 giorni/ 400 mg in dose singola al giorno 1 e al giorno 8)	Didanosina: AUC: ↑ 105% $C_{max}$ : ↑ 71%	La co-somministrazione di didanosina e allopurinolo non è raccomandata. Pazienti trattati con didanosina che richiedono la somministrazione di allopurinolo, devono essere trasferiti ad un regime terapeutico alternativo e devono essere attentamente monitorati per quanto riguarda gli effetti indesiderati associati alla didanosina.
<b>OPPIOIDI</b>		
Loperamide/ didanosina compresse tamponate (4 mg ogni 6 ore per 1 giorno/ 300 mg in dose singola)	Didanosina: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↓ 23%	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
Metadone/ didanosina compresse tamponate (dose di mantenimento cronica/ 200 mg in dose singola) capsule gastro-resistenti (dose di mantenimento)	Didanosina: AUC: ↓ 57% $C_{max}$ : ↓ 66%  AUC: ↓ 29% $C_{max}$ : ↓ 41%	Se la didanosina è utilizzata in combinazione con metadone, i pazienti devono essere attentamente monitorati per assicurare un'adeguata risposta

cronica/ 400 mg in dose singola)		clinica.
----------------------------------	--	----------

A differenza di Videx compresse masticabili/dispersibili, Videx capsule gastroresistenti non contiene antiacidi e perciò non si attendono interazioni farmacologiche dovute all'alterazione del pH gastrico quando le capsule di Videx gastroresistente sono somministrate in concomitanza di medicinali il cui assorbimento è influenzato dall'acidità gastrica. Studi di interazione specifica con ciprofloxacina, indinavir, ketoconazolo, itraconazolo e fluconazolo non hanno mostrato evidenze di interazioni significative dal punto di vista clinico (Tabella 1).

L'assunzione di Videx con gli alimenti altera la farmacocinetica della didanosina (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

#### Gravidanza

Non ci sono dati adeguati sull'uso della didanosina in donne in stato di gravidanza e non è noto se la didanosina, somministrata durante la gravidanza, possa causare danni fetali o compromettere la capacità riproduttiva. È stata riportata acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4), talvolta fatale, in donne in gravidanza che ricevevano didanosina e stavudina in combinazione, in presenza o meno di altro trattamento antiretrovirale. Pertanto, l'uso di didanosina durante la gravidanza deve essere preso in considerazione solo se espressamente indicato e solo se i benefici potenziali sono maggiori del possibile rischio.

Studi di teratologia nei ratti e nei conigli non hanno evidenziato embriotossicità, tossicità fetale né teratogenicità. Uno studio condotto sui ratti ha dimostrato che la didanosina e/o i suoi metaboliti attraversano la placenta.

#### Allattamento

Non è noto se didanosina venga escreta nel latte umano. Alle donne che assumono didanosina si raccomanda di non allattare al seno per la potenziale insorgenza di reazioni avverse gravi nel lattante.

Nei ratti, a dosaggi di 1000 mg/kg/die, la didanosina si è dimostrata leggermente tossica per femmine e cuccioli a metà e fine allattamento (ridotta assunzione del cibo ed aumento del peso corporeo), ma lo sviluppo fisico e funzionale dei neonati non è risultato alterato. Un ulteriore studio nei ratti ha dimostrato che, a seguito di somministrazione orale, la didanosina e/o i suoi metaboliti vengono escreti nel latte.

#### Fertilità

Nei ratti, la didanosina non ha recato danno alla capacità riproduttiva dei genitori maschio o femmina a seguito di trattamento effettuato prima e durante l'accoppiamento, la gestazione e l'allattamento con dosi giornaliere di didanosina fino

a 1000 mg/kg/die. In uno studio di riproduzione perinatale e postnatale nei ratti, la didanosina non ha indotto effetti tossici.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

La maggior parte degli eventi avversi gravi osservati riflette generalmente il noto andamento clinico dell'infezione da HIV.

Nei dati raccolti precocemente e relativi agli schemi in monoterapia, non si è osservato un differente profilo di sicurezza in confronto allo schema di triplice terapia i cui dati sono di seguito riportati.

Negli studi di confronto tra Videx somministrato una volta al giorno e due volte al giorno (compresse) non sono emerse differenze significative in relazione all'incidenza di pancreatite e neuropatia periferica.

Pancreatite, che può essere fatale in alcuni casi, è stata riportata in < 1% dei pazienti in trattamento con Videx capsule gastroresistenti; i pazienti con malattia da HIV in fase avanzata o storia di pancreatite possono essere ad aumentato rischio di sviluppare pancreatite (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Sintomi neurologici periferici (8%) sono stati associati con Videx (vedere paragrafo 4.4).

Sono state elencate reazioni avverse di moderata o più elevata gravità con almeno una possibile relazione al regime di trattamento (sulla base dell'attribuzione fatta dagli investigatori) riportate da n uno studio clinico in aperto (studio -148) su 482 pazienti trattati con Videx compresse più stavudina e nelfinavir, e in uno studio clinico (studio -152) che ha valutato Videx capsule gastroresistenti come parte di uno schema triplice in 255 adulti con infezione da virus HIV non trattati precedentemente. Inoltre sono elencate reazioni avverse osservate dopo l'approvazione in associazione con regimi di trattamento antiretrovirale contenenti Videx.

La frequenza delle reazioni avverse sotto elencate è stabilita dalla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ , < 1/10); non comune ( $\geq 1/1.000$ , < 1/100); raro ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Infezioni ed infestazioni	Non comune: scialoadenite*
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune: anemia*, leucopenia*, trombocitopenia*
Disturbi del sistema immunitario	Non comune: reazioni anafilattiche**
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune: anoressia* Non comune: acidosi lattica*, diabete mellito*, ipoglicemia**, iperglicemia*

Patologie del sistema nervoso	Comune: sintomi neurologici periferici (inclusa neuropatia), cefalea
Patologie dell'occhio	Non comune: cheratocongiuntivite secca*, depigmentazione retinica**, neurite ottica**
Patologie gastrointestinali	Molto comune: diarrea Comune: nausea, vomito, dolore addominale, flatulenza*, bocca secca* Raro: ingrossamento della ghiandola parotide*
Patologie epatobiliari	Comune: epatite* Non comune: steatosi epatica*, insufficienza epatica** Raro: ipertensione portale non-cirrotica* (vedere paragrafo 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune: rash Non comune: alopecia*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune: mialgia (con aumento o meno di creatin fosfochinasi)*, artralgia* Non comune: rabdomiolisi inclusa l'insufficienza renale acuta ed emodialisi** Raro: miopatia*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune: ginecomastia*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune: affaticabilità, astenia*, brividi e febbre*, dolore*
Esami diagnostici	Comune: amilasi sierica aumentata/anomala*, creatin fosfochinasi aumentate/anomale* Non comune: fosfatasi alcalina aumentata/anomala*

\*Reazioni avverse osservate in studi clinici post-marketing in associazione con trattamenti antiretrovirali contenenti didanosina

\*\* Questa reazione avversa è stata identificata tramite sorveglianza post-marketing, ma non osservata negli studi clinici randomizzati controllati. La frequenza è stata valutata mediante un calcolo statistico basato sul numero totale di pazienti esposti a Videx in studi clinici randomizzati controllati e di uso compassionevole (n = 1873)

### **Alterazioni dei parametri di laboratorio**

Le alterazioni dei parametri di laboratorio (grado 3-4) riportate negli studi -148 (compresse) e -152 (capsule gastroresistenti) hanno compreso un aumento della lipasi rispettivamente nel 7% e nel 5%, un aumento della ALT rispettivamente nel 3% e nel 6%, un aumento della AST rispettivamente nel 3% e nel 5%, un aumento

dell'acido urico, in ambedue gli studi, nel 2% ed un aumento della bilirubina rispettivamente nell'1% e in < 1%, dei pazienti.

Neutropenia (grado 3-4) è stata riportata nel 2% dei pazienti in ambedue gli studi 148 e 152, anemia in < 1% dei pazienti nello studio 148 e nell'1% dei pazienti nello studio 152, e trombocitopenia rispettivamente nell'1% e in < 1% dei pazienti.

In pazienti infetti dal virus HIV con grave immunodeficienza al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residue. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

#### *Lipoatrofia*

E' stato dimostrato che la didanosina causa la perdita di grasso sottocutaneo, che è più evidente nel viso, arti e glutei. L'incidenza e la gravità della lipoatrofia sono legate all'esposizione cumulativa ed è spesso non reversibile quando il trattamento con didanosina è interrotto.

I pazienti che ricevono Videx devono essere regolarmente esaminati e interrogati per i segni di lipoatrofia. Qualora si riscontri tale sviluppo, il trattamento con Videx non deve essere continuato (vedere paragrafo 4.4).

#### *Parametri metabolici*

Durante la terapia antiretrovirale, il peso ed i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Osteonecrosi: casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

Casi di acidosi lattica, talvolta fatali, di solito associati a grave epatomegalia e steatosi epatica sono stati riportati con l'uso di didanosina (vedere paragrafo 4.4).

#### *Popolazione pediatrica*

I dati di sicurezza per i pazienti pediatrici sono stati generalmente simili a quelli osservati per gli adulti. Una maggiore ematotossicità è stata riportata durante terapia combinata con zidovudina rispetto alla monoterapia con didanosina. Sono stati riportati casi di alterazione della retina o del nervo ottico in un limitato numero di pazienti pediatrici generalmente trattati con dosi superiori a quelle raccomandate (vedere paragrafo 4.4).

#### *Segnalazione delle reazioni avverse sospette*

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo "www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili".

## **4.9 Sovradosaggio**

Non si conosce un antidoto per sovradosaggio da didanosina. L'esperienza dei primi studi, durante i quali la didanosina è stata inizialmente somministrata a dosaggi dieci volte superiori a quelli raccomandati, mostra che le complicazioni da sovradosaggio

possono includere pancreatite, neuropatia periferica, iperuricemia e disfunzione epatica.

La didanosina non è dializzabile per dialisi peritoneale, mentre è stata evidenziata una parziale eliminazione per emodialisi. (La parziale eliminazione della didanosina durante una seduta emodialitica media di 3 o 4 ore è stata approssimativamente del 20-35% della quantità presente nell'organismo all'inizio della dialisi).

