

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Didanosina Aurobindo 200 mg capsula gastroresistente, rigida.

Didanosina Aurobindo 250 mg capsula gastroresistente, rigida.

Didanosina Aurobindo 400 mg capsula gastroresistente, rigida.

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna capsula gastroresistente rigida contiene 200 mg di didanosina.

Ciascuna capsula gastroresistente rigida contiene 250 mg di didanosina.

Ciascuna capsula gastroresistente rigida contiene 400 mg di didanosina.

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsula gastroresistente, rigida.

*Didanosina Aurobindo 200 mg capsula gastroresistente, rigida*

Capsule in gelatina rigide bianche/bianche di dimensione "1" con impresso "D" sul cappuccio bianco e "69" sul corpo bianco in inchiostro nero commestibile, riempite con granuli da bianchi a biancastri.

*Didanosina Aurobindo 250 mg capsula gastroresistente, rigida*

Capsule in gelatina rigide bianche/bianche di dimensione "0" con impresso "D" sul cappuccio bianco e "10" sul corpo bianco in inchiostro nero commestibile, riempite con granuli da bianchi a biancastri.

*Didanosina Aurobindo 400 mg capsula gastroresistente, rigida*

Capsule in gelatina rigide bianche/bianche di dimensione "00" con impresso "D" sul cappuccio bianco e "09" sul corpo bianco in inchiostro nero commestibile, riempite con granuli da bianchi a biancastri.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Didanosina Aurobindo 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**

Uso orale.

Dato che l'assorbimento di didanosina è ridotto in presenza degli alimenti, Didanosina Aurobindo capsule gastroresistenti deve essere somministrato a

stomaco vuoto (almeno 2 ore prima o 2 ore dopo un pasto) (vedere paragrafo 5.2).

### Posologia

Didanosina Aurobindo capsule gastroresistenti può essere somministrato sia in mono- (QD) che in doppia-somministrazione giornaliera (BID) (vedere paragrafo 5.1).

### Adulti:

La dose totale giornaliera raccomandata dipende dal peso 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 corrispondente posologico
almeno 60 kg	400 mg	1 capsula da 400 mg (1 volta al giorno) oppure 1 capsula da 200 mg (2 volte al giorno)
meno di 60 kg	250 mg	1 capsula da 250 mg (1 volta al giorno) oppure 1 capsula da 125 mg* 2 volte al giorno)

\* Le

capsule gastroresistenti di Didanosina Aurobindo da 125 mg non sono disponibili. Deve essere usata una formulazione alternativa di didanosina.

### 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 (vedere sotto).

### Popolazione pediatrica

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

**Pazienti pediatrici sotto i 6 anni:** le capsule gastroresistenti non devono essere aperte in quanto c'è il potenziale rischio di aspirazione accidentale. Perciò, questo farmaco è controindicato nei pazienti di quest'età.

**Danno renale:** sono raccomandati i seguenti aggiustamenti posologici:

Clearance della	Dose totale giornaliera
-----------------	-------------------------

Creatinina (ml/min) / Peso del paziente	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 Didanosina Aurobindo per questi dosaggi non sono disponibili. Deve essere usata una formulazione alternativa di didanosina.

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

### **Pazienti pediatrici:**

Poichè 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 danno 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.

**Compromissione epatica:** non sono richiesti aggiustamenti posologici per pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

### 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 ridurne l'assorbimento (vedere paragrafo 5.2).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità alla didanosina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

La somministrazione concomitante con stavudina, a causa del potenziale di eventi gravi o pericolosi per la vita, in particolare acidosi lattica, anomalità della funzione epatica, pancreatite e neuropatia periferica (vedere paragrafo 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 per 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.

#### **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 dovranno passare ad un regime terapeutico alternativo.

#### **Alterazioni della retina o del nervo ottico:**

I 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, si deve considerare annualmente o in caso di alterazioni della vista, un esame oftalmologico, comprendente l'acuità visiva, la visione dei colori ed un esame del fondo dell'occhio con dilatazione pupillare.

**Acidosi lattica:** con l'uso di analoghi nucleosidici sono stati segnalati 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 metabolica/lattica, epatomegalia progressiva o rapido innalzamento dei livelli di aminotransferasi, il trattamento con analoghi nucleosidici deve essere interrotto. Deve porsi attenzione nel somministrare analoghi nucleosidici a pazienti (specialmente se donne obese) con epatomegalia, epatite o altri fattori di rischio noti per patologia epatica e steatosi (inclusi alcuni farmaci 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 > 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 segnalati 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. La didanosina deve essere interrotta nei pazienti con evidenza di ipertensione epatica non-cirrotica.

