## Videx 400 mg-magensaftresistente Hartkapseln

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede magensaftresistente Hartkapsel enthält: 400 mg Didanosin.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

Magensaftresistente Hartkapsel
Videx 200 mg-magensaftresistente Hartkapseln sind opak weiß und weisen eine Prägung in grüner Farbe von "6672" auf der einen Hälfte und "BMS 200 mg" auf der anderen Hälfte auf.
Videx 250 mg-magensaftresistente Hartkapseln sind opak weiß und weisen eine Prägung in blauer Farbe von "6673" auf der einen Hälfte und "BMS 250 mg" auf der anderen Hälfte auf.
Videx 400 mg-magensaftresistente Hartkapseln sind opak weiß und weisen eine Prägung in roter Farbe von "6674" auf der einen Hälfte und "BMS 400 mg" auf der anderen Hälfte auf.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Videx ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten indiziert, wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Da die Didanosin-Resorption bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme vermindert wird, müssen Videx Hartkapseln auf nüchternen Magen (mindestens 2 Stunden vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit) eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

***Dosierung***

Videx magensaftresistente Hartkapseln werden nach einem einmal täglichen oder zweimal täglichen Dosierungsschema eingenommen (siehe Abschnitt 5.1).
Die empfohlene Tages-Gesamtdosis hängt vom Körpergewicht (in kg) des Patienten ab:

– für Patienten, die mindestens 60 kg wiegen: 400 mg täglich
– für Patienten, die weniger als 60 kg wiegen: 250 mg täglich

***Die folgende Tabelle zeigt das Dosierungsschema für alle Stärken von Videx magensaftresistenten Hartkapseln:***

| ***Körpergewicht des Patienten*** | ***Tages-Gesamtdosis*** | ***Dosierung*** |
|---|---|---|
| mindestens 60 kg | 400 mg | 1 Kapsel Videx 400 mg einmal täglich oder |
| | | 1 Kapsel Videx 200 mg zweimal täglich |
| weniger als 60 kg | 250 mg | 1 Kapsel Videx 250 mg einmal täglich oder |
| | | 1 Kapsel Videx 125 mg zweimal täglich |

***Besondere Patientenpopulationen***

***Ältere Patienten:*** Da bei älteren Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine verminderte Nierenfunktion besteht, sollte die Dosierung mit Sorgfalt gewählt werden. Zusätzlich sollte die Nierenfunktion überwacht und die Dosierung entsprechend angepasst werden (siehe unten).

***Eingeschränkte Nierenfunktion:***

Folgende Dosisanpassungen werden empfohlen:

| ***Kreatinin-Clearance (ml/min)/ Körpergewicht des Patienten*** | ***Tages-Gesamtdosis*** | |
|---|---|---|
| | ***mindestens 60 kg (Dosis, mg)*** | ***weniger als 60 kg (Dosis, mg)*** |
| mindestens 60 | 400 mg | 250 mg |
| 30 – 59 | 200 mg | 150 mg * |
| 10 – 29 | 150 mg * | 100 mg * |
| weniger als 10 | 100 mg * | 75 mg * |

* Diese Stärken von Videx magensaftresistenten Hartkapseln sind nicht verfügbar.

Bei dialysepflichtigen Patienten soll die Einnahme vorzugsweise nach der Dialyse erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Es ist aber nicht notwendig, nach der Hämodialyse eine zusätzliche Dosis zu verabreichen.

***Kinder und Jugendliche:*** Da die Ausscheidung über dem Urin auch bei Kindern und Jugendlichen einen wesentlicher Eliminierungsweg für Didanosin darstellt, kann die Clearance von Didanosin bei Kindern und Jugendlichen mit eingeschränkter Nierenfunktion verändert sein. Obwohl die derzeit verfügbaren Daten nicht ausreichen, um eine spezifische Dosisanpassung von Videx bei dieser Patientenpopulation zu empfehlen, muss eine Dosisreduzierung und/oder eine Verlängerung des Dosierungsintervalls in Erwägung gezogen werden.

***Eingeschränkte Leberfunktion:*** Für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

***Kinder und Jugendliche***

***Kinder und Jugendliche über 6 Jahre:*** Spezifische Studien zur Anwendung von Videx magensaftresistenten Hartkapseln bei Kindern und Jugendlichen wurden nicht durchgeführt. Die empfohlene Tagesdosis (in Abhängigkeit von der Körperoberfläche) beträgt 240 mg/m2.

***Kinder unter 6 Jahre:*** Die magensaftresistenten Hartkapseln dürfen nicht geöffnet werden, da das Risiko einer versehentlichen Aspiration besteht. Deshalb ist das Arzneimittel in dieser Altersgruppe kontraindiziert.
***Art der Anwendung:***
Um die Resorption zu optimieren, sollten die Hartkapseln ungeöffnet mit mindestens 100 ml Wasser eingenommen werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, die Kapseln zur Erleichterung der Einnahme nicht zu öffnen, weil dadurch die Resorption vermindert werden könnte (siehe Abschnitt 5.2).

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Kinder unter 6 Jahre (Risiko einer versehentlichen Aspiration).
Gleichzeitige Anwendung mit Stavudin, aufgrund der Möglichkeit für schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Ereignisse, insbesondere Laktatazidose, Leberfunktionsstörungen, Pankreatitis und periphäre Neuropathie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretroviralen Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.
***Pankreatitis*** ist bekanntlich eine schwere Komplikation bei HIV-infizierten Patienten. Sie trat auch im Rahmen der Behandlung mit Didanosin auf und führte in einigen Fällen zum Tod. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Anamnese sollte Didanosin daher nur mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden. Eine positive Korrelation zwischen dem Auftreten einer Pankreatitis und der täglich verabreichten Dosis von Didanosin wurde festgestellt.
Wann immer möglich, sollte Didanosin bei Auftreten klinischer Symptome abgesetzt werden, bis eine Pankreatitis durch entsprechende Laboruntersuchungen bzw. bildgebende Untersuchungsverfahren ausgeschlossen ist. Auch sollte in Fällen, in denen die Behandlung mit anderen pankreastoxischen Arzneimitteln erforderlich ist (z.B. Pentamidin), die Therapie mit Didanosin wenn möglich unterbrochen werden. Falls eine gleichzeitige Behandlung unumgänglich ist, sollte der Patient sorgfältig überwacht werden. Eine Unterbrechung der Behandlung sollte erwogen werden, wenn biochemische Marker, die auf eine Pankreatitis hinweisen, signifikant erhöht sind; auch dann, wenn keine Symptome vorliegen. Deutlich erhöhte Triglyceride können auch zu einer Pankreatitis führen und erfordern eine sorgfältige Überwachung.
***Lactatazidose:***
Im Zusammenhang mit der Anwendung von Didanosin wurde über das Auftreten von Lactatazidose berichtet, die üblicherweise mit Hepatomegalie und Hepatosteatose assoziiert war. Erste Anzeichen (symptomatische Hyperlaktatämie) beinhalten benigne Verdauungsbeschwerden (Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen), unspezifisches Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, respiratorische Symptome (schnelles und/oder tiefes Atmen) oder neurologische Symptome (einschließlich motorischer Schwäche). Die Lactatazidose weist eine hohe Mortalität auf und kann mit Pankreatitis, Leber- oder Nierenversagen assoziiert sein. Lactatazidose trat im Allgemeinen nach wenigen bis mehreren Monaten Behandlung auf.
Die Behandlung mit Didanosin sollte im Rahmen einer symptomatischen Hyperlaktatämie und metabolischer/Laktatazidose, progressiver Hepatomegalie, oder rasch ansteigenden Aminotransferase-Spiegeln abgebrochen werden. Vorsicht ist geboten bei Verabreichung von Didanosin an jegliche Patienten (besonders übergewichtige Frauen) mit Hepatomegalie, Hepatitis oder anderen bekannten Risikofaktoren für Lebererkrankungen und Hepatosteatose (einschließlich bestimmter Arzneimittel und Alkohol). Patienten, die gleichzeitig mit Hepatitis C infiziert sind und mit alpha-Interferon und Ribavirin behandelt werden, stellen ein besonderes Risiko dar.
Risikopatienten sollten eng überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.6).
***Lebererkrankungen:*** Leberversagen unbekannter Ätiologie trat bei Patienten unter Didanosin selten auf. Die Patienten sollen daher auf Erhöhungen der Leberenzymwerte untersucht werden und Didanosin sollte abgesetzt werden, wenn diese über das 5-fache des oberen Normwerts ansteigen. Die Wiederaufnahme der Behandlung sollte nur dann erwogen werden, wenn der mögliche Nutzen eindeutig größer ist als das mögliche Risiko.
Sicherheit und Wirksamkeit von Didanosin wurde bei Patienten mit bestehender relevanter Lebererkrankung nicht geprüft. Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere und möglicherweise letale Nebenwirkungen der Leber. Im Falle einer antiviralen Begleittherapie der Hepatitis B und C wird auf die Fachinformation dieser Arzneimittel verwiesen.
Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen, einschließlich chronisch aktiver Hepatitis, zeigen bei einer antiretroviralen Kombinationstherapie mit größerer Häufigkeit Veränderungen der Leberwerte und müssen nach den üblichen Richtlinien überwacht werden. Bei Hinweisen auf eine Verschlechterung der Lebererkrankung bei solchen Patienten muss eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Therapie erwogen werden.
***Nicht-zirrhotischer Pfortaderhochdruck:*** Nach der Markteinführung wurden Fälle von nicht-zirrhotischem Pfortaderhochdruck berichtet, einschließlich solcher, die eine Lebertransplantation zur Folge hatten oder