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa, Codice ATC: J05AF02

#### Meccanismo di azione

Dopo essere penetrata nella cellula, la didanosina (2',3'-dideossiinosina) viene convertita enzimaticamente in dideossiadenosintrifosfato (ddATP), il suo metabolita attivo. Nella replicazione dell'acido nucleico virale, l'incorporazione di questo 2',3'-dideossinucleoside impedisce l'accrescimento della catena ed inibisce pertanto la replicazione del virus.

Inoltre, il ddATP inibisce la trascrittasi inversa dell'HIV mediante competizione con dATP per il legame sul sito attivo dell'enzima, impedendo la sintesi del DNA provirale.

#### Attività antivirale *in vitro*

La didanosina è un inibitore della replicazione di HIV-1 e HIV-2 in cellule umane in cultura e nelle linee cellulari.

#### Resistenza

Le attuali evidenze indicano che l'incidenza di resistenza alla didanosina è un evento non frequente e la resistenza generata è di grado modesto. Gli isolati didanosino-resistenti sono stati selezionati *in vivo* e sono associati con modifiche specifiche del genotipo nella regione del codon della trascrittasi inversa (codoni L74V, più frequente, K65R, M184V e T69S/G/D/N). Gli isolati clinici che hanno mostrato una diminuzione nella sensibilità alla didanosina hanno ospitato una o più mutazioni ad essa associate. I virus mutanti che contengono la sostituzione in L74V mostrano un declino della virulenza e questi mutanti ritornano rapidamente a wild type in assenza di didanosina.

#### *Cross-resistenza*

La resistenza crociata tra didanosina e le altre classi di antiretrovirali, fatta eccezione per gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTIs), è poco probabile. Si osserva resistenza crociata tra didanosina e NRTIs negli isolati che contengono mutazioni che inducono multiresistenza come quella del complesso Q151M, K65R, 3 o più mutazioni dell'analogo della timidina (TAMs), T69ins o mutazioni multiple associate all'impiego di analoghi nucleosidici (NAMs).

#### Risultati clinici

Relativamente all'uso della formulazione in compresse, gli effetti della somministrazione di Videx due volte al giorno, da solo o in combinazione con zidovudina, sono stati valutati in numerosi maggiori studi clinici randomizzati e controllati (ACTG 175, ACTG 152, DELTA, CPCRA 007). Questi studi hanno confermato la riduzione del rischio della progressione della malattia da HIV o del decesso a seguito

di terapia con Videx compresse, da solo o in combinazione con zidovudina, confrontato con zidovudina in monoterapia in soggetti con infezione da HIV, inclusi adulti sintomatici e asintomatici con conta dei CD4 <500 cellule/mm<sup>3</sup> e pazienti pediatriche con evidenza di immunodepressione. La principale dimostrazione dei benefici clinici della didanosina è stata ottenuta con lo studio ACTG 175 con la formulazione in compresse tamponate di Videx somministrate due volte al giorno. Questo studio ha dimostrato che 8 settimane di trattamento con zidovudina (200 mg) tre volte al giorno, Videx compresse (200 mg) due volte al giorno, o Videx compresse (200 mg) due volte al giorno più zidovudina (200 mg) tre volte al giorno hanno portato alla diminuzione di HIV RNA plasmatico medio di 0,26, 0,65 e 0,93 copie per ml, rispettivamente, espresse in logaritmo in base 10.

#### *In pazienti naive al trattamento antiretrovirale*

L'efficacia di Videx compresse o polvere è stata valutata in pazienti HIV positivi, naive alla terapia antiretrovirale, in due studi clinici randomizzati, condotti in aperto (48 settimane).

Lo studio *START II* (n=205) è uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, che ha confrontato Videx (200 mg o 125 mg se il peso è <60 kg) due volte al giorno più stavudina (40 mg o 30 mg se il peso è <60 kg) due volte al giorno e indinavir (800 mg) tre volte al giorno con zidovudina (200 mg) tre volte al giorno più lamivudina (150 mg) due volte al giorno e indinavir (800 mg) tre volte al giorno. Durante le 48 settimane di trattamento, i risultati sono stati a favore del braccio in trattamento con Videx. In ogni caso, non è possibile trarre una conclusione formale sull'equivalenza dei due regimi.

Dato che la didanosina mostra un'emivita intracellulare particolarmente lunga (>24 ore) che permette un accumulo della molecola (ddATP) farmacologicamente attiva per periodi di tempo estesi, gli studi clinici hanno esplorato la possibilità di somministrare la quantità totale di Videx in un'unica somministrazione giornaliera.

Lo *Studio- 148* (n= 756) è uno studio randomizzato, in aperto, che ha confrontato Videx (400 mg o 250 mg se il peso è <60 kg) una volta al giorno più stavudina (40 mg o 30 mg se il peso è <60 kg) due volte al giorno e nelfinavir (750 mg) tre volte al giorno con zidovudina (300 mg) due volte al giorno più lamivudina (150 mg) due volte al giorno e nelfinavir (750 mg) tre volte al giorno (Tabella 2).

Dopo 48 settimane di trattamento, i risultati erano in favore del braccio zidovudina, lamivudina e nelfinavir confrontato con il braccio Videx, stavudina e nelfinavir in termini di proporzione di pazienti con carica virale non determinabile (la proporzione di pazienti con valori di HIV RNA <400 copie/ml è stato del 53% per il braccio con Videx e del 62% per il confronto). Tuttavia, non si possono trarre, su questo studio, conclusioni definitive per motivi metodologici.

**Tabella 2: Risultato del trattamento randomizzato alla settimana 48 (Studio-148)**

<b>Parametro</b>	<b>Videx+ stavudina+ nelfinavir n= 503</b>	<b>zidovudina+ lamivudina+ nelfinavir n=253</b>
<b>HIV RNA &lt;400 copie/ml, risposta al trattamento, %</b>		
	53	62
<b>HIV RNA &lt;50 copie/ml, risposta al trattamento, %</b>		
	37	47



<b>HIV RNA variazione media dal basale, log<sub>10</sub> copie/ml</b>		
	-2,46 (n=321 <sup>a</sup> )	-2,65 (n=173 <sup>a</sup> )
<b>CD4 variazione media dal basale, cell/mm<sup>3</sup></b>		
	208,5 (n=320 <sup>a</sup> )	215,7 (n=173 <sup>a</sup> )

<sup>a</sup> Numero di pazienti valutabili.

L'efficacia delle capsule gastroresistenti di Videx è stata valutata nel trattamento di adulti con infezione da HIV non trattata in precedenza come parte di una triplice terapia in due studi clinici (48 settimane) randomizzati, in aperto.

Lo Studio -152 (n=511) è uno studio randomizzato, condotto in aperto in 48 settimane, che ha confrontato Videx capsule gastro-resistenti (400 mg una volta al giorno, più stavudina (40 mg due volte al giorno) e nelfinavir (750 mg tre volte al giorno con zidovudina più lamivudina (300 mg+ 150 mg in combinazione due volte al giorno) e nelfinavir (750 mg tre volte al giorno) (Tabella 3).

L'analisi definita dal protocollo ha dimostrato che la quantità di pazienti con livelli di HIV RNA <400 copie/ml alla 48<sup>a</sup> settimana era simile per il braccio Videx gastroresistente e per il confronto.

Tra i due bracci di trattamento sono state osservate diminuzioni simili nell'HIV RNA plasmatico espresso in Log<sub>10</sub> rispetto al basale (differenza temporale media calcolata).

Nello studio -158 (n=138) l'attività antivirale e la tollerabilità di Videx capsule gastroresistenti (400 mg o 250 mg se il peso <60 kg) è stata confrontata con le compresse (400 mg o 250 mg se il peso <60 kg), ciascuna data una volta al giorno in combinazione con stavudina (40 mg due volte al giorno) e nelfinavir (750 mg tre volte al giorno). A 48 settimane di follow up ci sono state diminuzioni similari nel Log<sub>10</sub> dell'HIV RNA plasmatico rispetto ai valori basali (differenza temporale media calcolata) nei bracci di trattamento. La percentuale di pazienti con carica virale non misurabile (limite di misurabilità <400 copie/ml) era della stessa grandezza nei due bracci con Videx.

A causa dell'elevata percentuale di drop-out (>50%) in questo studio, non si possono trarre conclusioni definitive sui dati a lungo termine. L'efficacia di Videx capsule gastroresistenti non è stata determinata nella malattia avanzata o in pazienti con prolungata esposizione a terapie antiretrovirali.

**Tabella 3: Risultato del trattamento randomizzato alla settimana 48 (Studio-152)**

<b>Parametro</b>	<b>Videx (capsule)+ stavudina+ nelfinavir n= 258</b>	<b>zidovudina+ lamivudina+ nelfinavir n=253</b>
<b>HIV RNA &lt;400 copie/ml, risposta al trattamento, %</b>		
	56	53
<b>HIV RNA &lt;50 copie/ml, risposta al trattamento, %</b>		
	37	35
<b>HIV RNA variazione media dal basale, log<sub>10</sub> copie/ml</b>		
	-2,51 (n=194 <sup>a</sup> )	-2,51 (n=185 <sup>a</sup> )
<b>CD4 variazione media dal basale, cell/mm<sup>3</sup></b>		
	157,3 (n=188 <sup>a</sup> )	188,6 (n=183 <sup>a</sup> )

<sup>a</sup> Numero di pazienti valutabili.

#### *In pazienti già trattati*

Lo Studio- 147 (n=123) è uno studio randomizzato, in aperto, a due bracci, che ha confrontato Videx (400 mg o 250 mg se il peso <60 kg) una volta al giorno verso Videx

(200 mg o 125 mg se il peso <60 kg) due volte al giorno, in combinazione con stavudina e zidovudina. In regime di triplice terapia lo studio ha dimostrato che nella maggior parte dei pazienti asintomatici, stabili nella loro iniziale terapia di combinazione contenente Videx due volte al giorno, il passaggio ad una terapia di combinazione simile con Videx una volta al giorno non ha influenzato, nel breve termine (24 settimane), l'efficacia antiretrovirale già raggiunta.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

**Assorbimento:** la didanosina viene rapidamente degradata a pH acido. Tuttavia, i granuli nelle capsule gastroresistenti di Videx rilasciano la didanosina nel piccolo intestino ad un pH più alto.