### **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. Sono stati segnalati 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.

### **Lipodistrofia e anomalie metaboliche:**

La terapia antiretrovirale combinata è stata associata alla redistribuzione del grasso corporeo (lipodistrofia) in pazienti con infezione da HIV. Le conseguenze a lungo termine di questi eventi sono attualmente sconosciute. La conoscenza del meccanismo è incompleta. È stata ipotizzata una associazione tra lipomatosi viscerale e inibitori della proteasi (PIs) e lipoatrofia e inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTIs). Un rischio maggiore di lipodistrofia è stato associato alla presenza di fattori individuali, quali l'età avanzata, e fattori legati al farmaco, come la maggior durata del trattamento antiretrovirale e dei disturbi metabolici associati. L'esame clinico deve includere la valutazione dei segni fisici di redistribuzione del grasso. Occorre prendere in considerazione il dosaggio dei lipidi sierici e della glicemia a digiuno. I disordini del metabolismo lipidico devono essere trattati in maniera clinicamente appropriata (vedere paragrafo 4.8).

### **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 segnalati 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.

### **Popolazione pediatrica**

#### **Disfunzione mitocondriale:**

*In vitro* ed *in vivo*, gli analoghi nucleosidici e nucleotidici hanno dimostrato di provocare danno mitocondriale di vario grado. Sono stati segnalati casi di disfunzione mitocondriale in bambini HIV-negativi esposti *in utero* e/o dopo la nascita ad analoghi nucleosidici. I principali eventi avversi segnalati sono alterazioni ematologiche (anemia, neutropenia) e alterazioni del metabolismo (iperlattatemia, iperlipasemia). Questi eventi sono spesso transitori. Sono state segnalate alcune alterazioni neurologiche tardive (ipertonia, convulsioni, disturbi del comportamento). Attualmente non è noto se le alterazioni neurologiche sono transitorie o permanenti. Tutti pazienti pediatrici, esposti *in utero* ad analoghi nucleosidici e nucleotidici, anche pazienti pediatrici HIV-negativi, devono essere sottoposti periodicamente ad esami clinici e di

laboratorio e devono essere esaminati in maniera completa, 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.

### **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 di medici con esperienza nel trattamento di 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 segnalati 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.

Per questo, 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 (per esempio 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 segnalate pancreatite (fatale e non fatale) e neuropatia periferica (in alcuni casi grave) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Durante la sorveglianza post-marketing, in pazienti infetti dal virus HIV, trattati con agenti antiretrovirali ed idrossiurea, sono state segnalate epatotossicità ed insufficienza epatica che hanno causato morte; eventi epatici fatali sono stati

segnalati 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.

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

La somministrazione combinata di didanosina con farmaci che sono noti causare neuropatia periferica o pancreatite può aumentare il rischio di queste tossicità. I pazienti che assumono questi farmaci dovranno essere tenuti sotto stretta 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 state segnalate insufficienza epatica fatale, 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 di 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> : ↑ 17%	Questa combinazione è controindicata dato che entrambi i medicinali mostrano un rischio elevato di tossicità mitocondriale (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)

<p>Tenofovir disoproxil fumarato</p>	<p>La co-somministrazione di tenofovir disoproxil fumarato e didanosina ha determinato un aumento del 40-60% dell'esposizione sistemica della didanosina che può aumentare il rischio di reazioni avverse didanosina-correlate. Sono stati segnalati raramente casi di pancreatiti e acidosi lattiche, a volte fatali.</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 (per esempio attiva). Una diminuzione del dosaggio di 250 mg di didanosina cosomministrata in terapia con tenofovir disoproxil fumarato è stata associata ad alti tassi di fallimento</p>	<p>La co-somministrazione di didanosina e tenofovir disoproxil fumarato non è raccomandata.</p>
--------------------------------------	--	---

	virologico in alcuni test combinati per il trattamento di infezioni da HIV-1	
Zidovudina/didanosina (200 mg ogni 8 ore per 3 giorni/200 mg ogni 12 ore per 3 giorni)	Didanosina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Zidovudina: AUC: ↓ 10% C <sub>max</sub> : ↓ 16,5%	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)	Didanosina (somministrata a stomaco vuoto due ore prima di darunavir/ritonavir somministrati con cibo):  AUC: ↓ 9% C <sub>max</sub> : ↓ 16%  Darunavir (co-somministrato con una bassa dose di ritonavir):	Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio per entrambi i medicinali.