tödlich verliefen. Fälle von nicht-zirrhotischem Pfortaderhochdruck, die mit Didanosin in Verbindung gebracht wurden, wurden anhand einer Leberbiopsie bei Patienten bestätigt, bei denen kein Hinweis auf eine virale Hepatitis bestand. Der Beginn von Krankheitszeichen und Symptomen reichte von Monaten bis zu Jahren nach Beginn der Didanosintherapie. Übliche Anzeichen bei der Vorstellung beinhalteten erhöhte Leberenzymwerte, Ösophagusvarizen, Hämatemesis, Aszites und Splenomegalie.
Patienten, die Didanosin erhalten, sollten während der medizinischen Routineuntersuchungen auf frühe Anzeichen von Pfortaderhochdruck überwacht werden (z.B. Thrombozytopenie und Splenomegalie). Geeignete Labortests einschließlich Leberenzymwerte, Serumbilirubin, Albumin, Blutstatus, Blutgerinnungszeit (International Normalized Ratio, INR) und Ultraschall sollten in Erwägung gezogen werden. Didanosin sollte bei Patienten mit nachgewiesenem nicht-zirrhotischem Pfortaderhochdruck abgesetzt werden.
***Periphere Neuropathie:*** Patienten, die Didanosin erhalten, können eine periphere Neuropathie entwickeln, welche üblicherweise durch bilaterales, symmetrisches, distales Taubheitsgefühl, Kribbeln und Schmerzen in den Füßen und weniger häufig in den Händen charakterisiert ist. Wenn Symptome einer peripheren Neuropathie auftreten, sollte der Patient auf ein alternatives Behandlungsschema umgestellt werden.
***Veränderungen der Netzhaut oder des Sehnervs:*** Bei Patienten, die Didanosin erhalten, wurden in seltenen Fällen, insbesondere bei Dosierungen, die höher waren als die derzeit empfohlenen, Läsionen der Netzhaut oder des Sehnervs beobachtet. Bei Patienten, die mit Didanosin behandelt werden, sollte jährlich und beim Auftreten von Sehstörungen eine ophthalmologische Untersuchung einschließlich Sehschärfenbestimmung, Farbsehen und einer Untersuchung des Augenhintergrundes mit erweiterten Pupillen in Erwägung gezogen werden.
***Immun-Reaktivierungs-Syndrom:***
Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) kann sich eine entzündliche Reaktion gegen asymptomatische oder residuale opportunistische Pathogene entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der CART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und Pneumocystis jiroveci (früher bekannt als Pneumocystis carinii)-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig, ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z.B. Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.
***Lipoatrophie:***
Es wurde gezeigt, dass Didanosin aufgrund von mitochondrialer Toxizität einen Verlust von subkutanem Fettgewebe verursacht, der sich insbesondere im Gesicht, an den Extremitäten und am Gesäß zeigt.
***Gewicht und metabolische Parameter:***
Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und
Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapierichtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.
***Osteonekrose***
Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.
***Opportunistische Infektionen:***
Patienten, die Didanosin oder eine andere antiretrovirale Therapie erhalten, können auch weiterhin opportunistische Infektionen oder andere Komplikationen der HIV-Infektion oder der Therapie entwickeln. Daher sollten diese Patienten unter sorgfältiger klinischer Beobachtung durch Ärzte bleiben, die in der Behandlung von Patienten mit HIV-assoziierten Erkrankungen erfahren sind.
***Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln:***
***Tenofovir:*** Die gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxilfumarat und Didanosin führt zu einem Anstieg der systemischen Exposition von Didanosin um 40 – 60%, wodurch das Risiko für Didanosin-bedingte Nebenwirkungen erhöht sein könnte (siehe Abschnitt 4.5). Seltene Fälle von Pankreatitis und Lactatazidose, mitunter tödlich, wurden berichtet.
Um eine zu hohe Exposition von Didanosin im Falle einer gleichzeitigen Anwendung von Tenofovirdisoproxilfumarat zu verhindern, wurde eine reduzierte Dosis von Didanosin (250 mg) getestet. Dies wurde allerdings mit Berichten über eine hohe Rate an frühem virologischen Versagen und Resistenzenbildung innerhalb mehrerer getesteter Kombinationen assoziiert. Die gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxilfumarat

und Didanosin ist daher nicht zu empfehlen, insbesondere bei Patienten mit einer hohen Viruslast und einer niedrigen CD4-Zellzahl. Die gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxilfumarat und Didanosin bei einer täglichen Dosis von 400 mg wurde mit einer signifikanten Verringerung der CD4-Zellzahl in Zusammenhang gebracht, möglicherweise durch intrazelluläre Wechselwirkungen, die zu einem Anstieg von phosphoryliertem (d.h. aktivem) Didanosin führen. Falls diese Kombination als unbedingt notwendig betrachtet wird, sollten die Patienten sorgfältig auf Wirksamkeit und Didanosin-bedingte Nebenwirkungen beobachtet werden.

***Ganciclovir und Valganciclovir:*** Die gleichzeitige Anwendung von Didanosin mit Ganciclovir oder Valganciclovir kann zu einer Didanosin-assoziierten Toxizität führen. Patienten sollten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

***Nicht empfohlene Kombinationen:*** Bei HIV-infizierten Patienten, die Didanosin gemeinsam mit Hydroxyurea und Stavudin erhielten, wurde Pankreatitis (mit nicht tödlichem und tödlichem Ausgang) sowie periphere Neuropathie (in manchen Fällen mit schwerem Verlauf) beobachtet. Hepatotoxizität und Leberversagen mit tödlichem Verlauf wurden bei HIV-infizierten Patienten, welche mit antiretroviralen Substanzen und Hydroxyurea behandelt wurden, nach Markteinführung beobachtet; tödlich verlaufende Leberfunktionsstörungen kamen am häufigsten bei Patienten bei gleichzeitiger Behandlung mit Stavudin, Hydroxyurea und Didanosin vor. Daher muss diese Kombination vermieden werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Didanosin wird aufgrund des erhöhten Risikos von Nebenwirkungen, insbesondere mitochondrialer Toxizität (siehe Abschnitt 4.5), nicht empfohlen.

