

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

| | |
|--|---|
| Nombre del producto: | DIDANOSINA |
| Forma farmacéutica: | Tableta masticable |
| Fortaleza: | 100,0 mg |
| Presentación: | Estuche por un frasco de PEAD con 60, 120 ó 150 tabletas masticables. |
| Titular del Registro Sanitario, país: | Empresa Laboratorios MedSol, Cuba. |
| Fabricante, país: | Empresa Laboratorios MedSol Unidad Empresarial de Base (UEB) NOVATEC, Planta NOVATEC, Cuba. |
| Número de Registro Sanitario: | M-15-007-J05 |
| Fecha de Inscripción: | 9 de enero de 2015 |
| Composición: | |
| Cada tableta masticable contiene: | |
| Didanosina | 100,0 mg |
| Aspartato | 24,0 mg |
| Plazo de validez: | 24 meses |
| Condiciones de almacenamiento: | Almacenar por debajo de 25 °C. |

Indicaciones terapéuticas:

Indicado como parte de la terapia de combinación con otros agentes antivirales, en el tratamiento de pacientes infectados por el VIH.

Tratamiento de pacientes adultos con infección avanzada por el VIH quienes han recibido anteriormente tratamiento con zidovudina durante por lo menos 2 meses.

Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (mayores de 6 meses) con infección sintomática por el VIH que no toleran el tratamiento con zidovudina, que han presentado un deterioro clínico o inmunológico significativo durante el tratamiento con zidovudina o para quienes la zidovudina está contraindicada.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la Didanosina o a cualquier componente de la preparación.

Precauciones:

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

Siempre que la situación clínica del paciente lo permita, se suspenderá la administración hasta excluir el diagnóstico de pancreatitis mediante las técnicas de laboratorio e imagen adecuadas. De igual modo, cuando se requiera el tratamiento con otros fármacos causantes de toxicidad pancreática (ej. pentamidina iv), deberá suspenderse el tratamiento con Didanosina, siempre que sea posible. Si la terapia concomitante es inevitable deberá extremarse la observación. También se valorará la interrupción de la administración de Didanosina cuando los marcadores bioquímicos de pancreatitis aumenten a niveles clínicamente significativos,

por encima del límite superior del valor normal, aún en ausencia de síntomas. Las elevaciones significativas de los triglicéridos son causa conocida de pancreatitis, debiendo ser adecuadamente monitorizadas.

Los pacientes tratados con este medicamento pueden desarrollar neuropatía periférica tóxica, generalmente caracterizada por entumecimiento distal bilateral y simétrico y hormigueo en los pies y con menor frecuencia en las manos. Siempre que la situación clínica lo permita, se suspenderá el tratamiento hasta la resolución de los síntomas. Muchos pacientes toleran dosis reducidas tras la resolución de los síntomas.

El tratamiento deberá suspenderse si se observan elevaciones significativas de los niveles de ácido úrico (hiperuricemia).

Se controlará en los pacientes las posibles elevaciones de enzimas hepáticas y se suspenderá la administración si éstas aumentan hasta niveles clínicamente significativos por encima del límite superior de la normalidad. Se considerará la reanudación del tratamiento solamente en el caso en que el beneficio potencial supere claramente el posible riesgo para cada paciente.

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

Se ha comunicado la aparición de casos de acidosis láctica (en ausencia de hipoxemia), generalmente relacionada con hepatomegalia y esteatosis hepática grave, con el uso de análogos de nucleósidos. El tratamiento con estos análogos debe interrumpirse si se produce una elevación rápida de los niveles de transaminasas, hepatomegalia progresiva o acidosis metabólica/láctica de etiología desconocida. Deberá tenerse precaución cuando estos análogos de nucleósidos se administren a pacientes (en especial mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática. Deberá realizarse un seguimiento pormenorizado de estos pacientes.

No existe experiencia clínica suficiente como para recomendar una pauta de dosificación en niños menores de 6 meses.

Los pacientes tratados con Didanosina o cualquier otra terapia antirretroviral pueden seguir desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH durante el tratamiento. Estos pacientes deben mantenerse bajo observación por médicos experimentados en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH. Para llevar a cabo el tratamiento adecuado, se precisa el equipo adecuado, por ejemplo, la posibilidad de realizar pruebas de laboratorio especiales incluyendo los controles de linfocitos-T4 y marcadores bioquímicos de pancreatitis.