	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.
Dapsona/didanosina compresse tamponate (100 mg in singola dose/200 mg ogni 12 ore per 14 giorni)	Dapsona: 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 stato stazionario: ↑ 111% C <sub>max</sub> : non disponibile  Ganciclovir (somministrato due ore dopo ma non in concomitanza con didanosina):  AUC stat stazionario: ↓ 21%	I pazienti che assumono didanosina in combinazione con ganciclovir e valganciclovir devono essere attentamente monitorati per tossicità associate alla didanosina.
Valganciclovir		

	<p><math>C_{max}</math>: non disponibile</p> <p>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.</p>	
Rifabutina/didanosina compresse tamponate (300 o 600 mg al giorno per 12 giorni/167 o 250 mg ogni 12 ore per 12 giorni)	<p>Didanosina: AUC: ↑ 13% <math>C_{max}</math> : ↑ 17%</p>	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
Sulfametoxazolo/didanosina compresse tamponate (1000 mg in singola dose/ 200 mg in singola dose)	<p>Didanosina: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>Sulfametoxazolo: AUC: ↓ 11% <math>C_{max}</math>: ↓ 12%</p>	Non sono necessari aggiustamenti della dose per entrambi i medicinali.
Trimetoprim/didanosina compresse tamponate (200 mg in dose singola/ 200 mg in dose singola)	<p>Didanosina: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↑ 17%</p> <p>Trimetoprim: AUC: ↑ 10% <math>C_{max}</math>: ↓ 22%</p>	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)	<p>Didanosina: AUC: ↑ 14% <math>C_{max}</math>: ↑ 13%</p> <p>Ranitidina: AUC: ↓ 16% <math>C_{max}</math>: ↔</p>	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 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 e utilizzata in combinazione con metadone, i pazienti devono essere attentamente monitorati per assicurare un'adeguata risposta clinica.

Didanosina Aurobindo capsule gastroresistenti non contiene antiacidi e perciò non si attendono interazioni farmacologiche dovute all'alterazione del pH gastrico quando le capsule di Didanosina Aurobindo 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 didanosina 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 segnalata 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 sconsiglia l'allattamento 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**

##### **Adulti:**

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 ai dati di triplice terapia di seguito riportati. Negli studi di confronto tra didanosina somministrata 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 segnalata in < 1% dei pazienti in trattamento con didanosina 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 Didanosina Aurobindo (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) segnalate da uno studio clinico in aperto (studio -148) su 482 pazienti trattati con Didanosina Aurobindo compresse più stavudina e nelfinavir, e in uno studio clinico (studio -152) che ha valutato Didanosina Aurobindo 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 Didanosina Aurobindo.

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:* secchezza oculare \*, 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:* eruzione cutanea

*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:* affaticamento, 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 DidanosinaAurobindo 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) segnalati 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 segnalata 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 patogeni asintomatici o infezioni opportunistiche residuali. Sono stati segnalati 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).

Lipodistrofia e anomalie metaboliche: la terapia antiretrovirale di combinazione è associata alla ridistribuzione del grasso corporeo (lipodistrofia) nei pazienti con infezione da HIV, inclusi la perdita di grasso sottocutaneo periferico e facciale, l'aumento del grasso intra-addominale e viscerale, l'ipertrofia mammaria e l'accumulo di grasso dorsocervicale ( gobba di bufalo).

La terapia antiretrovirale di combinazione è stata associata ad anomalie metaboliche come ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, insulino resistenza, iperglicemia e iperlattatemia (vedere paragrafo 4.4).

Osteonecrosi: casi di osteonecrosi sono stati segnalati 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 segnalati con l'uso di analoghi nucleosidici (vedere paragrafo 4.4).

### **Popolazione pediatrica:**

I dati di sicurezza per i bambini sono stati generalmente simili a quelli osservati per gli adulti. Una maggiore ematotossicità è stata segnalata durante terapia combinata con zidovudina rispetto alla monoterapia con didanosina. Sono stati

segnalati casi di alterazione della retina o del nervo ottico in un limitato numero di bambini 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 consigliati, 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. (L'eliminazione frazionata della didanosina durante una seduta di emodialisi 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 farmaco terapeutica: inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa:  
Codice ATC: J05AF02

#### Meccanismo d'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.

#### *resistenza Resistenza crociata*

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 didanosina, da solo o in combinazione con zidovudina, sono stati valutati in numerosi studi clinici maggiori 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 didanosina 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 pediatrici 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 didanosina somministrate due volte al giorno. Questo studio ha dimostrato che 8 settimane di trattamento con zidovudina (200 mg) tre volte al giorno, didanosina compresse (200 mg) due volte al giorno, o didanosina 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 didanosina 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 didanosina (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 didanosina. 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 didanosina in un'unica somministrazione giornaliera.