***Allopurinol:*** Die gleichzeitige Anwendung von Didanosin und Allopurinol führt zu einem Anstieg der systemischen Exposition von Didanosin, was zu einer Didanosin-assoziierten Toxizität führen kann. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Allopurinol und Didanosin nicht empfohlen. Bei Patienten, die mit Didanosin behandelt werden und eine Anwendung von Allopurinol benötigen, sollte zu einer alternativen Therapie gewechselt werden (siehe Abschnitt 4.5).

***3-fach Therapie mit Nukleosiden:***

Es gibt Berichte über eine hohe Rate an frühem virologischen Versagen und Resistenzenbildung wenn Didanosin mit Tenofovirdisoproxilfumarat und Lamivudin bei einmal täglicher Verabreichung kombiniert wurden.

***Patienten, die eine natriumarme Diät einhalten müssen:***

Jede Videx 200 mg magensaftresistente Hartkapsel enthält 0,85 mg Natrium.
Jede Videx 250 mg magensaftresistente Hartkapsel enthält 1,0 mg Natrium.
Jede Videx 400 mg magensaftresistente Hartkapsel enthält 1,7 mg Natrium.

***Kinder und Jugendliche***

***Fehlfunktion der Mitochondrien:*** Für Nukleosid- und Nukleotidanaloga wurde in vitro und in vivo nachgewiesen, dass sie mitochondriale Schädigungen unterschiedlichen Ausmaßes verursachen. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die in utero und/oder postnatal gegenüber Nukleosidanaloga exponiert waren. Die hauptsächlich berichteten unerwünschten Ereignisse waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlactatämie, Hyperlipasämie). Diese Ereignisse sind meistens vorübergehend. Über einige spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) wurde berichtet. Ob diese neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt.

Jeder pädiatrische Patient, der in utero gegenüber Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga exponiert war - auch HIV-negative pädiatrische Patienten, soll klinisch und anhand von Laborparametern nachuntersucht und im Falle von relevanten Anzeichen oder Symptomen vollständig auf mögliche mitochondriale Funktionsstörungen hin untersucht werden.

Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung von Didanosin mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine periphere Neuropathie oder Pankreatitis verursachen können, kann das Risiko für derartige Toxizitäten erhöhen. Patienten, die solche Arzneimittel einnehmen, müssen sorgfältig überwacht werden.

***Nicht empfohlen zur gleichzeitigen Anwendung***

***Ribavirin:*** Auf der Grundlage von in-vitro-Daten erhöht Ribavirin die intrazellulären Triphosphatspiegel von Didanosin. Tödliches Leberversagen, wie auch periphere Neuropathie, Pankreatitis und symptomatische Hyperlaktatämie/Laktatazidose wurden bei Patienten berichtet, die Didanosin und Ribavirin in Kombination mit oder ohne Stavudin erhielten. Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

***Tenofovir:*** Die gleichzeitige Anwendung von Didanosin und Tenofovirdisoproxilfumarat wird nicht empfohlen (siehe Tabelle 1 und Abschnitt 4.4).

***Allopurinol:*** Die gleichzeitige Anwendung von Allopurinol (ein Xanthin-Oxidase-Inhibitor) mit Didanosin wird nicht empfohlen. Patienten, die mit Didanosin behandelt werden und die Allopurinol anwenden müssen, sollten auf ein anderes Behandlungsregime umgestellt werden (siehe Tabelle 1 und Abschnitt 4.4). Das Enzym Xanthin-Oxidase ist an der Metabolisierung von Didanosin beteiligt. Andere Inhibitoren der Xanthin-Oxidase

können bei gleichzeitiger Anwendung die Didanosin-Exposition steigern und somit das Potenzial für Didanosin-assoziierte Nebenwirkungen erhöhen. Die Patienten sollten im Hinblick auf Didanosin- assoziierte Nebenwirkungen engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

***Andere Wecheslwirkungen***

Wechselwirkungen von Didanosin mit antiretroviralen Wirkstoffen oder anderen nicht-antiretroviralen Arzneimitteln sind nachstehed in Tabelle 1 aufgeführt (eine Erhöhung wird mit dem Zeichen "↑" dargestellt, eine Verringerung mit "↓", keine Veränderung mit "↔"). Soweit nicht anders angegeben, wurden Studien bei HIV-infizierten Patienten durchgeführt.

***Tabelle 1: Wechselwirkungen von Didanosin mit anderen Arzneimitteln***

| ***Arzneimittel nach Therapiegebiet (Dosierung in mg)*** | ***Auswirkungen auf Wirkstoffspiegel Mittlere prozentuale Veränderung von AUC, $C_{max}$*** | ***Empfehlungen bzgl. der gleichzeitigen Anwendung von Didanosine*** |
|---|---|---|
| ***Antiinfektiva*** | | |
| ***Antiretrovirale Arzneimittel*** | | |
| ***Nicht-nukleosid-/-nukleotidanaloge Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)*** | | |
| Etravirin/Didanosin gepufferte Tablette (200 mg zweimal täglich/ 400 mg Einzeldosis) | Didanosin:<br>AUC: ↔<br>$C_{max}$: ↔<br>Etravirin:<br>AUC: ↔<br>$C_{max}$: ↔ | Eine Dosisanpassung ist für keines der beiden Arzneimittel erforderlich. |
| ***Nukleosid-/Nukleotidanaloge Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)*** | | |
| Stavudin/Didanosin gepufferte Tablette (40 mg alle 12 Stunden für 4 Tage/100 mg alle 12 Stunden für 4 Tage) | Didanosin:<br>AUC: ↔<br>$C_{max}$: ↔<br>Stavudin:<br>AUC: ↔<br>$C_{max}$: ↑ 17% | Diese Kombination ist kontraindiziert, da beide ein hohes Risiko für mitochondriale Toxizität zeigen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). |
| Tenofovirdisoproxilfumarat | Die gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxilfumarat mit Didanosin führt zu einer 40 – 60%igen Erhöhung der systemischen Didanosin-Exposition, wodurch das Risiko Didanosin-assoziierter Nebenwirkungen steigen könnte.<br>In seltenen Fällen wurden Pankreatitis und Laktatazidose, auch mit tödlichem Verlauf, berichtet.<br>Die gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxilfumarat bei einer Dosis von 400 mg täglich wurde mit einer signifikanten Verringerung der CD4-Zellzahl in Verbindung gebracht, möglicherweise aufgrund einer intrazellulären Wechselwirkung, bei der das phosphorylierte (d.h. das aktive) Didanosin ansteigt.<br>Eine verringerte Dosierung mit 250 mg Didanosin, die zusammen mit einer Tenofovirdisoproxilfumarat-Behandlung angewendet wurde, wurde innerhalb mehrerer untersuchter Kombinationen zur Behandlung der HIV-Infektion mit Berichten über hohe virologische Versagensraten in Verbindung gebracht. | Die gleichzeitige Anwendung von Didanosin und Tenofovirdisoproxilfumarat wird nicht empfohlen. |
| Zidovudin/Didanosin (200 mg alle 8 Stunden für 3 Tage/200 mg alle 12 Stunden für 3 Tage) | Didanosin:<br>AUC: ↔<br>$C_{max}$: ↔<br>Zidovudin:<br>AUC: ↓ 10%<br>$C_{max}$: ↓ 16,5% | Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich. |
| ***Proteaseinhibitoren*** | | |
| Darunavir/ Ritonavir/Didanosin magensaftresistente Hartkapseln | Didanosin (auf nüchternen Magen eingenommen, zwei Stunden vor Darunavir/ | Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel |

| | | |
|---|---|---|
| (600 mg zusammen mit niedrigdosiertem Ritonavir zweimal täglich/ 400 mg einmal täglich) | Ritonavir, die zu einer Mahlzeit eingenommen wurden:<br>AUC: ↓ 9%<br>$C_{max}$: ↓ 16%<br>Darunavir (zusammen mit niedrigdosiertem Ritonavir eingenommen):<br>AUC: ↔<br>$C_{max}$: ↔ | erforderlich. |
| Indinavir/Didanosin magensaftresistente Hartkapseln (800 mg Einzeldosis/400 mg Einzeldosis) | Indinavir:<br>AUC: ↔<br>$C_{max}$: ↔ | Eine Dosisanpassung ist für keines der beiden Arzneimittel erforderlich. |
| ***Antibiotika*** | | |
| Ciprofloxacin/Didanosin magensaftresistente Hartkapseln (750 mg Einzeldosis/400 mg Einzeldosis) | Ciprofloxacin:<br>AUC: ↔<br>$C_{max}$: ↔ | Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich. |
| Dapson/Didanosin gepufferte Tablette (100 mg Einzeldosis/200 mg alle 12 Stunden für 14 Tage) | Dapson:<br>AUC: ↔<br>$C_{max}$: ↔ | Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich. |
| Ganciclovir/Didanosin gepufferte Tablette (1000 mg alle 8 Stunden/ 200 mg alle 12 Stunden)<br><br>Valganciclovir | Didanosin (Ganciclovir zur gleichen Zeit oder 2 Stunden danach eingenommen):<br>$AUC_{steady\text{-}state:}$ ↑ 111%<br>$C_{max}$: nicht verfügbar<br>Ganciclovir (2 Stunden nach, aber nicht zur gleichen Zeit mit Didanosin eingenommen):<br>$AUC_{steady\text{-}state:}$ ↓ 21%<br>$C_{max}$: nicht verfügbar<br>Auch wenn die Größenordnung des Anstiegs der Didanosin-Exposition bei gleichzeitiger Anwendung mit Valganciclovir nicht ermittelt wurde, wäre ein solcher Anstieg der Didanosin-Exposition bei gleichzeitiger Anwendung dieser Wirkstoffe zu erwarten. | Patienten, die Didanosin in Kombination mit Ganciclovir und Valganciclovir anwenden, müssen engmaschig hinsichtlich Didanosin-assoziierter Toxizitäten überwacht werden. |
| Rifabutin/Didanosin gepufferte Tablette (300 oder 600 mg pro Tag für 12 Tage/167 oder 250 mg alle 12 Stunden für 12 Tage) | Didanosin:<br>AUC: ↑ 13%<br>$C_{max}$: ↑ 17% | Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich. |
| Sulfamethoxazol/Didanosin gepufferte Tablette (1000 mg Einzeldosis/200 mg Einzeldosis) | Didanosin:<br>AUC: ↔<br>$C_{max}$: ↔<br>Sulfamethoxazol:<br>AUC: ↓ 11%<br>$C_{max}$: ↓ 12% | Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich. |
| Trimethoprim/Didanosin gepufferte Tablette (200 mg Einzeldosis/ 200 mg Einzeldosis) | Didanosin:<br>AUC: ↔<br>$C_{max}$: ↑ 17%<br>Trimethoprim:<br>AUC: ↑ 10%<br>$C_{max}$: ↓ 22% | Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich. |
| ***Säurehemmende Wirkstoffe*** | | |
| ***H2-Rezeptor-Antagonisten*** | | |
| Ranitidin/Didanosin gepufferte Tablette (150 mg Einzeldosis, 2 Stunden vor Didanosin/375 mg Einzeldosis) | Didanosin:<br>AUC: ↑ 14%<br>$C_{max}$: ↑ 13%<br>Ranitidin:<br>AUC: ↓ 16%<br>$C_{max}$: ↔ | Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich. |
| ***Antiemetika*** | | |

| | | |
|---|---|---|
| Metoclopramid/Didanosine gepufferte Tablette (10 mg Einzeldosis/ 300 mg Einzeldosis) | Didanosin:<br>AUC: ↔<br>$C_{max}$: ↑ 13% | Eine Dosisanpassung ist für keines der beiden Arzneimittel erforderlich. |
| ***Mittel gegen Gicht*** | | |
| Allopurinol/Didanosin gepufferte Tablette (gesunde Probanden, 300 mg einmal täglich für 7 Tage/ 400 mg Einzeldosis am Tag 1 und Tag 8) | Didanosin:<br>AUC: ↑ 105%<br>$C_{max}$: ↑ 71% | Die gleichzeitige Anwendung von Didanosin und Allopurinol wird nicht empfohlen. Patienten, die mit Didanosin behandelt werden und die Allopurinol anwenden müssen, sollten auf ein anderes Behandlungsregime umgestellt werden und engmaschig hinsichtlich der bei Didanosin auftretenden Nebenwirkungen überwacht werden. |
| ***Opioide*** | | |
| Loperamid/Didanosin gepufferte Tablette (4 mg alle 6 Stunden für 1 Tag/300 mg Einzeldosis) | Didanosin:<br>AUC: ↔<br>$C_{max}$: ↓ 23% | Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich. |
| Methadon/Didanosin gepufferte Tablette (Langzeit-Erhaltungsdosis/200 mg Einzeldosis) magensaftresistente Hartkapseln (Langzeit Erhaltungsdosis/400 mg Einzeldosis) | Didanosin:<br>AUC: ↓ 57%<br>$C_{max}$: ↓ 66%<br>AUC: ↓ 29%<br>$C_{max}$: ↓ 41% | Wenn Didanosin zusammen mit Methadon angewendet wird, müssen die Patienten hinsichtlich eines adäquaten klinischen Ansprechens engmaschig überwacht werden. |

Im Gegensatz zu Videx Tabletten zum Kauen oder zur Bereitung einer oralen Suspension, enthalten Videx Hartkapseln kein Antacidum. Daher sind keine Interaktionen durch einen veränderten pH-Wert im Magen zu erwarten, wenn Videx Hartkapseln mit anderen Arzneimitteln verabreicht werden, deren Resorption durch das saure Milieu des Magens beeinflusst wird. Spezielle Interaktionsstudien mit Ciprofloxacin, Indinavir, Ketoconazol, Itraconazol und Fluconazol ergaben keine Hinweise auf eine klinisch signifikante Interaktion (Tabelle 1).

Die Einnahme von Videx mit einer Mahlzeit verändert die Pharmakokinetik von Didanosin (siehe Abschnitt 5.2).

***Kinder und Jugendliche***

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

***Schwangerschaft***

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Didanosin bei Schwangeren vor. Es ist nicht bekannt, ob Didanosin fruchtschädigend wirkt oder die Fortpflanzungsfähigkeit negativ beeinflusst. Bei Schwangeren, die eine Kombination aus Didanosin und Stavudin mit oder ohne zusätzliche anti-retrovirale Behandlung erhielten, wurde über Fälle von Lactazidose (siehe Abschnitt 4.4) mit manchmal tödlichem Ausgang berichtet. Daher sollte die Anwendung von Didanosin in der Schwangerschaft nur bei eindeutiger Indikationsstellung erfolgen und nur wenn der potentielle Nutzen größer ist als die möglichen Risiken.