La vida media de Didanosina tras la administración oral, aumentó desde una media de 1,4 horas en pacientes con función renal normal a 4,1 horas en pacientes con insuficiencia renal grave que requería diálisis. Tras la administración de una dosis oral, no se detectó Didanosina en el líquido de diálisis peritoneal; la recuperación en el líquido de hemodiálisis osciló desde el 0,6 al 7,4 % de la dosis, durante un período de diálisis de 3-4 horas. Los pacientes con un aclaramiento de creatinina <60 mL/min, pueden presentar un mayor riesgo de toxicidad con este medicamento, debido a la disminución del aclaramiento del fármaco. En estos pacientes se recomienda reducir la dosis. Además, el contenido en magnesio de cada tableta de Didanosina es de 8,7 mEq que puede representar una cantidad excesiva en pacientes con alteración significativa de la función renal. El metabolismo de Didanosina podría modificarse en pacientes con formas graves u otras formas de insuficiencia hepática; en este caso también se requiere de un ajuste de la dosis.

Las tabletas de Didanosina contienen 24,0 mg de fenilalanina (del aspartamo). Por ello, su administración a pacientes con fenilcetonuria sólo deberá considerarse si está claramente indicada.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Sustancia de uso delicado que sólo debe ser administrada bajo estricta vigilancia médica.

Debido a la reducción de la absorción de Didanosina en presencia de alimentos (aproximadamente en un 50 %), se recomienda su administración al menos 30 minutos antes de la ingestión de alimentos.

Se recomienda no administrar medicamentos que pudieran interactuar con antiácidos, durante las 2 horas siguientes a la toma de las tabletas de Didanosina.

Almacenar de 15 a 30°C. Si se dispersa en agua puede mantenerse hasta una hora a 15-30 °C.

Efectos indeseables:

Adultos: La mayoría de los efectos adversos graves observados reflejan en general la evolución clínica del SIDA y la infección por VIH.

En ensayos clínicos controlados, las reacciones adversas clínicamente significativas incluyeron pancreatitis y elevaciones de amilasa sérica y lipasa. La pancreatitis en ocasiones fatal, fue más frecuente en los pacientes que fueron tratados con dosis superiores a las recomendadas.

Se ha asociado también con el tratamiento la neuropatía periférica, anomalías en las pruebas de función hepática, diarrea, náuseas/vómitos, reacciones alérgicas, diabetes mellitus, sequedad de boca, astenia, cefalea y niveles elevados de ácido úrico.

En raras ocasiones se han comunicado cambios retinianos o del nervio óptico. Se observaron leucopenia, trombocitopenia y anemia, pero con una incidencia significativamente inferior a zidovudina, y no se ha establecido la relación con la terapia con didanosina. Se ha reportado la aparición de casos de acidosis láctica (en ausencia de hipoxemia), generalmente relacionada con hepatomegalia y esteatosis hepática grave, con el uso de análogos de nucleósidos.

Niños: Los efectos adversos fueron generalmente similares a los observados en adultos. Se ha observado una mayor hematotoxicidad con la combinación con zidovudina en relación a la monoterapia con didanosina. Un pequeño número de pacientes pediátricos han presentado cambios retinianos o del nervio óptico, generalmente con dosis superiores a las recomendadas. Se recomienda realizar en los niños con tratamiento con didanosina exámenes retinianos bajo dilación cada 6 meses o si se produce un cambio en la visión.

Posología y método de administración:

La dosis óptima todavía no se ha establecido, se puede recomendar la siguiente:

Adultos: La dosis inicial recomendada depende del peso corporal; el intervalo de la administración debe ser de unas 12 horas (dos veces al día). Las dosis iniciales recomendadas por término medio son:

| Peso del paciente | Tabletas* |
|-------------------|-------------------------|
| ≥60 kg | 200 mg dos veces al día |
| <60 kg | 125 mg dos veces al día |

* En cada toma se deben administrar 2 tabletas (ej. la dosis de 200 mg dos veces al día, o una dosis diaria total de 400 mg, debe administrarse como dos dosis de 2 tabletas de 100 mg, con aproximadamente 12 horas de intervalo entre cada dosis), para asegurar que el paciente recibe la cantidad suficiente de antiácido que evita la degradación de la Didanosina.