Rispetto alla condizione di digiuno, la somministrazione di Videx capsule gastroresistenti contemporaneamente ad un pasto ad alto contenuto di grassi riduce significativamente l'AUC (19%) e la C<sub>MAX</sub> (46%) della didanosina. L'assunzione di Videx capsule gastroresistenti durante un pasto leggero, 1 ora prima o 2 ore dopo di esso provoca una significativa diminuzione sia dell'AUC (27%, 24% e 10% rispettivamente) e della C<sub>MAX</sub> (22%, 15% e 15% rispettivamente) della didanosina in confronto a condizioni di digiuno.

In un altro studio, la somministrazione di Videx capsule gastroresistenti 1,5, 2 e 3 ore prima di un pasto leggero ha determinato valori equivalenti di C<sub>max</sub> e AUC in confronto a quelli ottenuti in condizioni di digiuno. Per minimizzare l'impatto del cibo sulla farmacocinetica della didanosina, Videx capsule gastroresistenti deve essere somministrato a stomaco vuoto almeno 2 ore prima o almeno 2 ore dopo un pasto (vedere paragrafo 4.2).

Rispetto alla somministrazione di una capsula gastroresistente intatta di Videx a stomaco vuoto, l'apertura della capsula e la dispersione dei granuli gastroresistenti in yogurt e succo di mela ha prodotto una significativa riduzione dell'AUC (rispettivamente del 20% e del 18%) e della C<sub>max</sub> (rispettivamente del 30% e del 24%).

In volontari sani e in soggetti con infezione da HIV sono stati osservati valori equivalenti di AUC per le compresse e per le capsule di Videx. Il tasso di assorbimento di Videx capsule è inferiore se confrontato con quello delle compresse. Il valore della C<sub>MAX</sub> per le capsule gastroresistenti è il 60% del valore per le compresse. Il tempo per il raggiungimento della C<sub>MAX</sub> è di circa due ore per Videx capsule gastroresistenti e 0,67 ore per Videx compresse.

In 30 pazienti, ai quali sono stati somministrati 400 mg una volta al giorno di didanosina a digiuno, sotto forma di capsule gastroresistenti, l'AUC dopo dose singola è risultata di 2432 ± 919 ng·h/ml (38%) (media ± SD [%CV]) e la C<sub>max</sub> è risultata di 933 ± 434 ng/ml (47%).

**Distribuzione:** allo steady state il volume di distribuzione della didanosina è in media di 54 litri facendo ritenere che vi sia un certo assorbimento di didanosina da parte dei tessuti corporei.

Il livello di didanosina nel liquido cerebrospinale (CSF), un'ora dopo l'infusione, è in media del 21% rispetto a quello plasmatico rilevato in contemporanea.

**Biotrasformazione:** il metabolismo della didanosina nell'uomo non è stato valutato. Tuttavia, sulla base degli studi condotti sugli animali si ritiene che esso segua la stessa

via responsabile della eliminazione delle purine endogene.

**Eliminazione:** l'emivita media di eliminazione della didanosina dopo somministrazione endovenosa è di circa 1,4 ore. La clearance renale rappresenta il 50% della clearance corporea totale (800 ml/min), ad indicazione che la secrezione tubulare attiva, in aggiunta alla filtrazione glomerulare, è responsabile della eliminazione renale della didanosina.

Dopo somministrazione orale circa il 20% della dose si ritrova nelle urine. Non c'è evidenza di accumulo di didanosina dopo somministrazione di dosi orali per 4 settimane.

**Disfunzione epatica:** dopo una dose singola orale o e.v., non sono state osservate modificazioni significative nella farmacocinetica della didanosina nei pazienti emofiliaci con elevazioni croniche e persistenti degli enzimi epatici (n = 5), che possono essere indicativi di alterazione della funzionalità epatica; pazienti emofiliaci con livelli normali o aumenti meno gravi degli enzimi epatici (n = 8); pazienti non emofiliaci con livelli enzimatici normali (n = 8). La farmacocinetica della didanosina è stata studiata anche su 12 pazienti non infetti dal virus HIV con disfunzione epatica da moderata (n=8) a grave (n=4) (Child-Pugh Class B o C). I valori medi di AUC e  $C_{max}$  a seguito di una somministrazione singola di 400 mg di didanosina sono stati approssimativamente del 13% e 19% maggiori, rispettivamente, in pazienti con disfunzione epatica rispetto ai soggetti sani di confronto. I valori di AUC e  $C_{max}$  in questi pazienti con disfunzione epatica erano simili a quelli osservati in soggetti sani durante altri studi clinici e sono compresi nella variabilità farmacocinetica della didanosina (vedere paragrafo 4.2).

**Alterata funzionalità renale:** nei soggetti con grave insufficienza renale sottoposti a dialisi, l'emivita della didanosina dopo somministrazione orale aumenta fino a 4,1 ore rispetto ad una media di 1,4 ore dei pazienti con normale funzionalità renale. Dopo somministrazione orale, la didanosina non è dosabile nel fluido di dialisi peritoneale; nell'emodializzato si riscontra una dose variabile dallo 0,6% al 7,4% durante il periodo di 3-4 ore in cui si effettua la dialisi. Pazienti con una clearance della creatinina <60 ml/min possono essere a maggior rischio di tossicità da didanosina a causa della diminuita clearance del farmaco. In questi pazienti si raccomanda una riduzione del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

#### *Popolazione pediatrica*

Non ci sono dati farmacocinetici specifici per i pazienti pediatrici trattati con Videx capsule gastroresistenti.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi di tossicità acuta condotti sul topo, ratto e cane hanno dimostrato che la dose minima letale era maggiore di 2000 mg/kg, approssimativamente equivalente a 300 volte la dose massima raccomandata per l'uomo (compresse).

**Tossicità a dosi ripetute:** studi di tossicità orale a dosi ripetute hanno evidenziato tossicità muscolo-scheletrica dose-limitante nei roditori (ma non nei cani) a seguito di dosaggio prolungato (>90 giorni) con didanosina a dosi approssimativamente 1,2 - 12 volte la dose stimata per l'uomo. Inoltre, in studi con dosi ripetute, sono stati osservati leucopenia nei cani e nei ratti e disturbi gastrointestinali (feci morbide e diarrea) nei cani a dosi approssimativamente 5-14 volte la dose massima per l'uomo.

**Cancerogenesi:** negli studi di cancerogenesi, sono state osservate alterazioni non-neoplastiche inclusa miopatia muscolo-scheletrica, alterazioni epatiche ed un aggravamento della cardiomiopatia spontanea correlata con l'età.

Sono stati effettuati studi di cancerogenesi con somministrazione a vita in topi e ratti rispettivamente per 22 o 24 mesi. Non si sono osservate neoplasie correlate al farmaco in alcuno dei gruppi di topi trattati con didanosina durante o alla fine del periodo di trattamento. Nei ratti sono stati osservati aumenti statisticamente significativi nell'incidenza di tumore della granulosa nelle femmine trattate ad alte dosi, di fibrosarcomi sottocutanei e sarcomi istiocitici nei maschi trattati ad alte dosi e di emangiomi nei maschi trattati a dosi medio-alte di didanosina. Non sono chiare né la relazione con il farmaco né la rilevanza clinica di questi risultati statistici.

**Genotossicità:** i risultati degli studi di genotossicità suggeriscono che la didanosina non è mutagena a dosaggi biologicamente e farmacologicamente rilevanti. Gli effetti genotossici della didanosina, *in vitro*, a concentrazioni significativamente alte, sono risultati simili a quelli verificatisi con nucleosidi naturali del DNA.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

Carmellosa sodica

Dietil ftalato

Dispersione 30% del copolimero dell'acido metacrilico (EUDRAGIT L30D-55)

Sodio amido glicolato (Tipo A)

Talco

Sodio Idrossido (per l'aggiustamento del pH)

#### Involucro della capsula

Gelatina

Sodio laurilsolfato

Titanio diossido (E171)

#### Stampa sull'involucro della capsula (inchiostro edibile)

Shellac

Glicole propilenico

Indigotina lacca di alluminio (E132)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in polivinil cloruro/polietilene/ACLAR/Alluminio: 10 capsule rigide per ciascun blister, 3 blister (30 capsule) ogni astuccio.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.r.l., Via Virgilio Maroso, 50 - Roma

#### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC N° 028341182

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 05/05/1992

Data di rinnovo: 19/07/2007

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Videx 400 mg capsule rigide gastroresistenti.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula rigida gastroresistente contiene 400 mg di didanosina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida gastroresistente

Le capsule gastroresistenti sono bianche opache e recano impresso in rosso "6674" su una metà e "BMS 400 mg" sull'altra metà.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Videx è indicato in combinazione con altri farmaci antiretrovirali per il trattamento di pazienti infetti dal virus HIV-1 solo quando altri antiretrovirali non possono essere utilizzati.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Dato che l'assorbimento di didanosina è ridotto in presenza degli alimenti, Videx capsule gastroresistenti deve essere somministrato a stomaco vuoto (almeno 2 ore prima o 2 ore dopo un pasto) (vedere paragrafo 5.2).

#### Posologia

Videx capsule gastroresistenti è somministrato in mono- o in bi-somministrazione giornaliera (vedere paragrafo 5.1).

La dose totale giornaliera raccomandata è basata sul peso corporeo del paziente (kg)

- per pazienti che pesano almeno 60 kg: 400 mg al giorno
- per pazienti che pesano meno di 60 kg: 250 mg al giorno

La tabella seguente definisce lo schema di somministrazione per tutti i dosaggi delle capsule gastroresistenti:

Peso del paziente	Dose giornaliera totale	Schema posologico
almeno 60 kg	400 mg	1 capsula da 400 mg una volta al giorno o 1 capsula da 200 mg due volte al giorno
meno di 60 kg	250 mg	1 capsula da 250 mg una volta al giorno o

		1 capsula da 125 mg due volte al giorno
--	--	---

### Popolazioni speciali

**Anziani:** poiché i pazienti anziani hanno maggiori probabilità di avere una riduzione della funzionalità renale, si deve prestare attenzione nella scelta del dosaggio. Inoltre, la funzione renale deve essere monitorata e gli adeguamenti di dosaggio devono essere fatti di conseguenza (vedi sotto).

**Alterata funzionalità renale:** sono raccomandati i seguenti aggiustamenti posologici:

Clearance della creatinina (ml/min)/Peso del paziente	Dose totale giornaliera	
	almeno 60 kg (dose, mg)	meno di 60 kg (dose, mg)
Almeno 60	400 mg	250 mg
30-59	200 mg	150 mg*
10-29	150 mg*	100 mg*
Meno di 10	100 mg*	75 mg*

\* Le capsule gastroresistenti di Videx da 75 mg, 100 mg e 150 mg non sono disponibili. In questi casi si deve usare una formulazione alternativa di Videx.

La dose dovrà essere preferibilmente somministrata dopo la dialisi (vedere paragrafo 4.4). Tuttavia, non è necessario somministrare una dose supplementare di Videx in seguito ad emodialisi.

**Pazienti pediatrici:** poiché l'escrezione per via urinaria è anche una principale via di eliminazione della didanosina nei pazienti pediatrici, la clearance della didanosina può essere alterata in pazienti pediatrici con insufficienza renale. Sebbene non ci siano dati sufficienti per raccomandare uno specifico aggiustamento della posologia in questa popolazione di pazienti, una riduzione nella dose e/o un aumento dell'intervallo tra le dosi devono essere considerati.

**Alterata funzionalità epatica:** non sono raccomandati aggiustamenti posologici per pazienti con alterata funzionalità epatica (vedere paragrafo 5.2).

### Popolazione pediatrica

**Bambini oltre i 6 anni:** l'uso delle capsule gastroresistenti di Videx non è stato specificatamente studiato nei bambini. La dose giornaliera consigliata (basata sulla superficie corporea) è di 240 mg/m<sup>2</sup>.

**Bambini sotto i 6 anni:** le capsule gastroresistenti non devono essere aperte in quanto c'è il potenziale rischio di aspirazione accidentale. Perciò, questo medicinale è controindicato nei pazienti di quest'età. Sono disponibili altre formulazioni di Videx più appropriate.

### Modo di somministrazione

Per ottimizzare l'assorbimento, le capsule gastroresistenti devono essere assunte intatte con almeno 100 ml di acqua. Bisogna spiegare ai pazienti di non aprire le capsule per facilitare la somministrazione, dal momento che ciò potrebbe ridurre l'assorbimento (vedere paragrafo 5.2).

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti pediatrici al di sotto dei 6 anni (rischio di aspirazione accidentale).

Co-somministrazione con stavudina a causa di possibili eventi seri e/o mortali in particolare acidosi lattica, anomalie della funzione epatica, pancreatite e neuropatia periferica (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

**Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.**

**La pancreatite** è una grave e nota complicazione nei pazienti con infezione da HIV. È inoltre stata associata alla terapia con didanosina e in alcuni casi è stata fatale. La terapia con didanosina deve essere attuata solo con estrema cautela in pazienti con storia di pancreatite. È stata riscontrata una correlazione tra il rischio di pancreatite ed il dosaggio giornaliero di didanosina.

Quando consentito dalle condizioni cliniche, la didanosina deve essere sospesa fino a quando la diagnosi di pancreatite viene esclusa con appropriate tecniche di laboratorio e di diagnostica per immagini. Analogamente, quando è richiesto un trattamento con altri medicinali noti causare tossicità pancreatica (ad es.: pentamidina), la somministrazione di didanosina, non appena possibile, deve essere sospesa. Se il trattamento concomitante è inevitabile, è necessario un controllo attento. Deve essere considerata l'interruzione del dosaggio qualora markers biochimici della pancreatite dovessero significativamente aumentare, anche in assenza di sintomi. Aumenti significativi dei trigliceridi sono una causa nota di pancreatite e necessitano di una stretta sorveglianza.

**Acidosi lattica:** con l'uso di didanosina sono stati riportati casi di acidosi lattica di solito associati ad epatomegalia e steatosi epatica. Sintomi precoci (iperlattatemia sintomatica) includono sintomi digestivi lievi (nausea, vomito e dolore addominale), malessere non specifico, perdita dell'appetito, perdita di peso, sintomi respiratori (respirazione rapida e/o profonda) o sintomi neurologici (inclusa debolezza motoria). L'acidosi lattica ha un'alta mortalità e può essere associata a pancreatite, insufficienza epatica o insufficienza renale. L'acidosi lattica si manifesta generalmente dopo alcuni o molti mesi di trattamento. Nel caso di iperlattatemia sintomatica e acidosi metabolico/lattica, epatomegalia progressiva o rapido innalzamento dei livelli di aminotransferasi, il trattamento con didanosina deve essere interrotto. Deve porsi attenzione nel somministrare didanosina a pazienti (specialmente se donne obese) con epatomegalia, epatite o altri fattori di rischio noti per patologia epatica e steatosi (inclusi alcuni medicinali e alcol). I pazienti con concomitante epatite C in trattamento con interferone alfa e ribavirina possono costituire speciale categoria a rischio. I pazienti a rischio aumentato devono essere seguiti attentamente (vedere anche paragrafo 4.6).



**Epatopatie:** insufficienza epatica di eziologia sconosciuta si è verificata raramente in pazienti in trattamento con didanosina. I pazienti devono essere osservati per eventuali aumenti degli enzimi epatici ed il trattamento con didanosina deve essere sospeso nel caso gli enzimi siano più di 5 volte i limiti superiori della norma. Si potrà riprendere il trattamento solo se i potenziali benefici superano chiaramente i rischi potenziali.

La sicurezza e l'efficacia della didanosina non sono state dimostrate in pazienti con significative patologie epatiche di base. Il rischio di eventi avversi gravi e potenzialmente fatali a carico del fegato è aumentato nei pazienti con epatite cronica B o C trattati con terapia antiretrovirale di combinazione. In caso di terapia antivirale concomitante per epatite B o C, fare anche riferimento alle informazioni specifiche per queste specialità medicinali.

I pazienti con una preesistente disfunzione epatica, inclusa l'epatite cronica attiva, hanno un'aumentata frequenza di alterazioni della funzione epatica durante la terapia antiretrovirale di combinazione e devono essere monitorati secondo la pratica standard. In presenza di segni di peggioramento dell'epatopatia in questi pazienti, si deve prendere in considerazione la sospensione o l'interruzione del trattamento.

**Ipertensione portale non-cirrotica:** sono stati riportati casi post-marketing di ipertensione portale non cirrotica, compresi casi che hanno portato al trapianto di fegato o alla morte. Casi di ipertensione portale non-cirrotica associata a didanosina sono stati confermati da biopsia del fegato effettuata su pazienti con nessuna evidenza di epatite virale. L'insorgenza di segni e sintomi variava da mesi o anni dopo l'inizio della terapia con didanosina. Manifestazioni comuni includevano aumento degli enzimi epatici, varici esofagee, ematemesi, ascite e splenomegalia.

I pazienti trattati con didanosina devono essere monitorati per i primi segnali di ipertensione portale (es. trombocitopenia e splenomegalia) durante le visite mediche di routine. Devono essere considerati test di laboratorio appropriati inclusi gli enzimi epatici, bilirubina sierica, albumina, conta completa del sangue, INR (International Normalized Ratio) ed ecografia. Didanosina deve essere interrotta nei pazienti con evidenza di ipertensione epatica non-cirrotica.

**Neuropatia periferica:** i pazienti in trattamento con didanosina possono sviluppare neuropatia periferica tossica, generalmente caratterizzata da intorpidimento distale bilaterale simmetrico, formicolio e dolori ai piedi e, meno frequentemente, alle mani. Se compaiono sintomi di neuropatia periferica, i pazienti devono passare ad un regime terapeutico alternativo.

**Alterazioni della retina o del nervo ottico:** pazienti in trattamento con didanosina, soprattutto trattati con dosi superiori a quelle attualmente raccomandate, raramente hanno avuto lesioni della retina o del nervo ottico. Nei pazienti trattati con didanosina, può essere indicato, annualmente o in caso di alterazioni della vista, effettuare un esame oftalmologico, comprendente l'acuità visiva, la visione dei colori ed un esame del fondo dell'occhio con dilatazione pupillare.

**Sindrome da immuno riattivazione:** in pazienti infetti dal virus HIV con grave immunodeficienza al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni asintomatici o opportunistici residui e causare gravi condizioni cliniche o aggravamento dei sintomi. In particolare, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione. Gli esempi più importanti sono retinite da citomegalovirus, infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e

polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (già nota come *Pneumocystis carinii*). Ogni sintomo infiammatorio deve essere valutato e, quando necessario, deve essere instaurato un trattamento. Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

**Lipoatrofia:** a causa della tossicità mitocondriale, il trattamento con didanosina ha dimostrato di causare la perdita di grasso sottocutaneo, che è più evidente nel viso, arti e glutei.

#### *Peso e parametri metabolici*

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti possono in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

**Osteonecrosi:** sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

**Infezioni opportunistiche:** i pazienti in terapia con didanosina o con altri farmaci antiretrovirali possono continuare a sviluppare infezioni opportunistiche ed altre complicanze da infezione HIV o relative alla terapia. Per questa ragione devono rimanere sotto stretta sorveglianza clinica di medici con esperienza nel trattamento di pazienti con malattie associate all'infezione da HIV.

#### **Interazioni con altri medicinali**

**Tenofovir:** la somministrazione contemporanea di didanosina e tenofovir disoproxil fumarato determina un aumento del 40% - 60% dell'esposizione sistemica alla didanosina che può aumentare il rischio di eventi avversi correlati alla didanosina (vedere paragrafo 4.5). Sono stati osservati rari casi di pancreatite e acidosi lattica, talvolta con esito fatale.

È stato sperimentato un dosaggio ridotto di didanosina (250 mg) per evitare la sovraesposizione alla didanosina in caso di co-somministrazione con tenofovir disoproxil fumarato, ma ciò è stato associato con osservazioni di un elevato tasso di fallimento virologico e comparsa di resistenza in una fase precoce con le diverse combinazioni sperimentate.

Pertanto la co-somministrazione di didanosina e tenofovir disoproxil fumarato non è raccomandata, soprattutto nei pazienti con elevata carica virale e bassa conta di cellule CD4. La co-somministrazione di tenofovir disoproxil fumarato e didanosina ad un dosaggio di 400 mg/die è stata associata ad un significativo abbassamento della conta delle cellule CD4, probabilmente dovuto ad una interazione intracellulare che aumenta la didanosina fosforilata (cioè attiva). Se si giudica strettamente necessario utilizzare questa combinazione, i pazienti devono essere accuratamente monitorati rispetto all'efficacia della terapia e per eventi avversi correlati alla didanosina.

*Ganciclovir e valganciclovir*: la somministrazione combinata di didanosina e ganciclovir o valganciclovir può determinare tossicità associata a didanosina. I pazienti devono essere attentamente controllati (vedere paragrafo 4.5).

*Combinazioni non raccomandate*: in pazienti infetti dal virus HIV, in trattamento con didanosina in associazione con idrossiurea e stavudina, sono state riportate pancreatite (fatale e non fatale) e neuropatia periferica (in alcuni casi grave) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Durante la farmacovigilanza post-marketing, in pazienti infetti dal virus HIV, trattati con agenti antiretrovirali ed idrossiurea, sono state riportate epatotossicità ed insufficienza epatica che hanno causato morte; eventi epatici fatali sono stati riportati più spesso in pazienti trattati con stavudina, idrossiurea e didanosina. Quindi, questa combinazione deve essere evitata.

*Allopurinolo*: la somministrazione combinata di didanosina e allopurinolo determina un aumento dell'esposizione sistemica alla didanosina, che può causare tossicità associata alla didanosina. Quindi, la somministrazione combinata di allopurinolo e didanosina non è raccomandata. I pazienti trattati con didanosina che richiedono la somministrazione di allopurinolo, devono essere trasferiti ad un trattamento alternativo (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione combinata di ribavirina e didanosina non è raccomandata per l'aumentato rischio di eventi avversi, in particolare di tossicità mitocondriale (vedere paragrafo 4.5).

**Triplice terapia con nucleosidi**: ci sono state segnalazioni di un'alta incidenza di fallimento virologico e di comparsa di resistenza in una fase precoce quando didanosina è stata somministrata in combinazione con tenofovir disoproxil fumarato e lamivudina, con schema posologico in unica somministrazione giornaliera.

**Pazienti in dieta iposodica**: ciascuna capsula gastroresistente contiene 1,7 mg di sodio.

#### *Pazienti pediatrici*

**Disfunzione mitocondriale**: in vitro ed in vivo, gli analoghi nucleosidici e nucleotidici hanno dimostrato di provocare danno mitocondriale di vario grado. Ci sono stati casi di disfunzione mitocondriale in bambini HIV-negativi esposti in utero e/o dopo la nascita ad analoghi nucleosidici. I principali eventi avversi riportati sono alterazioni ematologiche (anemia, neutropenia) e alterazioni del metabolismo (iperlattatemia, iperlipasemia). Questi effetti sono spesso transitori. Sono state riportate alcune alterazioni neurologiche tardive (ipertonica, convulsioni, disturbi del comportamento). Attualmente non è noto se le alterazioni neurologiche sono transitorie o permanenti. Tutti i bambini, esposti *in utero* ad analoghi nucleosidici e nucleotidici, anche bambini HIV-negativi, devono essere sottoposti periodicamente ad esami clinici e di laboratorio e devono essere completamente esaminati, in caso di importanti segni o sintomi, per possibile disfunzione mitocondriale. Questi risultati non pregiudicano le attuali raccomandazioni locali sull'uso della terapia antiretrovirale su donne incinte per prevenire la trasmissione verticale del virus dell'HIV.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

La co-somministrazione di didanosina con medicinali noti causare neuropatia periferica o pancreatiti, può aumentare il rischio di queste tossicità. I pazienti ai quali sono somministrati questi medicinali devono essere attentamente monitorati.

Non è raccomandato l'uso concomitante con

**Ribavirina:** sulla base dei dati *in vitro* la ribavirina aumenta i livelli intracellulari di didanosina trifosfato. In pazienti trattati con didanosina e ribavirina con o senza stavudina, sono stati riportati casi di insufficienza epatica letale, neuropatia periferica, pancreatite e iperlattatemia/acidosi lattica sintomatiche. La somministrazione combinata di ribavirina e didanosina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

**Tenofovir:** la co-somministrazione di didanosina e tenofovir disoproxil fumarato non è raccomandata (vedere Tabella 1 e paragrafo 4.4).

**Allopurinolo:** la co-somministrazione di allopurinolo (inibitore della xantina ossidasi) e didanosina non è raccomandata. I pazienti trattati con didanosina che richiedono la somministrazione di allopurinolo, devono essere trasferiti ad un regime terapeutico alternativo (vedere Tabella 1 paragrafo 4.4). La xantina ossidasi è un enzima coinvolto nel metabolismo della didanosina. Altri inibitori della xantina ossidasi possono aumentare l'esposizione alla didanosina quando co-somministrati e quindi possono aumentare la possibilità che si verifichino effetti indesiderati associati alla didanosina. I pazienti devono essere attentamente monitorati per quanto riguarda gli effetti indesiderati correlati alla didanosina (vedere paragrafo 4.8).

Altre interazioni

Le interazioni tra didanosina e agenti antiretrovirali o altri prodotti medicinali non antiretrovirali sono riportati nella Tabella 1 (un aumento è indicato con "↑", una diminuzione con "↓", nessun cambiamento con "↔"). Se non diversamente specificato, gli studi sono stati condotti su pazienti affetti da HIV.

**Tabella 1: Interazioni tra didanosina e altri prodotti medicinali**

<b>Medicinali suddivisi per area terapeutica (dose in mg)</b>	<b>Effetti sull'esposizione al farmaco Percentuale media nel cambio di AUC, C<sub>max</sub></b>	<b>Raccomandazioni sulla co-somministrazione con didanosina</b>
<b>ANTI-INFETTIVI</b>		
<b>Antiretrovirali</b>		
<b>Inibitori non nucleosidici/nucleotidici della transcriptasi inversa (NNRTIs)</b>		
Etravirina/Didanosina compresse tamponate (200 mg due volte al giorno/400 mg in dose singola)	Didanosina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Etravirina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
<b>Inibitori nucleosidici/nucleotidici della transcriptasi inversa (NRTIs)</b>		
Stavudina/Didanosina compresse tamponate (40 mg ogni 12 ore per 4 giorni/100 mg ogni 12 ore per 4 giorni)	Didanosina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Stavudina AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 17%	Questa associazione è controindicata dato che entrambi i medicinali mostrano elevato rischio di tossicità mitocondriale (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).
Tenofovir disoproxil fumarato	La co-somministrazione di tenofovir disoproxil	La co-somministrazione di didanosina e tenofovir

	<p>fumarato e didanosina ha determinato un aumento del 40-60% della disponibilità sistemica della didanosina che potrebbe aumentare il rischio di reazioni avverse didanosina-correlate. Sono stati riportati raramente casi di pancreatiti e acidosi lattiche, a volte letali.</p> <p>La co-somministrazione di tenofovir disoproxil fumarato e didanosina ad una dose di 400 mg al giorno è stata associata ad una significativa diminuzione delle cellule CD4, probabilmente a causa di un'interazione intracellulare che determina l'aumento della didanosina fosforilata (cioè attiva).</p> <p>Una diminuzione del dosaggio di 250 mg di didanosina co-somministrata in terapia con tenofovir disoproxil fumarato è stata associata ad alti tassi di fallimento virologico in alcuni test combinati per il trattamento di infezioni da HIV-1</p>	disoproxil fumarato non è raccomandata.
Zidovudina/didanosina (200 mg ogni 8 ore per 3 giorni/200 mg ogni 12 ore per 3 giorni)	<p>Didanosina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Zidovudina AUC: ↓ 10% C<sub>max</sub>: ↓ 16,5%</p>	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
<b>Inibitori delle proteasi</b>		
Darunavir/Ritonavir/Dadosina capsule gastro-resistenti (600 mg somministrati con una bassa dose di ritonavir due volte al giorno/ 400 mg una volta al giorno)	<p>Didanosina (somministrata a stomaco vuoto due ore prima di darunavir/ritonavir somministrati con cibo): AUC: ↓ 9% C<sub>max</sub>: ↓ 16%</p> <p>Darunavir (co-somministrato con una</p>	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.

	bassa dose di ritonavir ): AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Indinavir/didanosina capsule gastro -resistenti (800 mg in singola dose/400 mg in singola dose)	Indinavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
<b>Antibiotici</b>		
Ciprofloxacina/didanosina capsule gastro-resistenti (750 mg in singola dose/400 mg in singola dose)	Ciprofloxacina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
Dapsone/didanosina compresse tamponate (100 mg in singola dose/200 mg ogni 12 ore per 14 giorni)	Dapsone: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
Ganciclovir/didanosina compresse tamponate (1000 mg ogni 8 ore/200 mg ogni 12 ore)	Didanosina (somministrata in concomitanza con ganciclovir o due ore dopo) AUC <sub>steady-state</sub> : ↑ 111% C <sub>max</sub> : non disponibile  Ganciclovir (somministrato due ore dopo ma non in concomitanza con didanosina): AUC <sub>steady-state</sub> : ↓ 21% C <sub>max</sub> : non disponibile	I pazienti che assumono didanosina in combinazione con ganciclovir e valganciclovir devono essere attentamente monitorati per tossicità associate alla didanosina.
Valganciclovir	Sebbene non sia stata stabilita l'entità dell'aumento nell'esposizione a didanosina quando co-somministrata con valganciclovir, bisogna prevedere un aumento di esposizione a didanosina quando questi agenti sono co-somministrati.	
Rifabutina/didanosina compresse tamponate (300 o 600 mg al giorno per 12 giorni/167 o 250 mg ogni 12 ore per 12 giorni)	Didanosina: AUC: ↑ 13% C <sub>max</sub> : ↑ 17%	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali
Sulfametoxazolo/didanosina a compresse tamponate (1000 mg in singola dose/	Didanosina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.

200 mg in singola dose)	Sulfametoxazolo: AUC: ↓ 11% C <sub>max</sub> : ↓ 12%	
Trimetoprim/didanosina compresse tamponate (200 mg in dose singola/ 200 mg in dose singola)	Didanosina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 17%  Trimetoprim: AUC: ↑ 10% C <sub>max</sub> : ↓ 22%	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
<b>ANTIACIDI</b>		
<b>Antagonisti dei Recettori-H2</b>		
Ranitidina/ didanosina compresse tamponate(150 mg in dose singola / 2 ore prima della didanosina/ 375 mg in dose singola)	Didanosina: AUC: ↑ 14% C <sub>max</sub> : ↑ 13%  Ranitidina: AUC: ↓ 16% C <sub>max</sub> : ↔	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
<b>ANTIEMETICI</b>		
Metoclopramide/ didanosina compresse tamponate (10 mg in dose singola/ 300 mg in dose singola)	Didanosina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 13%	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
<b>ANTIGOTTA</b>		
Allopurinolo/ didanosina compresse tamponate (volontari sani, 300 mg una volta al giorno per 7 giorni/ 400 mg in dose singola al giorno 1 e al giorno 8)	Didanosina: AUC: ↑ 105% C <sub>max</sub> : ↑ 71%	La co-somministrazione di didanosina e allopurinolo non è raccomandata. Pazienti trattati con didanosina che richiedono la somministrazione di allopurinolo, devono essere trasferiti ad un regime terapeutico alternativo e devono essere attentamente monitorati per quanto riguarda gli effetti indesiderati associati alla didanosina.
<b>OPPIOIDI</b>		
Loperamide/ didanosina compresse tamponate (4 mg ogni 6 ore per 1 giorno/ 300 mg in dose singola)	Didanosina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23%	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
Metadone/ didanosina compresse tamponate (dose di mantenimento cronica/ 200 mg in dose	Didanosina: AUC: ↓ 57% C <sub>max</sub> : ↓ 66%	Se la didanosina è utilizzata in combinazione con metadone, i pazienti devono essere

singola) capsule gastro-resistenti (dose di mantenimento cronica/ 400 mg in dose singola)	AUC: ↓ 29% C <sub>max</sub> : ↓ 41%	attentamente monitorati per assicurare un'adeguata risposta clinica.
---	--	---

A differenza di Videx compresse masticabili/dispersibili, Videx capsule gastroresistenti non contiene antiacidi e perciò non si attendono interazioni farmacologiche dovute all'alterazione del pH gastrico quando le capsule di Videx gastroresistente sono somministrate in concomitanza di medicinali il cui assorbimento è influenzato dall'acidità gastrica. Studi di interazione specifica con ciprofloxacina, indinavir, ketoconazolo, itraconazolo e fluconazolo non hanno mostrato evidenze di interazioni significative dal punto di vista clinico (Tabella 1).

L'assunzione di Videx con gli alimenti altera la farmacocinetica della didanosina (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

#### Gravidanza

Non ci sono dati adeguati sull'uso della didanosina in donne in stato di gravidanza e non è noto se la didanosina, somministrata durante la gravidanza, possa causare danni fetali o compromettere la capacità riproduttiva. È stata riportata acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4), talvolta fatale, in donne in gravidanza che ricevevano didanosina e stavudina in combinazione, in presenza o meno di altro trattamento antiretrovirale. Pertanto, l'uso di didanosina durante la gravidanza deve essere preso in considerazione solo se espressamente indicato e solo se i benefici potenziali sono maggiori del possibile rischio.

Studi di teratologia nei ratti e nei conigli non hanno evidenziato embriotossicità, tossicità fetale né teratogenicità. Uno studio condotto sui ratti ha dimostrato che la didanosina e/o i suoi metaboliti attraversano la placenta.

#### Allattamento

Non è noto se didanosina venga escreta nel latte umano. Alle donne che assumono didanosina si raccomanda di non allattare al seno per la potenziale insorgenza di reazioni avverse gravi nel lattante.

Nei ratti, a dosaggi di 1000 mg/kg/die, la didanosina si è dimostrata leggermente tossica per femmine e cuccioli a metà e fine allattamento (ridotta assunzione del cibo ed aumento del peso corporeo), ma lo sviluppo fisico e funzionale dei neonati non è risultato alterato. Un ulteriore studio nei ratti ha dimostrato che, a seguito di somministrazione orale, la didanosina e/o i suoi metaboliti vengono escreti nel latte.

#### Fertilità

Nei ratti, la didanosina non ha recato danno alla capacità riproduttiva dei genitori maschio o femmina a seguito di trattamento effettuato prima e durante



l'accoppiamento, la gestazione e l'allattamento con dosi giornaliere di didanosina fino a 1000 mg/kg/die. In uno studio di riproduzione perinatale e postnatale nei ratti, la didanosina non ha indotto effetti tossici.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

La maggior parte degli eventi avversi gravi osservati riflette generalmente il noto andamento clinico dell'infezione da HIV.

Nei dati raccolti precocemente e relativi agli schemi in monoterapia, non si è osservato un differente profilo di sicurezza in confronto allo schema di triplice terapia i cui dati sono di seguito riportati.

Negli studi di confronto tra Videx somministrato una volta al giorno e due volte al giorno (comprese) non sono emerse differenze significative in relazione all'incidenza di pancreatite e neuropatia periferica.

Pancreatite, che può essere fatale in alcuni casi, è stata riportata in < 1% dei pazienti in trattamento con Videx capsule gastroresistenti; i pazienti con malattia da HIV in fase avanzata o storia di pancreatite possono essere ad aumentato rischio di sviluppare pancreatite (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Sintomi neurologici periferici (8%) sono stati associati con Videx (vedere paragrafo 4.4).

Sono state elencate reazioni avverse di moderata o più elevata gravità con almeno una possibile relazione al regime di trattamento (sulla base dell'attribuzione fatta dagli investigatori) riportate da uno studio clinico in aperto (studio -148) su 482 pazienti trattati con Videx compresse più stavudina e nelfinavir, e in uno studio clinico (studio -152) che ha valutato Videx capsule gastroresistenti come parte di uno schema triplice in 255 adulti con infezione da virus HIV non trattati precedentemente. Inoltre sono elencate reazioni avverse osservate dopo l'approvazione in associazione con regimi di trattamento antiretrovirale contenenti Videx.

La frequenza delle reazioni avverse sotto elencate è stabilita dalla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ , < 1/10); non comune ( $\geq 1/1.000$ , < 1/100); raro ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Infezioni ed infestazioni

Non comune: scialoadenite\*

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: anemia\*, leucopenia\*, trombocitopenia\*

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: reazioni anafilattiche\*\*

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: anoressia\*

Non comune: acidosi lattica\*, diabete mellito\*, ipoglicemia\*\*, iperglicemia\*

Patologie del sistema nervoso	Comune: sintomi neurologici periferici (inclusa neuropatia), cefalea
Patologie dell'occhio	Non comune: cheratocongiuntivite secca*, depigmentazione retinica**, neurite ottica**
Patologie gastrointestinali	Molto comune: diarrea Comune: nausea, vomito, dolore addominale, flatulenza*, bocca secca* Raro: ingrossamento della ghiandola parotide*
Patologie epatobiliari	Comune: epatite* Non comune: steatosi epatica*, insufficienza epatica** Raro: ipertensione portale non-cirrotica* (vedere paragrafo 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune: rash Non comune: alopecia*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune: mialgia (con aumento o meno di creatin fosfochinasi)*, artralgia* Non comune: rabdomiolisi inclusa l'insufficienza renale acuta ed emodialisi** Raro: miopatia*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune: ginecomastia*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune: affaticabilità, astenia*, brividi e febbre*, dolore*
Esami diagnostici	Comune: amilasi sierica aumentata/anomala*, creatin fosfochinasi aumentate/anomale* Non comune: fosfatasi alcalina aumentata/anomala*

\* Reazioni avverse osservate in studi clinici post-marketing in associazione con trattamenti antiretrovirali contenenti didanosina

\*\* Questa reazione avversa è stata identificata tramite sorveglianza post-marketing, ma non osservata negli studi clinici randomizzati controllati. La frequenza è stata valutata mediante un calcolo statistico basato sul numero totale di pazienti esposti a Videx in studi clinici randomizzati controllati e di uso compassionevole (n = 1873)

### **Alterazioni dei parametri di laboratorio**

Le alterazioni dei parametri di laboratorio (grado 3-4) riportate negli studi -148 (compresse) e -152 (capsule gastroresistenti) hanno compreso un aumento della lipasi rispettivamente nel 7% e nel 5%, un aumento della ALT rispettivamente nel 3% e nel 6%, un aumento della AST rispettivamente nel 3% e nel 5%, un aumento

dell'acido urico, in ambedue gli studi, nel 2% ed un aumento della bilirubina rispettivamente nell'1% e in < 1%, dei pazienti.

Neutropenia (grado 3-4) è stata riportata nel 2% dei pazienti in ambedue gli studi 148 e 152, anemia in < 1% dei pazienti nello studio 148 e nell'1% dei pazienti nello studio 152, e trombocitopenia rispettivamente nell'1% e in < 1% dei pazienti.

In pazienti infetti dal virus HIV con grave immunodeficienza al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residue. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

#### *Lipoatrofia*

E' stato dimostrato che la didanosina causa la perdita di grasso sottocutaneo, che è più evidente nel viso, arti e glutei. L'incidenza e la gravità della lipoatrofia sono legate all'esposizione cumulativa ed è spesso non reversibile quando il trattamento con didanosina è interrotto.

I pazienti che ricevono Videx devono essere regolarmente esaminati e interrogati per i segni di lipoatrofia. Qualora si riscontri tale sviluppo, il trattamento con Videx non deve essere continuato (vedere paragrafo 4.4).

#### *Parametri metabolici*

Durante la terapia antiretrovirale, il peso ed i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Osteonecrosi: casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

Casi di acidosi lattica, talvolta fatali, di solito associati a grave epatomegalia e steatosi epatica sono stati riportati con l'uso di didanosina (vedere paragrafo 4.4).

#### *Popolazione pediatrica*

I dati di sicurezza per i pazienti pediatrici sono stati generalmente simili a quelli osservati per gli adulti. Una maggiore ematotossicità è stata riportata durante terapia combinata con zidovudina rispetto alla monoterapia con didanosina. Sono stati riportati casi di alterazione della retina o del nervo ottico in un limitato numero di pazienti pediatrici generalmente trattati con dosi superiori a quelle raccomandate (vedere paragrafo 4.4).

#### *Segnalazione delle reazioni avverse sospette*

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo "[www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili)".

## **4.9 Sovradosaggio**

Non si conosce un antidoto per sovradosaggio da didanosina. L'esperienza dei primi studi, durante i quali la didanosina è stata inizialmente somministrata a dosaggi dieci volte superiori a quelli raccomandati, mostra che le complicazioni da sovradosaggio

possono includere pancreatite, neuropatia periferica, iperuricemia e disfunzione epatica.

La didanosina non è dializzabile per dialisi peritoneale, mentre è stata evidenziata una parziale eliminazione per emodialisi. (La parziale eliminazione della didanosina durante una seduta emodialitica media di 3 o 4 ore è stata approssimativamente del 20-35% della quantità presente nell'organismo all'inizio della dialisi).

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa, Codice ATC: J05AF02

#### **Meccanismo di azione**

Dopo essere penetrata nella cellula, la didanosina (2',3'-dideossiinosina) viene convertita enzimaticamente in dideossiadenosintrifosfato (ddATP), il suo metabolita attivo. Nella replicazione dell'acido nucleico virale, l'incorporazione di questo 2',3'-dideossinucleoside impedisce l'accrescimento della catena ed inibisce pertanto la replicazione del virus.

Inoltre, il ddATP inibisce la trascrittasi inversa dell'HIV mediante competizione con dATP per il legame sul sito attivo dell'enzima, impedendo la sintesi del DNA provirale.

#### **Attività antivirale *in vitro***

La didanosina è un inibitore della replicazione di HIV-1 e HIV-2 in cellule umane in cultura e nelle linee cellulari.

#### **Resistenza**

Le attuali evidenze indicano che l'incidenza di resistenza alla didanosina è un evento non frequente e la resistenza generata è di grado modesto. Gli isolati didanosino-resistenti sono stati selezionati *in vivo* e sono associati con modifiche specifiche del genotipo nella regione del codon della trascrittasi inversa (codoni L74V, più frequente, K65R, M184V e T69S/G/D/N). Gli isolati clinici che hanno mostrato una diminuzione nella sensibilità alla didanosina hanno ospitato una o più mutazioni ad essa associate. I virus mutanti che contengono la sostituzione in L74V mostrano un declino della virulenza e questi mutanti ritornano rapidamente a wild type in assenza di didanosina.

#### *Cross- resistenza*

La resistenza crociata tra didanosina e le altre classi di antiretrovirali, fatta eccezione per gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTIs), è poco probabile. Si osserva resistenza crociata tra didanosina e NRTIs negli isolati che contengono mutazioni che inducono multiresistenza come quella del complesso Q151M, K65R, 3 o più mutazioni dell'analogo della timidina (TAMs), T69ins o mutazioni multiple associate all'impiego di analoghi nucleosidici (NAMs).

#### **Risultati clinici**

Relativamente all'uso della formulazione in compresse, gli effetti della somministrazione due volte al giorno di Videx, da solo o in combinazione con zidovudina, sono stati valutati in numerosi maggiori studi clinici randomizzati e controllati (ACTG 175, ACTG 152, DELTA, CPCRA 007). Questi studi hanno confermato la riduzione del rischio della progressione della malattia da HIV o del decesso a seguito di terapia con Videx compresse, da solo o in combinazione con zidovudina, confrontato

con zidovudina in monoterapia in soggetti con infezione da HIV, inclusi adulti sintomatici e asintomatici con conta dei CD4 <500 cellule/mm<sup>3</sup> e pazienti pediatriche con evidenza di immunodepressione. La principale dimostrazione dei benefici clinici della didanosina è stata ottenuta con lo studio ACTG 175 con la formulazione in compresse tamponate di Videx somministrate due volte al giorno. Questo studio ha dimostrato che 8 settimane di trattamento con zidovudina (200 mg) tre volte al giorno, Videx compresse (200 mg) due volte al giorno, o Videx compresse (200 mg) due volte al giorno più zidovudina (200 mg) tre volte al giorno hanno portato alla diminuzione di HIV RNA plasmatico medio di 0,26, 0,65 e 0,93 copie per ml, rispettivamente, espresse in logaritmo in base 10.

#### *In pazienti naive al trattamento antiretrovirale*

L'efficacia di Videx compresse o polvere è stata valutata in pazienti HIV positivi, naive alla terapia antiretrovirale, in due studi clinici randomizzati, condotti in aperto (48 settimane).

Lo studio *START II* (n=205) è uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, che ha confrontato Videx (200 mg o 125 mg se il peso è <60 kg) due volte al giorno più stavudina (40 mg o 30 mg se il peso è <60 kg) due volte al giorno e indinavir (800 mg) tre volte al giorno con zidovudina (200 mg) tre volte al giorno più lamivudina (150 mg) due volte al giorno e indinavir (800 mg) tre volte al giorno. Durante le 48 settimane di trattamento, i risultati sono stati a favore del braccio in trattamento con Videx. In ogni caso, non è possibile trarre una conclusione formale sull'equivalenza dei due regimi.

Dato che la didanosina mostra un'emivita intracellulare particolarmente lunga (>24 ore) che permette un accumulo della molecola (ddATP) farmacologicamente attiva per periodi di tempo estesi, gli studi clinici hanno esplorato la possibilità di somministrare la quantità totale di Videx in un'unica somministrazione giornaliera.

Lo *Studio- 148* (n= 756) è uno studio randomizzato, in aperto, che ha confrontato Videx (400 mg o 250 mg se il peso è <60 kg) una volta al giorno più stavudina (40 mg o 30 mg se il peso è <60 kg) due volte al giorno e nelfinavir (750 mg) tre volte al giorno con zidovudina (300 mg) due volte al giorno più lamivudina (150 mg) due volte al giorno e nelfinavir (750 mg) tre volte al giorno (Tabella 2).

Dopo 48 settimane di trattamento, i risultati erano in favore del braccio zidovudina, lamivudina e nelfinavir confrontato con il braccio Videx, stavudina e nelfinavir in termini di proporzione di pazienti con carica virale non determinabile (la proporzione di pazienti con valori di HIV RNA <400 copie/ml è stato del 53% per il braccio con Videx e del 62% per il confronto). Tuttavia, non si possono trarre, su questo studio, conclusioni definitive per motivi metodologici.

**Tabella 2: Risultato del trattamento randomizzato alla settimana 48 (Studio-148)**

<b>Parametro</b>	<b>Videx+ stavudina+ nelfinavir n= 503</b>	<b>zidovudina+ lamivudina+ nelfinavir n=253</b>
<b>HIV RNA &lt;400 copie/ml, risposta al trattamento, %</b>		
	53	62
<b>HIV RNA &lt;50 copie/ml, risposta al trattamento, %</b>		
	37	47

<b>HIV RNA variazione media dal basale, log<sub>10</sub> copie/ml</b>		
	-2,46 (n=321 <sup>a</sup> )	-2,65 (n=173 <sup>a</sup> )
<b>CD4 variazione media dal basale, cell/mm<sup>3</sup></b>		
	208,5 (n=320 <sup>a</sup> )	215,7 (n=173 <sup>a</sup> )

<sup>a</sup> Numero di pazienti valutabili.

L'efficacia delle capsule gastroresistenti di Videx è stata valutata nel trattamento di adulti con infezione da HIV non trattata in precedenza come parte di una triplice terapia in due studi clinici (48 settimane) randomizzati, in aperto.

Lo Studio -152 (n=511) è uno studio randomizzato, condotto in aperto in 48 settimane, che ha confrontato Videx capsule gastro-resistenti (400 mg una volta al giorno, più stavudina (40 mg due volte al giorno) e nelfinavir (750 mg tre volte al giorno con zidovudina più lamivudina (300 mg+ 150 mg in combinazione due volte al giorno) e nelfinavir (750 mg tre volte al giorno) (Tabella 3). L'analisi definita dal protocollo ha dimostrato che la quantità di pazienti con livelli di HIV RNA <400 copie/ml alla 48<sup>a</sup> settimana era simile per il braccio Videx gastroresistente e per il confronto.

Tra i due bracci di trattamento sono state osservate diminuzioni simili nell'HIV RNA plasmatico espresso in Log<sub>10</sub> rispetto al basale (differenza temporale media calcolata).

Nello Studio -158 (n=138) l'attività antivirale e la tollerabilità di Videx capsule gastroresistenti (400 mg o 250 mg se il peso <60 kg) è stata confrontata con le compresse (400 mg o 250 mg se il peso <60 kg), ciascuna data una volta al giorno in combinazione con stavudina (40 mg due volte al giorno) e nelfinavir (750 mg tre volte al giorno).. A 48 settimane di follow up ci sono state diminuzioni similari nel Log<sub>10</sub> dell'HIV RNA plasmatico rispetto ai valori basali (differenza temporale media calcolata) nei bracci di trattamento. La percentuale di pazienti con carica virale non misurabile (limite di misurabilità <400 copie/ml) era della stessa grandezza nei due bracci con Videx.

A causa dell'elevata percentuale di drop-out (>50%) in questo studio, non si possono trarre conclusioni definitive sui dati a lungo termine. L'efficacia di Videx capsule gastroresistenti non è stata determinata nella malattia avanzata o in pazienti con prolungata esposizione a terapie antiretrovirali.

**Tabella 3: Risultato del trattamento randomizzato alla settimana 48 (Studio-152)**

<b>Parametro</b>	<b>Videx (capsule)+ stavudina+ nelfinavir n= 258</b>	<b>zidovudina+ lamivudina+ nelfinavir n=253</b>
<b>HIV RNA &lt;400 copie/ml, risposta al trattamento, %</b>		
	56	53
<b>HIV RNA &lt;50 copie/ml, risposta al trattamento, %</b>		
	37	35
<b>HIV RNA variazione media dal basale, log<sub>10</sub> copie/ml</b>		
	-2,51 (n=194 <sup>a</sup> )	-2,51 (n=185 <sup>a</sup> )
<b>CD4 variazione media dal basale, cell/mm<sup>3</sup></b>		
	157,3 (n=188 <sup>a</sup> )	188,6 (n=183 <sup>a</sup> )

<sup>a</sup> Numero di pazienti valutabili.

#### *In pazienti già trattati*

Lo Studio- 147 (n=123) è uno studio randomizzato, in aperto, a due bracci, che ha confrontato Videx (400 mg o 250 mg se il peso <60 kg) una volta al giorno verso Videx (200 mg o 125 mg se il peso <60 kg) due volte al giorno, in combinazione con

stavudina e zidovudina. In regime di triplice terapia lo studio ha dimostrato che nella maggior parte dei pazienti asintomatici, stabili nella loro iniziale terapia di combinazione contenente Videx due volte al giorno, il passaggio ad una terapia di combinazione simile con Videx una volta al giorno non ha influenzato, nel breve termine (24 settimane), l'efficacia antiretrovirale già raggiunta.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

**Assorbimento:** la didanosina viene rapidamente degradata a pH acido. Tuttavia, i granuli nelle capsule gastroresistenti di Videx rilasciano la didanosina nel piccolo intestino ad un pH più alto.

Rispetto alla condizione di digiuno, la somministrazione di Videx capsule gastroresistenti contemporaneamente ad un pasto ad alto contenuto di grassi riduce significativamente l'AUC (19%) e la  $C_{MAX}$  (46%) della didanosina. L'assunzione di Videx capsule gastroresistenti durante un pasto leggero, 1 ora prima o 2 ore dopo di esso provoca una significativa diminuzione sia dell'AUC (27%, 24% e 10% rispettivamente) e della  $C_{MAX}$  (22%, 15% e 15% rispettivamente) della didanosina in confronto a condizioni di digiuno.

In un altro studio, la somministrazione di Videx capsule gastroresistenti 1,5, 2 e 3 ore prima di un pasto leggero ha determinato valori equivalenti di  $C_{max}$  e AUC in confronto a quelli ottenuti in condizioni di digiuno. Per minimizzare l'impatto del cibo sulla farmacocinetica della didanosina, Videx capsule gastroresistenti deve essere somministrato a stomaco vuoto almeno 2 ore prima o almeno 2 ore dopo un pasto (vedere paragrafo 4.2).

Rispetto alla somministrazione di una capsula gastroresistente intatta di Videx a stomaco vuoto, l'apertura della capsula e la dispersione dei granuli gastroresistenti in yogurt e succo di mela ha prodotto una significativa riduzione dell'AUC (rispettivamente del 20% e del 18%) e della  $C_{max}$  (rispettivamente del 30% e del 24%).

In volontari sani e in soggetti con infezione da HIV sono stati osservati valori equivalenti di AUC per le compresse e per le capsule di Videx. Il tasso di assorbimento di Videx capsule è inferiore se confrontato con quello delle compresse. Il valore della  $C_{MAX}$  per le capsule gastroresistenti è il 60% del valore per le compresse. Il tempo per il raggiungimento della  $C_{MAX}$  è di circa due ore per Videx capsule gastroresistenti e 0,67 ore per Videx compresse.

In 30 pazienti, ai quali sono stati somministrati 400 mg una volta al giorno di didanosina a digiuno, sotto forma di capsule gastroresistenti, l'AUC dopo dose singola è risultata di  $2432 \pm 919$  ng·h/ml (38%) (media  $\pm$  SD [%CV]) e la  $C_{max}$  è risultata di  $933 \pm 434$  ng/ml (47%).

**Distribuzione:** allo steady state il volume di distribuzione della didanosina è in media di 54 litri facendo ritenere che vi sia un certo assorbimento di didanosina da parte dei tessuti corporei.

Il livello di didanosina nel liquido cerebrospinale (CSF), un'ora dopo l'infusione, è in media del 21% rispetto a quello plasmatico rilevato in contemporanea.

**Biotrasformazione:** il metabolismo della didanosina nell'uomo non è stato valutato. Tuttavia, sulla base degli studi condotti sugli animali si ritiene che esso segua la stessa via responsabile della eliminazione delle purine endogene.

**Eliminazione:** l'emivita media di eliminazione della didanosina dopo somministrazione endovenosa è di circa 1,4 ore. La clearance renale rappresenta il 50% della clearance corporea totale (800 ml/min), ad indicazione che la secrezione tubulare attiva, in aggiunta alla filtrazione glomerulare, è responsabile della eliminazione renale della didanosina.

Dopo somministrazione orale circa il 20% della dose si ritrova nelle urine. Non c'è evidenza di accumulo di didanosina dopo somministrazione di dosi orali per 4 settimane.

**Disfunzione epatica:** dopo una dose singola orale o e.v., non sono state osservate modificazioni significative nella farmacocinetica della didanosina nei pazienti emofilici con elevazioni croniche e persistenti degli enzimi epatici (n = 5), che possono essere indicativi di alterazione della funzionalità epatica; pazienti emofilici con livelli normali o aumenti meno gravi degli enzimi epatici (n = 8); pazienti non emofilici con livelli enzimatici normali (n = 8). La farmacocinetica della didanosina è stata studiata anche su 12 pazienti non infetti dal virus HIV con disfunzione epatica da moderata (n=8) a grave (n=4) (Child-Pugh Class B o C). I valori medi di AUC e  $C_{max}$  a seguito di una somministrazione singola di 400 mg di didanosina sono stati approssimativamente del 13% e 19% maggiori, rispettivamente, in pazienti con disfunzione epatica rispetto ai soggetti sani di confronto. I valori di AUC e  $C_{max}$  in questi pazienti con disfunzione epatica erano simili a quelli osservati in soggetti sani durante altri studi clinici e sono compresi nella variabilità farmacocinetica della didanosina (vedere paragrafo 4.2).

**Alterata funzionalità renale:** nei soggetti con grave insufficienza renale sottoposti a dialisi, l'emivita della didanosina dopo somministrazione orale aumenta fino a 4,1 ore rispetto ad una media di 1,4 ore dei pazienti con normale funzionalità renale. Dopo somministrazione orale, la didanosina non è dosabile nel fluido di dialisi peritoneale; nell'emodializzato si riscontra una dose variabile dallo 0,6% al 7,4% durante il periodo di 3-4 ore in cui si effettua la dialisi. Pazienti con una clearance della creatinina <60 ml/min possono essere a maggior rischio di tossicità da didanosina a causa della diminuita clearance del farmaco. In questi pazienti si raccomanda una riduzione del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

#### *Popolazione pediatrica*

Non ci sono dati farmacocinetici specifici per i pazienti pediatrici trattati con Videx capsule gastroresistenti.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi di tossicità acuta condotti sul topo, ratto e cane hanno dimostrato che la dose minima letale era maggiore di 2000 mg/kg, approssimativamente equivalente a 300 volte la dose massima raccomandata per l'uomo (compresse).

**Tossicità a dosi ripetute:** studi di tossicità orale a dosi ripetute hanno evidenziato tossicità muscolo-scheletrica dose-limitante nei roditori (ma non nei cani) a seguito di dosaggio prolungato (>90 giorni) con didanosina a dosi approssimativamente 1,2 - 12 volte la dose stimata per l'uomo. Inoltre, in studi con dosi ripetute, sono stati osservati leucopenia nei cani e nei ratti e disturbi gastrointestinali (feci morbide e diarrea) nei cani a dosi approssimativamente 5-14 volte la dose massima per l'uomo.



**Cancerogenesi:** negli studi di cancerogenesi, sono state osservate alterazioni non-neoplastiche inclusa miopatia muscolo-scheletrica, alterazioni epatiche ed un aggravamento della cardiomiopatia spontanea correlata con l'età.

Sono stati effettuati studi di cancerogenesi con somministrazione a vita in topi e ratti rispettivamente per 22 o 24 mesi. Non si sono osservate neoplasie correlate al farmaco in alcuno dei gruppi di topi trattati con didanosina durante o alla fine del periodo di trattamento. Nei ratti sono stati osservati aumenti statisticamente significativi nell'incidenza di tumore della granulosa nelle femmine trattate ad alte dosi, di fibrosarcomi sottocutanei e sarcomi istiocitici nei maschi trattati ad alte dosi e di emangiomi nei maschi trattati a dosi medio-alte di didanosina. Non sono chiare né la relazione con il farmaco né la rilevanza clinica di questi risultati statistici.

**Genotossicità:** i risultati degli studi di genotossicità suggeriscono che la didanosina non è mutagena a dosaggi biologicamente e farmacologicamente rilevanti. Gli effetti genotossici della didanosina, *in vitro*, a concentrazioni significativamente alte, sono risultati simili a quelli verificatisi con nucleosidi naturali del DNA.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

Carmellosa sodica

Dietil ftalato

Dispersione 30% del copolimero dell'acido metacrilico (EUDRAGIT L30D-55)

Sodio amido glicolato (Tipo A)

Talco

Sodio Idrossido (per aggiustamento del pH)

#### Involucro della capsula

Gelatina

Sodio laurilsolfato

Titanio diossido (E171)

#### Stampa sull'involucro della capsula (inchiostro edibile)

Shellac

Glicole propilenico

Ammonio idrossido

Simeticone

Ferro ossido rosso (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

105

Blister in polivinil cloruro/polietilene/ACLAR/Alluminio: 10 capsule rigide per ciascun blister, 3 blister (30 capsule) ogni astuccio.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.r.l., Piazzale dell'Industria 40/46 -Roma

#### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC N° 028341194

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 05/05/1992

Data di rinnovo: 19/07/2007

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**