Teratogenitätsuntersuchungen an Ratten und Kaninchen ergaben keinen Hinweis auf eine embryotoxische, fetotoxische oder teratogene Wirkung. Eine Studie an Ratten zeigte, dass Didanosin und/oder seine Metaboliten plazentagängig sind.

***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Didanosin in die Muttermilch übergeht. Während der Einnahme von Didanosin soll deshalb nicht gestillt werden, da schwere Nebenwirkungen bei den gestillten Säuglingen nicht auszuschließen sind.

Bei Ratten, die mit Dosen von 1000 mg/kg/Tag während der mittleren und späten Stillperiode behandelt wurden, zeigte Didanosin eine leicht toxische Wirkung auf die Muttertiere und Jungtiere (verminderte Nahrungsaufnahme und Körpergewichtszunahme); wobei aber die körperliche und funktionelle Entwicklung der Nachkommenschaft nicht beeinträchtigt war. Eine weitere Studie belegte, dass nach oraler Einnahme Didanosin und/oder seine Metaboliten mit der Milch von laktierenden Ratten ausgeschieden wurde.

***Fertilität***

Bei Ratten wurde die Fortpflanzungsfähigkeit von männlichen oder weiblichen Elterntieren nach einer Behandlung mit Didanosindosen von bis zu 1000 mg/kg/Tag vor und während der Paarungszeit, der Trächtigkeit und der Stillzeit nicht beeinträchtigt. Während einer peri- und postnatalen Fortpflanzungsstudie bei Ratten wurden durch Didanosin keine toxischen Wirkungen induziert.

### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurde kein Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

### 4.8 Nebenwirkungen

Die meisten der beobachteten schweren unerwünschten Wirkungen spiegeln im Allgemeinen den bekannten klinischen Verlauf einer HIV-Infektion wider.

In früher erfassten Daten unter Monotherapieschema wurden keine anderen Sicherheitsbedenken gesehen als bei Daten unter Dreifachkombinationsschema, wie unten angeführt.

In Vergleichsstudien zwischen Videx einmal täglich und zweimal täglich (Tabletten) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei der Inzidenz von Pankreatitis und peripheren Neuropathien.

Pankreatitis, die in manchen Fällen tödlich verlaufen kann, trat bei weniger als 1% der Patienten auf, die Videx magensaftresistente Hartkapseln eingenommen haben; bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Pankreatitis in der Anamnese kann ein erhöhtes Risiko bestehen, eine Pankreatitis zu entwickeln (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Periphere neurologische Symptome (8%) wurden mit Videx in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.4).

In einer offenen klinischen Studie (Studie -148), in der 482 Patienten mit Videx-Tabletten plus Stavudin und Nelfinavir behandelt wurden, und in einer klinischen Studie (Studie -152) in der Videx magensaftresistente Hartkapseln als Teil eines Dreifachtherapieschemas an 255 behandlungsnaiven HIV-infizierten Erwachsenen untersucht wurden, wurden die unten gelisteten Nebenwirkungen von mittlerem oder höherem Schweregrad, mit einem zumindest möglichen Zusammenhang mit dem Behandlungsregime (basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes), berichtet. Außerdem sind Nebenwirkungen aufgeführt, die nach Markteinführung mit Videx-enthaltenden antiretroviralen HIV-Behandlungsregimes in Verbindung gebracht wurden.

Die Häufigkeiten der nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen sind gemäß folgender Konvention definiert: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); selten (≥1/10.000, <1/1.000); sehr selten (< 1/10.000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

| | |
|---|---|
| ***Infektionen und parasitäre Erkrankungen:*** | gelegentlich: Speicheldrüsenentzündung* |
| ***Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:*** | gelegentlich: Anämie*, Leukopenie*, Thrombozytopenie* |
| ***Erkrankungen des Immunsystems:*** | gelegentlich: anaphylaktische Reaktion** |
| ***Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:*** | häufig: Anorexie* |
| | gelegentlich: Laktatazidose*, Diabetes mellitus*, Hypoglykämie**, Hyperglykämie* |
| ***Erkrankungen des Nervensystems:*** | häufig: periphere neurologische Symptome (einschließlich Neuropathie), Kopfschmerzen |
| ***Augenerkrankungen:*** | gelegentlich: trockene Augen*, Depigmentierung der Retina**, Optikusneuritis ** |
| ***Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:*** | sehr häufig: Diarrhoe |
| | häufig: Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Flatulenz*, trockener Mund* |
| | selten: Vergrößerung der Parotis* |
| ***Leber- und Gallenerkrankungen:*** | häufig: Hepatitis* |
| | gelegentlich: Hepatosteatose*, Leberversagen** |
| | selten: nicht-zirrhotischer Pfortaderhochdruck* (siehe Abschnitt4.4) |
| ***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:*** | häufig: Ausschlag |
| | gelegentlich: Alopezie* |
| ***Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:*** | häufig: Myalgie (mit oder ohne Erhöhung der Kreatinphosphokinase)*, Arthralgie* |
| | gelegentlich: Rhabdomyolyse einschließlich akutes Nierenversagen** und Hämodialyse* |
| | selten: Myopathie* |
| ***Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:*** | häufig: Gynäkomastie* |
| ***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:*** | häufig: Erschöpfung, Asthenie*, Schüttelfrost und Fieber*, Schmerzen* |
| ***Untersuchungen:*** | häufig: erhöhte/anomale Serumamylase*, erhöhte/anomale Kreatinphosphokinase* |
| | gelegentlich: erhöhte/anomale alkalische Phosphatase |

* Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung in klinischen Studien mit Didanosin-enthaltenden antiretroviralen Behandlungsregimes in Verbindung gebracht wurden.

** Diese Nebenwirkung wurde im Rahmen der Arzneimittelüberwachung nach der Markteinführung identifiziert, wurde in kontrollierten klinischen Studien jedoch nicht beobachtet. Die Häufigkeitsangabe erfolgte anhand einer statistischen Kalkulation basierend auf der Gesamtzahl an Patienten, die in kontrollierten klinischen Studien und in Compassionate-Use-Progammen Videx erhalten hatten.

***Laborwertveränderungen:*** Abweichungen bei Laborwerten (Grad 3 – 4), die in den Studien -148 (Tabletten) und -152 (magensaftresistente Hartkapseln) berichtet wurden, umfassten eine Erhöhung der Lipase bei 7% bzw. 5%, eine Erhöhung der ALT bei 3% bzw. 6%, eine Erhöhung der AST bei 3% bzw. 5%, eine Erhöhung der Harnsäure bei 2% in beiden Studien und eine Erhöhung von Bilirubin bei 1% bzw. <1% der Patienten. In beiden Studien konnte auch Neutropenie (Grad 3 – 4) bei 2%, Anämie bei <1% bzw. 1% sowie Thrombozytopenie bei 1% bzw. <1% der Patienten beobachtet werden.

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion gegen asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z.B. Morbus Basedow) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

***Lipodystrophie und Störungen des Stoffwechsels:*** Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit einer Umverteilung des Körperfetts (Lipodystrophie) bei HIV-Patienten assoziiert, einschließlich eines Verlustes von peripherem und fazialem Unterhautfettgewebe, vermehrtem intraabdominellen und viszeralen Fettgewebe, Hypertrophie der Brüste und dorsozervikaler Fettansammlung (Stiernacken).

Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit Stoffwechselstörungen assoziiert, wie Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Insulinresistenz, Hyperglykämie und Hyperlaktatämie (siehe Abschnitt 4.4).