Lo Studio- 148 (n= 756) è uno studio randomizzato, in aperto, che ha confrontato didanosina (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 didanosina, 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>Didanosina+ 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 didanosina 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 didanosina 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 48a settimana era simile per il braccio didanosina gastroresistente e per il confronto. Tra i due bracci di trattamento sono state osservate diminuzioni simili nell'HIV RNA plasmatico espresso in Log10 rispetto al basale (differenza temporale media calcolata).

Nello studio -158 (n=138) l'attività antivirale e la tollerabilità di didanosina 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 24 settimane di follow up ci sono state diminuzioni simili nel logaritmo in base 10 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 didanosina. 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 didanosina 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>Didanosina (capsule)+ stavudina+ nelfinavir n= 258</b>	<b>Zidovudina lamivudina nelfinavir n=253</b>	<b>+ +</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, log10 copie/ml</b>			
	-2,51 (n=194 <sup>a</sup> )	-2,51 (n=185 <sup>a</sup> )	
<b>CD4 variazione media dal basale, cell/mm3</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 didanosina (400 mg o 250 mg se il peso <60 kg) una volta al giorno verso didanosina (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 didanosina due volte al giorno, il passaggio ad una terapia di combinazione

simile con didanosina 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 didanosina rilasciano la didanosina nel piccolo intestino ad un pH più alto.

Rispetto alla condizione di digiuno, la somministrazione di didanosina 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 didanosina 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 didanosina 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, didanosina 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 didanosina 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 didanosina. Il tasso di assorbimento di didanosina 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 didanosina capsule gastroresistenti e 0,67 ore per didanosina 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, 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.

#### Compromissione 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 Cmax 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 Cmax 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).

#### Danno renale

Nei soggetti con grave insufficienza renale sottoposti a dialisi, l'emivita della didanosina dopo somministrazione orale è aumentata 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. Pertanto in questi pazienti si consiglia una riduzione del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

#### **Popolazione pediatrica**

Non ci sono dati farmacocinetici specifici per i pazienti pediatrici trattati con didanosina 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).

#### Studi di 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.

#### Carcinogenesi

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

Sodio amido glicolato (Tipo A)

Sodio carbossimetilcellulosa

Sodio laurilsolfato

Ipromellosa

Talco

Dispersione 30% del copolimero dell'acido metacrilico etilacrilato (1:1) (es. polisorbato 80)

Dietil ftalato

Carmellosa sodica

Silice colloidale anidra

*Involucro della capsula:*

Titanio diossido (E171).

Sodio laurilsolfato

Gelatina

Silice colloidale anidra

*Stampa sull'involucro della capsula (inchiostro commestibile):*

Gomma lacca

Glicole propilenico

Ferro ossido nero (E172)

Potassio idrossido

## **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 30 °C.

Blister: conservare nella confezione originale.

Flaconi: conservare nel contenitore originale.

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

Confezione blister in poliammide/alluminio/PCV/carta/poliestere/alluminio o  
flacone in HDPE con chiusura in polipropilene.

### **Confezioni:**

Confezione in blister: 30 e 60 capsule.

Confezione in flacone: 30 e 500 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni per lo smaltimento e la manipolazione**

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**

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.

Via San Giuseppe, 102

21047 - Saronno (Varese)

## **8. NUMERO(I) DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

043110016 - "200 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 30 Capsule In Blister  
Pa/Al/Pvc/Carta/Pe/Al

043110028 - "200 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 60 Capsule In Blister  
Pa/Al/Pvc/Carta/Pe/Al

043110030 - "200 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 30 Capsule In  
Contenitore Hdpe

043110042 - "200 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 500 Capsule In  
Contenitore Hdpe

043110055 - "250 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 30 Capsule In Blister  
Pa/Al/Pvc/Carta/Pe/Al

043110067 - "250 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 60 Capsule In Blister  
Pa/Al/Pvc/Carta/Pe/Al

043110079 - "250 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 30 Capsule In  
Contenitore Hdpe

043110081 - "250 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 500 Capsule In  
Contenitore Hdpe

043110093 - "400 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 30 Capsule In Blister  
Pa/Al/Pvc/Carta/Pe/Al

043110105 - "400 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 60 Capsule In Blister  
Pa/Al/Pvc/Carta/Pe/Al

043110117 - "400 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 30 Capsule In  
Contenitore Hdpe

043110129 - "400 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 500 Capsule In  
Contenitore Hdpe

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

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