Niños: La dosis inicial recomendada depende de la superficie corporal y es de 240 mg/m²/día (180 mg/m²/día en combinación con zidovudina). El intervalo de administración recomendado es de 12 horas.

No se dispone de experiencia clínica para recomendar una pauta de dosificación en niños menores de 6 meses.

Ajuste de la dosis:

Las elevaciones significativas de la cifra sérica de amilasas provocarán la interrupción inmediata del tratamiento y una evaluación pormenorizada de la posibilidad de pancreatitis incluso, en ausencia de síntomas de pancreatitis. El fraccionamiento de las amilasas puede ayudar a distinguir su origen salival. Tan solo después de haber descartado la pancreatitis o cuando los parámetros clínicos y biológicos se hayan normalizado, debe reanudarse el tratamiento, siempre y cuando se considere esencial. El tratamiento debe reiniciarse con dosis bajas, incrementándolas paulatinamente, si se considera adecuado.

La mayoría de los pacientes que presentan síntomas de neuropatía y que experimentan la resolución de los mismos al suprimir la terapia, tolerarán dosis reducidas de Didanosina.

En la insuficiencia renal se recomienda:

| Peso del paciente | =60 kg | <60 kg | |
|----------------------------|----------|----------|------------------------------|
| Aclaramiento de creatinina | Tabletas | Tabletas | Frecuencia de administración |
| = 60 ml/min. | 200 mg | 125 mg | 2 veces al día |
| 30-59 ml/min. | 100 mg | 75 mg | 2 veces al día |
| 10-29 ml/min. | 150 mg | 100 mg | 1 vez al día |
| <10 ml/min. | 100 mg | 75 mg | 1 vez al día |

La dosis debe administrarse preferentemente después de la diálisis. No es necesario administrar una dosis suplementaria tras la hemodiálisis.

Niños: En niños con insuficiencia renal el aclaramiento de didanosina puede estar alterado, ya que la principal vía de eliminación del medicamento es por excreción urinaria. Aunque no existen datos suficientes para recomendar un ajuste de dosis específico en esta población, debe valorarse una reducción de la dosis en este grupo de pacientes.

No existen datos específicos para recomendar ajustes específicos de dosis de didanosina en pacientes con función hepática alterada, pero debe valorarse también una reducción de la dosis en este grupo de pacientes.

Modo de preparación:

Adultos: Los pacientes recibirán 2 tabletas en cada toma para proporcionar la cantidad suficiente de antiácido y evitar así la degradación de didanosina. Las tabletas deben masticarse por completo o molerse manualmente antes de su ingesta.

Niños: Los niños mayores de un año deben recibir 2 tabletas en cada toma. A los de edad inferior a 1 año les corresponde una tableta por toma. Las tabletas deben masticarse por completo o molerse manualmente antes de su ingesta.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Estudios en combinación de didanosina (por encima de 500 mg/día) y zidovudina (por encima de 600 mg/día) no han revelado toxicidades inesperadas. No hay evidencia de que didanosina potencie los efectos mielosupresores de ganciclovir o zidovudina.

Basándose en los resultados de un estudio con ketoconazol, se recomienda que los fármacos que puedan alterarse por la acidez gástrica (ej. azoles de administración oral, como ketoconazol e itraconazol) se administren al menos 2 horas antes de la dosis de didanosina.

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

Al igual que otros productos que contienen componentes antiácidos tales como aluminio, las tabletas de didanosina que se hayan reconstituido con agua y mezclado con un antiácido que contenga aluminio no deben ingerirse junto a antibióticos tetracíclicos. Así mismo, las concentraciones plasmáticas de algunas quinolonas (ej. ciprofloxacina), están disminuidas por la utilización de antiácidos contenidos o administrados con didanosina.

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

La ingestión de didanosina con alimentos reduce la cantidad absorbida en aproximadamente un 50 %.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo/lactancia: Úsese solamente si los beneficios sobrepasan el potencial daño que pueda producir sobre el feto.

Se recomienda que las mujeres bajo tratamiento no amamenten debido a las posibles reacciones adversas graves que la Didanosina pudiera producir en los lactantes.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

No se conoce antídoto para la sobredosis de didanosina y cabe esperar que las complicaciones de una sobredosis serán secundarias a la hiperuricemia o, posiblemente, a disfunción hepática

Se vigilará al paciente y se aplicará tratamiento de soporte y de sostén. No es dializable por diálisis peritoneal; aunque existe un cierto aclaramiento por hemodiálisis.

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción: La didanosina es un inhibidor de la replicación in vitro del VIH en células y líneas celulares humanas cultivadas. Una vez que la didanosina penetra en la célula, se convierte por un proceso enzimático en dideoxiadenosintrifosfato (ddATP), que es su metabolito activo. En la replicación del ácido nucleico viral, la incorporación de este 2'-3'-dideoxinucleósido impide la extensión de la cadena, inhibiendo así la replicación viral.

Además el ddATP inhibe la transcriptasa inversa del VIH al competir con el dATP para unirse al sitio activo de la enzima, impidiendo la síntesis del DNA proviral.

No se ha establecido la relación entre la sensibilidad in vitro del VIH a la didanosina y la respuesta clínica al tratamiento. De igual manera, los resultados de la sensibilidad in vitro varían mucho y no se han validado métodos para medir las respuestas virológicas.

Su efecto sola o en combinación con zidovudina, se ha evaluado en múltiples ensayos clínicos controlados y randomizados (ACTG 175, ACTG 152, DELTA, CPCRA 007)

relevantes. Estos estudios confirmaron que el tratamiento con didanosina, tanto en monoterapia como en combinación con zidovudina, reduce el riesgo de la progresión de la enfermedad y muerte por el VIH, cuando se compara con zidovudina en monoterapia en pacientes infectados por el VIH, incluyendo adultos sintomáticos y asintomáticos con recuento de CD4 de 200-500 células mm³ y niños con evidencia de inmunosupresión.

Los beneficios clínicos del tratamiento inicial con didanosina se demostraron tanto en adultos con recuento de CD4 de 200-500 células mm³ como en niños. El ensayo ACTG 175 demostró que, ocho semanas de tratamiento con zidovudina, didanosina, o didanosina y zidovudina disminuye el RNA plasmático del VIH en 0,26, 0,65 y 0,93 log₁₀ copias/mL, respectivamente.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Adultos: La didanosina se degrada rápidamente en un medio pH ácido. Por lo tanto, todas las presentaciones orales deben contener agentes amortiguadores diseñados para aumentar el pH gástrico. Tiene una biodisponibilidad 20 a 25 % mayor en la presentación de tabletas amortiguadas masticables que en solución oral. Se recomienda disminuir en un 20 % la dosis de didanosina cuando los pacientes cambian de la solución oral a la tableta. Todas las presentaciones deben administrarse por lo menos 30 minutos antes o dos horas después de una comida o en ayunas. Su administración con alimentos produce una disminución significativa de la biodisponibilidad. Esta disminución es alrededor del 50 % para las tabletas.

La recuperación urinaria de didanosina es de aproximadamente el 20 % de la dosis tras su administración oral. No hay evidencia de acumulación de didanosina tras su administración, por vía oral durante 4 semanas.

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

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

Niños: La variabilidad en la cantidad de didanosina (didanosina polvo no tamponado reconstituido con agua y antiácido) absorbida en niños es mayor que en adultos. La biodisponibilidad absoluta de didanosina administrada por vía oral fue aproximadamente del 36 % tras la primera dosis, y del 47 % en estado de equilibrio.

El nivel en LCR alcanza el 46 % del nivel plasmático simultáneo tras la administración iv de dosis de 60 ó 90 mg/m² y dosis equivalentes de 120 ó 180 mg/m² por vía oral. Se detectaron concentraciones medibles en LCR hasta 3,5 horas después de su administración.

Después del tratamiento oral, la recuperación urinaria es de aproximadamente, un 17 % de la dosis. No hay evidencia de acumulación tras la administración oral durante un período de 26 días.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Ver Posología.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 9 de enero de 2015.