***Lipoatrophie***

Es wurde gezeigt, dass Didanosin einen Verlust von subkutanem Fettgewebe verursacht, der sich insbesondere im Gesicht, an den Extremitäten und am Gesäß zeigt. Die Inzidenz und der Schweregrad der Lipoatrophie hängen mit der kumulativen Exposition zusammen und die Lipoatrophie ist oft nicht reversibel, wenn die Behandlung mit Didanosin beendet wird. Patienten, die Videx anwenden, sollten regelmäßig auf Anzeichen einer Lipoatrophie befragt und untersucht werden. Wenn sich eine solche Entwicklung zeigt, sollte die Behandlung mit Videx nicht fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

***Metabolische Parameter***

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

***Osteonekrose:*** Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Im Zusammenhang mit der Gabe von Didanosin wurde über das Auftreten von Laktatazidosen berichtet, die in einigen Fällen tödlich verliefen und in der Regel mit schwerer Hepatomegalie und Hepatosteatose assoziiert waren (siehe Abschnitt 4.4).

***Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen***

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

***Kinder und Jugendliche***

Das Sicherheitsprofil für Kinder und Jugendliche war im Allgemeinen dem bei Erwachsenen beobachteten ähnlich. In Kombination mit Zidovudin wurde eine höhere Hämatotoxizität berichtet als bei Didanosin-Monotherapie. Veränderungen der Netzhaut und des Sehnervs wurden bei einer kleinen Zahl von Kindern und Jugendlichen, üblicherweise bei höheren Dosierungen als empfohlen, beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

### 4.9 Überdosierung

Bisher ist kein Antidot für eine Überdosierung mit Didanosin bekannt. Frühe klinische Prüfungen, in denen Didanosin zunächst in einer Dosierung gegeben wurde, die 10-mal über der empfohlenen liegt, deuten darauf hin, dass die zu erwartenden Komplikationen einer Überdosierung Pankreatitis, periphere Neuropathie, Hyperurikämie und Leberfunktionsstörungen umfassen können.

Didanosin kann durch Peritonealdialyse nicht entfernt werden, jedoch ist eine geringe Clearance durch Hämodialyse möglich (Bei einer durchschnittlichen Dialysezeit von 3 – 4 Stunden war die anteilsmäßig entfernte Didanosinmenge ungefähr 20 – 35% der zu Dialysebeginn im Körper vorhandenen Didanosinmenge).

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

## 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nukleosidaler Inhibitor der Reverse-Transkriptase
ATC-Code: J05AF02

***Wirkmechanismus***

Nachdem Didanosin (2', 3'-Didesoxyinosin) in die Zelle eingedrungen ist, wird es enzymatisch zu Dideoxyadenosintriphosphat (ddATP), dem aktiven Metaboliten, umgewandelt. Der Einbau dieses 2',3'-Dideoxynucleosids bei der Replikation der viralen Nucleinsäure verhindert die Kettenverlängerung und damit die Virusvermehrung.

Zusätzlich hemmt ddATP die HIV-reverse Transkriptase, indem es mit dATP um die Bindung an der aktiven Seite des Enzyms konkurriert und so die provirale DNA-Synthese hemmt.

***Antivirale Wirksamkeit in vitro***

Didanosin hemmt in vitro in menschlichen Zellkulturen und Zelllinien die Vermehrung des humanen Immundefizienzvirus (HIV).

***Resistenz***

Gegenwärtige Erkenntnisse deuten darauf hin, dass die Inzidenz einer Didanosin-Resistenz gering ist und dass eine auftretende Resistenz mäßiggradig ausfällt. Didanosin–resistente Isolate wurden in vivo isoliert; sie sind mit spezifischen Veränderungen des Genotyps in der Codon-Region der reversen Transkriptase assoziiert (Codons L74V (am häufigsten), K65R, M184V und T69S/G/D/N). Klinische Isolate mit einer verminderten Didanosin-Empfindlichkeit wiesen eine oder mehrere Didanosin-assoziierte Mutationen auf.

Virusmutanten mit einer L74V-Substitution sind weniger überlebensfähig und entwickeln sich in Abwesenheit von Didanosin rasch zum Wildtyp zurück.

***Kreuzresistenz***

Eine Kreuzresistenz zwischen Didanosin und jeder antiretroviralen Substanzklasse mit Ausnahme von Nukleosidischen Reverse-Transkriptaseinhibitoren (NRTIs) ist unwahrscheinlich. Eine Kreuzresistenz zwischen Didanosin und NRTIs wurde bei Isolaten beobachtet, die multiresistente Mutationen wie den Q151M-Komplex, K65R, 3 oder mehr Thymidin-analoge Mutationen (TAMs), T69ins oder multiple mit Nukleosidanaloga assoziierte Mutationen (NAMs) enthalten.

***Klinische Ergebnisse***

Die Wirksamkeit von Videx Tabletten bei zweimal täglich Verabreichung, allein oder in Kombination mit Zidovudin, wurde in mehreren großen randomisierten, kontrollierten klinischen Studien (ACTG 175, ACTG 152, DELTA, CPCRA 007) evaluiert. Diese Studien bestätigten, dass durch eine Behandlung mit Videx Tabletten allein oder in Kombination mit Zidovudin – im Vergleich zu einer Zidovudin Monotherapie – das Risiko des Fortschreitens der HIV-Erkrankung bzw. das Mortalitätsrisiko bei HIV-infizierten Erwachsenen mit einer CD4-Zahl unter 500 Zellen/mm$^3$, die symptomatisch oder symptomfrei waren, und bei Kindern und Jugendlichen mit klinischen Anzeichen der Schwächung des Immunsystems, reduziert wird. Der Hauptnachweis des klinischen Nutzens von Didanosin wurde in der ACTG 175-Studie erbracht, in der Videx in Form einer gepufferten Tablette bei 2-mal täglicher Verabreichung verabreicht wurde. Diese Studie zeigte, dass eine achtwöchige Behandlung mit Zidovudin (200 mg) dreimal täglich, Videx-Tabletten (200 mg) zweimal täglich oder Videx-Tabletten (200 mg) zweimal täglich in Kombination mit Zidovudin (200 mg) dreimal täglich, die mittlere Kopienzahl der HIV-RNA im Plasma um 0,26 bzw. 0,65 bzw. 0,93 $\log_{10}$/ml senkte.

***Bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten***

Die Wirksamkeit von Videx Tabletten oder Pulver wurde bei nicht vorbehandelten HIV-infizierten Patienten in zwei (48-wöchigen) randomisierten offenen klinischen Studien untersucht.

***In Studie START II*** (n=205), einer multizentrischen, randomisierten, offenen klinischen Studie, wurden Videx (200 mg oder 125 mg bei einem Körpergewicht <60 kg) zweimal täglich und Stavudin (40 mg oder 30 mg bei einem Körpergewicht <60 kg) zweimal täglich und Indinavir (800 mg) dreimal täglich verglichen mit Zidovudin (200 mg) dreimal täglich und Lamivudin (150 mg) zweimal täglich und Indinavir (800 mg) dreimal täglich. Während der 48-wöchigen Behandlung sprachen die Ergebnisse zugunsten des Videx-Arms. Über die Äquivalenz der beiden Regime kann jedoch keine formale Aussage getroffen werden.

Da Didanosin eine sehr lange intrazelluläre Halbwertszeit (> 24 Stunden) aufweist, die eine Akkumulation des pharmakologisch aktiven ddATP-Anteiles über einen langen Zeitraum ermöglicht, wurde in klinischen Studien die Verabreichung der gesamten Videx - Tagesdosis als tägliche Einmalgabe untersucht.

***In Studie –148*** (n= 756), einer multizentrischen, randomisierten, offenen klinischen Studie, wurde Videx (400 mg oder 250 mg bei einem Körpergewicht <60 kg) einmal täglich und Stavudin (40 mg oder 30 mg bei einem Körpergewicht <60 kg) zweimal täglich und Nelfinavir (750 mg) dreimal täglich verglichen mit Zidovudin (300 mg) zweimal täglich und Lamivudin (150 mg) zweimal täglich und Nelfinavir (750 mg) dreimal täglich (Tabelle 2). Nach 48-wöchiger Behandlung waren die Ergebnisse hinsichtlich des Anteiles an Patienten mit nicht nachweisbarer viraler Belastung besser für den Arm aus Zidovudin, Lamivudin und Nelfinavir als für den Arm aus Videx, Stavudin und Nelfinavir (der Anteil der Patienten mit HIV-RNA Kopien < 400 Kopien/ml betrug 53% für den Arm mit Videx und 62% für den Vergleichsarm). Allerdings können wegen strittiger methodischer Fragen keine formalen Schlussfolgerungen aus dieser Studie gezogen werden.

***Tabelle 2: Ergebnisse der randomisierten Behandlung in Woche 48 (Studie -148)***

| Parameter | Videx + Stavudin + Nelfinavir n=503 | Zidovudin + Lamivudin + Nelfinavir n=253 |
|---|---|---|
| ***HIV-RNA < 400 Kopien/ml, Ansprechen auf die Behandlung, %*** | | |
| | 53 | 62 |
| ***HIV-RNA < 50 Kopien/ml, Ansprechen auf die Behandlung, %*** | | |
| | 37 | 47 |
| ***HIV-RNA Mittlere Änderung gegenüber Baseline, $log_{10}$ Kopien/ml*** | | |
| | -2,46 (n=321[a]) | -2,65 (n=173[a]) |
| ***CD4 Mittlere Änderung gegenüber Baseline, Zellen/$mm^3$*** | | |
| | 208,5 (n=320[a]) | 215,7 (n=173[a]) |

[a] Anzahl auswertbarer Patienten

Die Wirksamkeit von Videx Hartkapseln wurde als Teil einer Dreifachkombination in zwei randomisierten, offenen klinischen Studien (48 Wochen) an nicht vorbehandelten HIV-infizierten Erwachsenen untersucht.

***In Studie –152*** (n=466), einer 48-wöchigen, randomisierten, offenen klinischen Studie, wurde Videx magensaftresistente Hartkapseln (400 mg einmal täglich) und Stavudin (40 mg zweimal täglich) und Nelfinavir (750 mg dreimal täglich) verglichen mit Zidovudin und Lamivudin (300 mg + 150 mg in Kombination zweimal täglich) und Nelfinavir (750 mg dreimal täglich) (Tabelle 3). Die Protokoll-definierte Analyse ergab, dass der Anteil von Patienten mit HIV-RNA-Spiegeln < 400 Kopien/ml nach 48 Wochen für Videx Hartkapseln und für den Referenzarm vergleichbar war. Die Reduktion der $log_{10}$ Plasma-HIV-RNA gegenüber dem Ausgangswert (time averaged difference) war in beiden Behandlungsarmen gleich.

***In Studie –158*** (n=138) wurden die antivirale Aktivität und Verträglichkeit der Videx Hartkapseln (400 mg oder 250 mg bei einem Körpergewicht <60 kg) mit jener der Tabletten (400 mg oder 250 mg bei einem Körpergewicht <60 kg) verglichen, beide wurden einmal täglich in Kombination mit Stavudin (40 mg zweimal täglich) und Nelfinavir (750 mg dreimal täglich) verabreicht. Nach einem Follow-up von 48 Wochen war die Reduktion der log10 Plasma-HIV-RNA gegenüber dem Ausgangswert (Time Averaged Difference) in beiden Behandlungsarmen gleich. Der Prozentsatz von Patienten mit einer Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze (Nachweisgrenze < 400 Kopien/ml) war in den beiden Behandlungsarmen mit Videx gleich groß. Aufgrund der hohen Abbruchrate (> 50%) in dieser Studie konnten keine eindeutigen Schlüsse aus den Langzeitdaten gezogen werden. Die Wirksamkeit von Videx Hartkapseln wurde bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und bei stark antiretroviral vorbehandelten Patienten nicht untersucht.

***Tabelle 3: Ergebnisse der randomisierten Behandlung in Woche 48 (Studie -152)***

| Parameter | Videx (Kapseln) + Stavudin + Nelfinavir n=258 | Zidovudin + Lamivudin + Nelfinavir n=253 |
|---|---|---|
| ***HIV-RNA < 400 Kopien/ml, Ansprechen auf die Behandlung, %*** | | |
| | 56 | 53 |
| ***HIV-RNA < 50 Kopien/ml, Ansprechen auf die Behandlung, %*** | | |
| | 37 | 35 |
| ***HIV-RNA Mittlere Änderung gegenüber Baseline, $log_{10}$ Kopien/ml*** | | |
| | -2,51 (n=194[a]) | -2,51 (n=185[a]) |
| ***CD4 Mittlere Änderung gegenüber Baseline, Zellen/$mm^3$*** | | |
| | 157,3 (n=188[a]) | 188,6 (n=183[a]) |

[a] Anzahl auswertbarer Patienten

***Bei vorbehandelten Patienten***

***In Studie –147*** (n= 123), einer randomisierten offenen, zweiarmigen klinischen Studie, wurden Videx (400 mg oder 250 bei einem Körpergewicht <60 kg) einmal täglich versus Videx (200 mg oder 125 mg bei einem Körpergewicht <60 kg) zweimal täglich, in Kombination mit Stavudin und Zidovudin miteinander verglichen. Für die Dreifachkombination zeigte die Studie bei größtenteils asymptomatischen Patienten, die unter ihrer ersten Kombinationstherapie mit zweimal täglicher Videx-Gabe stabil waren, dass eine Umstellung auf eine vergleichbarer Kombinationstherapie mit einmal tägliche Videx-Gabe nach kurzen Zeitraum (24 Wochen) keinen Einfluss auf die bestehende antivirale Wirkung hatte.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

***Resorption:*** Didanosin wird bei saurem pH rasch abgebaut. Daher setzt das Granulat in Videx Hartkapseln Didanosin im Dünndarm frei, wo ein höherer pH-Wert herrscht. Wenn Videx Hartkapseln mit einer fettreichen Mahlzeit eingenommen werden, kommt es zu einem signifikanten Absinken von AUC (19%) und $C_{max}$ (46%) im Vergleich zur Einnahme auf nüchternen Magen. Bei Einnahme von Videx Hartkapseln gleichzeitig mit, oder 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer leichten Mahlzeit sank die AUC um etwa 27%, 24% und 10%, $C_{max}$ um 22%, 15% und 15% im Vergleich zur Einnahme auf nüchternen Magen.

In einer weiteren Studie ergaben sich bei Verabreichung von Videx Hartkapseln 1.5, 2 und 3 Stunden vor einer leichten Mahlzeit gleiche $C_{max}$- und AUC-Werte wie bei der Verabreichung auf nüchternen Magen.

Um den Einfluss von Nahrung auf die Pharmakokinetik von Didanosin zu minimieren, sollten Videx Hartkapseln mindestens 2 Stunden vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit auf nüchternen Magen verabreicht wer-

den (siehe Abschnitt 4.2).
Im Vergleich zur Verabreichung einer ungeöffneten Videx Hartkapsel auf nüchternen Magen führte die Einnahme des magensaftresistenten Didanosin-Granulates aus der geöffneten Kapsel mit Joghurt oder Apfelmus zu einer signifikanten Verringerung von AUC (20 % bzw. 18%) und $C_{max}$ (30% bzw. 24%).
Sowohl in gesunden Probanden als auch in HIV-infizierten Patienten wurden gleiche AUC-Werte für Tabletten und Hartkapseln beobachtet. Die Resorptionsgeschwindigkeit von Videx Hartkapseln ist langsamer als die für Tabletten, der Wert von $C_{max}$ beträgt 60% des Wertes der Tabletten. $C_{max}$ wird bei den Hartkapseln nach etwa 2 Stunden, bei den Tabletten nach etwa 0,67 Stunden erreicht.
Bei 30 Patienten, die 400 mg Didanosin 1-mal täglich auf nüchternen Magen in Form von Videx magensaftresistenten Hartkapseln erhielten, betrug der AUC-Wert der Einzeldosis 2432 ± 919 ng·h/ml (38%) (Mittelwert ± SD[%CV]) und $C_{max}$ betrug 933 ± 434 ng/ml (47%).
***Verteilung:*** Das Verteilungsvolumen im steady state beträgt ca. 54 Liter; dies wird mit einer Aufnahme von Didanosin ins Körpergewebe interpretiert.
Der Didanosinspiegel in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) 1 Stunde nach Infusion beträgt 21% der gleichzeitigen Plasmakonzentration.
***Biotransformation:*** Der Metabolismus von Didanosin beim Menschen ist nicht aufgeklärt. Es wird jedoch aufgrund tierexperimenteller Ergebnisse angenommen, dass er demselben Abbaumechanismus folgt, der für die Elimination der endogenen Purine verantwortlich ist.
***Elimination:*** Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit nach intravenöser Verabreichung von Didanosin beträgt ca. 1,4 Stunden. Die renale Clearance beträgt 50% der Gesamtkörperclearance (800 ml/min). Dies zeigt, dass Didanosin außer durch glomeruläre Filtration auch durch aktive tubuläre Sekretion renal ausgeschieden wird.
Im Harn werden nach oraler Verabreichung ca. 20% der Dosis gefunden. Es gibt keine Hinweise darauf, dass Didanosin nach oraler Verabreichung über 4 Wochen kumuliert.
***Eingeschränkte Leberfunktion:*** Es wurde keine signifikante Veränderung der Pharmakokinetik von Didanosin nach oraler oder intravenöser Gabe einer Einzeldosis beobachtet bei hämophilen Patienten mit chronischer, persistierender Erhöhung der Leberenzymwerte (n=5), die auf eine eingeschränkte Leberfunktion hinweisen kann; hämophilen Patienten mit normalen oder weniger stark erhöhten Leberenzymwerten (n=8) und nicht-hämophilen Patienten mit normalen Leberenzymwerten (n=8).
Die Pharmakokinetik von Didanosin wurde auch bei 12 nicht-HIV-infizierten Patienten mit mäßiger (n=8) bis schwerer (n=4) Leberfunktionsstörung untersucht (Child-Pugh Klasse B oder C). Nach einer Einmalgabe von 400 mg Didanosin lagen die Werte für mittlere AUC und $C_{max}$ bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ungefähr 13% beziehungsweise 19% höher als bei entsprechenden Patienten ohne Leberfunktionsstörung. Die Werte für AUC und $C_{max}$ waren bei Patienten mit Leberfunktionsstörung mit den Werten, die bei gesunden Probanden in anderen Studien beobachtet wurden, vergleichbar und liegen innerhalb der pharmakokinetischen Variabilität von Didanosin (siehe Abschnitt 4.2).
***Eingeschränkte Nierenfunktion:*** Bei dialysepflichtigen Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion erhöhte sich die Halbwertszeit von Didanosin nach oraler Anwendung von durchschnittlich 1,4 Stunden (normale Nierenfunktion) auf 4,1 Stunden. Nach oraler Anwendung war Didanosin in der Peritonealdialyse-Flüssigkeit nicht nachweisbar: im Hämodialysat wurden über eine Dialysedauer von 3 – 4 Stunden 0,6 bis 7,4% der Dosis gefunden. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <60 ml/min haben aufgrund der verminderten Arzneimittel-Clearance ein größeres Nebenwirkungsrisiko. Für diese Patienten wird eine Dosisreduzierung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).
***Kinder und Jugendliche***
Es liegen keine speziellen pharmakokinetischen Daten zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Videx magensaftresistenten Hartkapseln vor.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die niedrigste tödliche Dosis, die bei Studien an Mäusen, Ratten und Hunden beobachtet wurde, betrug mehr als 2000 mg/kg, das entspricht etwa 300 mal der für Menschen empfohlenen Maximaldosis (Tabletten).
***Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe:*** Studien zur Toxizität bei wiederholter oraler Gabe zeigten eine dosislimitierende Toxizität auf die Skelettmuskel bei Nagetieren (nicht aber bei Hunden) nach Langzeit-Verabreichung (>90 Tage) von Didanosindosen, die 1,2 – 12mal höher als die beabsichtigten Dosen beim Menschen waren. Außerdem wurden in den Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung Leukopenie bei Hunden und Ratten und Störungen des Gastrointestinaltraktes (weicher Stuhl, Diarrhoe) bei Hunden, denen 5 – 14mal die menschliche Maximaldosis verabreicht wurde, beobachtet.
***Kanzerogenität:*** In Kanzerogenitätsstudien wurden folgende nicht-neoplastische Veränderungen beobachtet: Skelettmuskelmyopathie, Veränderungen der Leber und eine Verschlechterung der spontanen altersbedingten Kardiomyopathie.
Langzeitkanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen wurden über 22 bzw. 24 Monate durchgeführt. Bei keiner der mit Didanosin behandelten Gruppen von Mäusen wurden arzneistoffbedingte Neoplasmen während oder am Ende der Behandlung beobachtet. Bei Ratten wurde bei den Weibchen der hohen Dosisgruppe eine statistisch signifikante Erhöhung von Granulosazelltumoren beobachtet, bei den Männchen der ho-

hen Dosisgruppe wurden subkutane Fibrosarkome und histozytäre Sarkome festgestellt, und bei den Männchen der mittleren und hohen Dosisgruppe wurden Hämangiome beobachtet. Der Zusammenhang mit dem Arzneimittel und die klinische Relevanz dieser statistischen Daten waren unklar.
***Genotoxizität:*** Die Ergebnisse der Genotoxizitätsstudien deuten darauf hin, dass Didanosin bei biologisch und pharmakologisch relevanten Dosen nicht mutagen wirkt. In signifikant erhöhten Konzentrationen in vitro entsprach die genotoxische Wirkung von Didanosin in etwa den natürlichen Nucleosiden.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

***Kapselinhalt:***
Carmellose-Natrium
Diethylphthalat
30 % Methacrylsäure-Ethylarcrylat-Copolymer Dispersion (EUDRAGIT L30D-55)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Talkum
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
***Kapselhülle:***
Gelatine
Natriumdodecylsulfat
Titandioxid (E171)
***Prägungen auf der Kapselhülle (Lebensmittel-Tinte):***
***Videx 200 mg-magensaftresistente Hartkapseln:***
Schellack
Propylenglycol
Indigocarmin-Lack (E132)
Titandioxid (E171)
gelbes Eisenoxid (E172)
***Videx 250 mg-magensaftresistente Hartkapseln:***
Schellack
Propylenglycol
Indigocarmin-Lack (E132)
***Videx 400 mg-magensaftresistente Hartkapseln:***
Schellack
Propylenglycol
konzentrierte Ammoniak-Lösung
Simeticon
rotes Eisenoxid (E172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyvinylchlorid/Polyethylen/ACLAR/Aluminiumfolie-Blisterpackungen mit 10 Hartkapseln pro Blisterstreifen und 3 oder 6 Blisterstreifen (30 oder 60 Hartkapseln) je Packung.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. Inhaber der Zulassung

Bristol-Myers Squibb GesmbH, 1200 Wien

## 8. Zulassungsnummer

1–23829

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

27. Oktober 2000 / 19. Juli 2007

## 10. Stand der Information

Jänner 2016

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht**
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten