

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VIDEX® 125 mg magensaftresistente Hartkapseln
 VIDEX® 200 mg magensaftresistente Hartkapseln
 VIDEX® 250 mg magensaftresistente Hartkapseln
 VIDEX® 400 mg magensaftresistente Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

VIDEX 125 mg magensaftresistente Hartkapsel:
 Eine magensaftresistente Hartkapsel enthält: 125 mg Didanosin.
 VIDEX 200 mg magensaftresistente Hartkapsel:
 Eine magensaftresistente Hartkapsel enthält: 200 mg Didanosin.
 VIDEX 250 mg magensaftresistente Hartkapsel:
 Eine magensaftresistente Hartkapsel enthält: 250 mg Didanosin.
 VIDEX 400 mg magensaftresistente Hartkapsel:
 Eine magensaftresistente Hartkapsel enthält: 400 mg Didanosin.
 Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Hartkapsel
 VIDEX 125 mg magensaftresistente Hartkapseln sind opak weiß und weisen eine Prägung in hellbrauner Farbe mit „6671“ auf der einen Hälfte und „BMS 125 mg“ auf der anderen Hälfte auf.
 VIDEX 200 mg magensaftresistente Hartkapseln sind opak weiß und weisen eine Prägung in grüner Farbe mit „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 mit „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 mit „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 für die Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten angezeigt, nur wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Da die Didanosin-Resorption durch gleichzeitige Einnahme mit dem Essen vermindert wird, müssen VIDEX magensaftresistente Hartkapseln auf nüchternen Magen (mindestens 2 Stunden vor oder 2 Stunden nach dem Essen) eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Dosierung

VIDEX magensaftresistente Hartkapseln werden nach einem 1-mal täglichen oder 2-mal täglichen Dosierungsschema eingenommen (siehe Abschnitt 5.1).
 Die empfohlene Tagesgesamtdosis hängt vom Körpergewicht (in kg) des Patienten ab:
 – bei Patienten, die mindestens 60 kg wiegen: 400 mg täglich
 – bei Patienten, die weniger als 60 kg wiegen: 250 mg täglich

Die folgende Tabelle enthält die Dosierungsempfehlungen für alle Stärken der magensaftresistenten Hartkapseln:

| Gewicht des Patienten | Tagesgesamtdosis | entsprechendes Dosierungsschema |
|-----------------------|------------------|--|
| mindestens 60 kg | 400 mg | 1 Kapsel mit 400 mg (1-mal täglich) oder 1 Kapsel mit 200 mg (2-mal täglich) |
| weniger als 60 kg | 250 mg | 1 Kapsel mit 250 mg (1-mal täglich) oder 1 Kapsel mit 125 mg (2-mal täglich) |

Besondere Populationen

Senioren: Da ältere Patienten eher eine verminderte Nierenfunktion haben können, sollte die Dosierung mit Sorgfalt gewählt werden. Zusätzlich sollte die Nierenfunktion überwacht und bei Bedarf die Dosierung entsprechend angepasst werden (siehe nachstehend).
Eingeschränkte Nierenfunktion: Die folgenden Dosisanpassungen werden empfohlen:

| Kreatinin-Clearance (ml/min)/ Gewicht des Patienten | Tagesgesamtdosis | |
|--|---------------------------------|----------------------------------|
| | 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* |

* VIDEX magensaftresistente Hartkapseln stehen nicht in diesen Stärken zur Verfügung. Es muss eine andere Darreichungsform von VIDEX angewendet werden.

Bei dialysepflichtigen Patienten soll die Einnahme vorzugsweise nach der Dialyse erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Die Einnahme einer zusätzlichen Dosis von VIDEX nach der Hämodialyse ist jedoch nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche: Da die Ausscheidung von Didanosin auch bei Kindern und Jugendlichen im Wesentlichen über den Urin erfolgt, 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 diesen Kindern und Jugendlichen zu empfehlen, muss eine Do-

sisreduzierung 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 über 6 Jahre: Spezifische Studien zur Anwendung von VIDEX magensaftresistenten Hartkapseln bei Kindern 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. Für diese Patienten stehen geeignetere VIDEX-Darreichungsformen zur Verfügung.

Art der Anwendung

Um eine bestmögliche Resorption zu gewährleisten, sollen die magensaftresistenten Hartkapseln unzerkaut mit mindestens 100 ml Wasser eingenommen werden. Die Patienten sollen angewiesen werden, die Kapseln nicht zu öffnen, um dadurch die Einnahme zu erleichtern, da dies die Resorption vermindern 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 Jahren (Risiko einer versehentlichen Aspiration).
 Gleichzeitige Anwendung von Stavudin aufgrund möglicher schwerwiegender oder lebensbedrohlicher Nebenwirkungen insbesondere Laktatazidose, Leberfunktionsstörungen, Pankreatitis und periphere 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 antiretrovirale 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 eine bekannte schwere Komplikation bei HIV-infizierten Patienten. Sie trat auch im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Didanosin auf und führte in einigen Fällen zum Tod. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Anamnese soll Didanosin daher nur mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Didanosin-Tagesdosis und dem Risiko einer Pankreatitis.

Bei Auftreten klinischer Symptome soll Didanosin abgesetzt werden, bis eine Pankreatitis durch entsprechende Laboruntersuchungen bzw. bildgebende Untersuchungsverfahren ausgeschlossen ist. Auch wenn die Behandlung mit anderen pankreastoxischen Arzneimitteln erforderlich ist (z. B. Pentami-

din), soll die Therapie mit Didanosin möglichst unterbrochen werden. Falls eine gleichzeitige Behandlung unumgänglich ist, sollte der Patient sorgfältig überwacht werden. Eine Therapieunterbrechung sollte in Erwägung gezogen werden, wenn biochemische Parameter, die auf eine Pankreatitis hinweisen, signifikant erhöht sind, auch wenn keine Symptome einer Pankreatitis vorliegen. Deutlich erhöhte Triglyzeride sind bekanntlich eine mögliche Ursache für eine Pankreatitis und erfordern eine sorgfältige Überwachung.

Laktatazidose: Bei der Anwendung von Didanosin wurde über das Auftreten von Laktatazidosen berichtet, die in der Regel mit Hepatomegalie und Hepatosteatose einhergingen. Frühe Symptome (symptomatische Hyperlaktatämie) umfassen leichte Verdauungsbeschwerden (Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen), unspezifisches Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, respiratorische Symptome (schnelles und/oder tiefes Atmen) oder neurologische Symptome (einschließlich motorischer Schwäche). Laktatazidose hat eine hohe Mortalität und kann mit Pankreatitis, Leberversagen oder Nierenversagen einhergehen. Eine Laktatazidose trat im Allgemeinen nach einigen Monaten Behandlung auf. Die Behandlung mit Didanosin soll im Falle einer symptomatischen Hyperlaktatämie und metabolischer Azidose/Laktatazidose, progressiver Hepatomegalie oder schnell ansteigender Transaminasespiegel abgebrochen werden. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Didanosin bei Patienten (insbesondere übergewichtige Frauen) mit Hepatomegalie, Hepatitis oder anderen bekannten Risikofaktoren für eine Lebererkrankung oder hepatische Steatose (einschließlich bestimmter Arzneimittel und Alkohol) angewendet werden. Ein besonderes Risiko kann bei Patienten bestehen, die zudem mit Hepatitis C infiziert sind und mit Alpha-Interferon und Ribavirin behandelt werden. Patienten mit einem erhöhten Risiko sollen engmaschig 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 die Didanosin-Therapie soll unterbrochen werden, wenn diese auf mehr als 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-zirrhotoscher Pfortaderhochdruck: Nach der Markteinführung wurden Fälle von nicht-zirrhotoschem Pfortaderhochdruck berichtet, einschließlich solcher, die eine Lebertransplantation zur Folge hatten oder tödlich verliefen. Fälle von nicht-zirrhotoschem Pfortaderhochdruck, die mit Didanosin in Verbindung gebracht wurden, wurden anhand einer Leberbiopsie bei Patienten bestätigt, bei denen kein Hinweis auf eine virale Hepatitis bestand. Erste Krankheitszeichen traten Monate bis Jahre nach Beginn der Didanosintherapie auf. Übliche Anzeichen beinhalteten erhöhte Leberenzymwerte, Ösophagusvarizen, Hämatemesis, Aszites und Splenomegalie.

Patienten, die Didanosin einnehmen, sollten während der medizinischen Routineuntersuchungen auf frühe Anzeichen von Pfortaderhochdruck überwacht werden (z. B. Thrombozytopenie und Splenomegalie). Geeignete Labortests einschließlich Leberenzymwerte, Serumbilirubin, Albumin, großes Blutbild, Blutgerinnungszeit (International Normalized Ratio, INR) und Ultraschalldiagnostik sollten in Erwägung gezogen werden. Didanosin sollte bei Patienten mit nachgewiesenem nicht-zirrhotoschem Pfortaderhochdruck abgesetzt werden.

Periphere Neuropathie: Patienten, die Didanosin erhalten, können eine periphere Neuropathie entwickeln, die üblicherweise durch bilaterale, symmetrische, distale Taubheitsgefühle, Kribbeln und Schmerzen in den Füßen, weniger häufig in den Händen, charakterisiert ist. Wenn Symptome einer peripheren Neuropathie auftreten, sollte der Patient auf ein anderes Behandlungsschema umgestellt werden.

Veränderung der Netzhaut oder des Sehnervs: Bei Patienten wurden unter Didanosin in seltenen Fällen, insbesondere bei einer Dosierung, die höher war als heutzutage empfohlen, 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 kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion gegen asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen

oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis jirovecii* (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-Therapieempfehlungen 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 (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

Opportunistische Infektionen: Bei Patienten, die mit Didanosin oder einem anderen antiretroviralen Arzneimittel behandelt werden, können auch weiterhin opportunistische Infektionen und andere Komplikationen der HIV-Infektion bzw. der Therapie auftreten. Daher sollen sie unter engmaschiger 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 Didanosin und Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Laktatazidose, davon einige tödlich, wurden beobachtet.



Um eine zu hohe Exposition von Didanosin im Falle einer gleichzeitigen Anwendung von Tenofovirdisoproxilfumarat zu verhindern, wurde eine reduzierte Dosis von Didanosin (250 mg) untersucht. Hiermit wurden jedoch Berichte über eine hohe Rate an virologischem Versagen und das Auftreten von Resistenzen in einem frühen Stadium bei verschiedenen untersuchten Kombinationen assoziiert.

Die gleichzeitige Anwendung von Didanosin und Tenofovirdisoproxilfumarat 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 erachtet wird, sollten diese 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.

Kombinationen, die nicht empfohlen werden:

Bei Patienten mit HIV-Infektion, die Didanosin zusammen mit Hydroxycarbamid und Stavudin (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5) erhalten haben, wurde über Pankreatitis (auch mit tödlichem Ausgang) und periphere Neuropathie (mit einigen schweren Fällen) berichtet. Bei Patienten mit HIV-Infektion, die gleichzeitig mit antiretroviralen Arzneimitteln und Hydroxycarbamid behandelt wurden, wurde über Hepatotoxizität und Leberversagen mit tödlichem Ausgang im Rahmen der Pharmakovigilanz nach Markteinführung berichtet; tödliche Nebenwirkungen an der Leber wurden am häufigsten bei den Patienten berichtet, die Stavudin, Hydroxycarbamid und Didanosin erhielten. Daher muss diese Kombination vermieden werden.

Allopurinol: Die gleichzeitige Anwendung von Didanosin und Allopurinol führt zu einer erhöhten systemischen Verfügbarkeit von Didanosin, was zu Didanosin-assoziiierter Toxizität führen kann. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Allopurinol und Didanosin nicht empfohlen. Patienten, die mit Didanosin behandelt werden und die Allopurinol anwenden müssen, sollten auf ein anderes Behandlungsregime umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Didanosin wird nicht empfohlen, da ein erhöhtes Risiko unerwünschter Nebenwirkungen, insbesondere mitochondriale Toxizität, besteht (siehe Abschnitt 4.5).

3-fach NRTI-Kombinationstherapie: Es gab Berichte über eine hohe Rate an virologischem Versagen und das Auftreten von Resistenzen in einem frühen Stadium bei der Gabe von Didanosin in Kombination mit

Tenofovirdisoproxilfumarat und Lamivudin in einem einmal täglichen Regime.

Patienten auf natriumarmer Diät:

Eine VIDEX 125 mg magensaftresistente Hartkapsel enthält 0,53 mg Natrium. Eine VIDEX 200 mg magensaftresistente Hartkapsel enthält 0,85 mg Natrium. Eine VIDEX 250 mg magensaftresistente Hartkapsel enthält 1,06 mg Natrium. Eine 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 (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse sind meistens vorübergehend. Über einige spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonie, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) wurde berichtet. Ob diese neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Jedes Kind, das *in-utero* gegenüber Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga exponiert war, auch HIV-negative Kinder, soll klinisch und anhand von Laborparametern nachuntersucht werden und soll 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: Basierend auf *In-vitro*-Daten erhöht Ribavirin die intrazellulären Triphosphat Spiegel 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 auf Seite 4 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 auf Seite 4 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 Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von Didanosin mit antiretroviralen Wirkstoffen oder anderen nicht-antiretroviralen Arzneimitteln sind nachstehend in Tabelle 1 auf Seite 4 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.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 4.

Im Gegensatz zu den VIDEX Kautabletten oder Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthalten VIDEX magensaftresistente Hartkapseln keine Antazida. Daher sind keine Interaktionen durch einen veränderten pH-Wert im Magen zu erwarten, wenn VIDEX magensaftresistente Hartkapseln mit Arzneimitteln angewendet werden, deren Resorption durch das saure Milieu des Magens beeinflusst wird. Spezifische Interaktionsstudien mit Ciprofloxacin, Indinavir, Ketoconazol, Itraconazol und Fluconazol ergaben keine Hinweise auf klinisch signifikante Wechselwirkungen (Tabelle 1 auf Seite 4).

Die Einnahme von VIDEX mit dem Essen verändert die Pharmakokinetik von Didanosin (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Wechselwirkungsstudien 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 den Schwangerschaftsverlauf negativ beeinflusst. Bei schwangeren Frauen, die eine Kombinationstherapie aus Didanosin und Stavudin mit oder ohne andere antiretrovirale Behandlung erhielten, wurde über Fälle von Laktatazidose (siehe Abschnitt 4.4), teilweise mit letalem Verlauf, berichtet. Daher soll die Anwendung von Didanosin in der Schwangerschaft nur bei eindeutiger Indikationsstellung erfolgen und nur wenn der potenzielle Nutzen größer ist als die möglichen Risiken.

Teratogenitätsuntersuchungen bei Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf embryotoxische, fetotoxische oder terato-

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 Didanosin |
|--|--|--|
| ANTIINFJEKTIVA | | |
| Antiretrovirale Arzneimittel | | |
| Nicht-nukleosid-/nukleotidanalogue Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs) | | |
| Etravirin/Didanosin gepufferte Tablette (200 mg zweimal täglich/400 mg Einzeldosis) | Didanosin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Etravirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ | Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich. |
| Nukleosid-/Nukleotidanalogue 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: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Stavudin: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 17 % | Diese Kombination ist kontraindiziert, da beide Arzneimittel ein hohes Risiko für mitochondriale Toxizität aufweisen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). |
| Tenofoviridisoproxilfumarat | Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat mit Didanosin führt zu einer 40–60%igen Erhöhung der systemischen Didanosin-Exposition, wodurch das Risiko Didanosin-assoziiierter Nebenwirkungen steigen könnte. In seltenen Fällen wurden Pankreatitis und Laktatazidose, auch mit tödlichem Verlauf, berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat 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. Eine verringerte Dosierung mit 250 mg Didanosin, die zusammen mit einer Tenofoviridisoproxilfumarat-Behandlung angewendet wurde, wurde innerhalb mehrerer untersuchter Kombinationen zur Behandlung der HIV-Infektion mit Berichten über hohe Raten an virologischem Versagen in Verbindung gebracht. | Die gleichzeitige Anwendung von Didanosin und Tenofoviridisoproxilfumarat wird nicht empfohlen. |
| Zidovudin/Didanosin (200 mg alle 8 Stunden für 3 Tage/200 mg alle 12 Stunden für 3 Tage) | Didanosin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Zidovudin: AUC: ↓ 10 % C _{max} : ↓ 16,5 % | Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich. |
| Proteaseinhibitoren | | |
| Darunavir/ Ritonavir/Didanosin magensaftresistente Hartkapseln (600 mg zusammen mit niedrigdosiertem Ritonavir zweimal täglich/400 mg einmal täglich) | Didanosin (auf nüchternen Magen eingenommen, zwei Stunden vor Darunavir/Ritonavir, die zu einer Mahlzeit eingenommen wurden): AUC: ↓ 9 % C _{max} : ↓ 16 % Darunavir (zusammen mit niedrigdosiertem Ritonavir eingenommen): AUC: ↔ C _{max} : ↔ | Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich. |
| Indinavir/Didanosin magensaftresistente Hartkapseln (800 mg Einzeldosis/400 mg Einzeldosis) | Indinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ | Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich. |
| Antibiotika | | |
| Ciprofloxacin/Didanosin magensaftresistente Hartkapseln (750 mg Einzeldosis/400 mg Einzeldosis) | Ciprofloxacin: AUC: ↔ 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: AUC: ↔ C _{max} : ↔ | Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich. |

Fortsetzung Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

| Arzneimittel nach Therapiegebiet (Dosierung in mg) | Auswirkungen auf Wirkstoffspiegel Mittlere prozentuale Veränderung von AUC, C _{max} | Empfehlungen bzgl. der gleichzeitigen Anwendung von Didanosin |
|--|---|--|
| Ganciclovir/Didanosin gepufferte Tablette (1000 mg alle 8 Stunden/200 mg alle 12 Stunden) Valganciclovir | Didanosin (Ganciclovir zur gleichen Zeit oder 2 Stunden danach eingenommen): AUC _{steady-state} : ↑ 111 % C _{max} : nicht verfügbar Ganciclovir (2 Stunden nach, aber nicht zur gleichen Zeit mit Didanosin eingenommen): AUC _{steady-state} : ↓ 21 % C _{max} : nicht verfügbar Auch wenn das Ausmaß 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-assoziiierter 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: AUC: ↑ 13 % C _{max} : ↑ 17 % | Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich. |
| Sulfamethoxazol/Didanosin gepufferte Tablette (1000 mg Einzeldosis/200 mg Einzeldosis) | Didanosin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sulfamethoxazol: AUC: ↓ 11 % C _{max} : ↓ 12 % | Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich. |
| Trimethoprim/Didanosin gepufferte Tablette (200 mg Einzeldosis/200 mg Einzeldosis) | Didanosin: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 17 % Trimethoprim: AUC: ↑ 10 % 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: AUC: ↑ 14 % C _{max} : ↑ 13 % Ranitidin: AUC: ↓ 16 % C _{max} : ↔ | Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich. |
| ANTIEMETIKA | | |
| Metoclopramid/Didanosin gepufferte Tablette (10 mg Einzeldosis/300 mg Einzeldosis) | Didanosin: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 13 % | Eine Dosisanpassung ist für keines dieser 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: AUC: ↑ 105 % 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 auf adäquates klinisches Ansprechen hin überwacht werden. |
| OPIOIDE | | |
| Loperamid/Didanosin gepufferte Tablette (4 mg alle 6 Stunden für 1 Tag/300 mg Einzeldosis) | Didanosin: AUC: ↔ 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: AUC: ↓ 57 % C _{max} : ↓ 66 % AUC: ↓ 29 % C _{max} : ↓ 41 % | Wenn Didanosin zusammen mit Methadon angewendet wird, sollten die Patienten engmaschig auf adäquates klinisches Ansprechen hin überwacht werden. |

gene Effekte. In einer Untersuchung bei Ratten konnte gezeigt werden, dass Didanosin und/oder seine Metaboliten über die Plazenta zum Fetus gelangen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Didanosin beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Während der Einnahme von Didanosin soll nicht gestillt werden, da schwere Nebenwirkungen für gestillte Säuglinge nicht auszuschließen sind.

Didanosin hatte bei Ratten in einer Dosis von 1000 mg/kg/Tag – verabreicht in der mittleren und späten Stillzeit – eine geringfügige toxische Wirkung auf die Muttertiere und die Jungtiere (verminderte Futteraufnahme und Körpergewichtszunahme), wobei aber die körperliche und funktionelle Entwicklung der darauf folgenden Nachkommenschaft nicht beeinträchtigt war. Eine weitere Studie zeigte, dass nach oraler Verabreichung Didanosin und/oder seine Metaboliten in die Milch von lactierenden 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

Bisher wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Die meisten der beobachteten schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen spiegelten insgesamt den bekannten klinischen Verlauf der HIV-Infektion wider.

Früher gesammelte Daten aus einem Monotherapie-Dosierungsschema ergaben keine Unterschiede im Sicherheitsprofil im Vergleich zu Daten aus einem Dreifachkombinations-Regime, die im Folgenden angegeben sind. Die Ergebnisse von Vergleichsstudien von VIDEX (Tabletten) bei 1-mal täglicher und 2-mal täglicher Gabe zeigen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz von Pankreatitis und peripherer Neuropathie.

Pankreatitis, die in einigen Fällen tödlich verlaufen kann, wurde bei weniger als 1 % der Patienten berichtet, die mit VIDEX magensaftresistenten Hartkapseln behandelt wurden. Bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder mit Pankreatitis in der Anamnese kann ein erhöhtes Pankreatitis-Risiko bestehen (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) mit 482 Patienten, die mit VIDEX Tabletten plus Stavudin und Nelfinavir behandelt wurden, und einer klinischen Studie (Studie -152), in der VIDEX magensaftresistente Kapseln als Teil einer Dreifach-Kombinationstherapie an 255 nicht vorbehandelten HIV-infizierten Erwachsenen untersucht wurden, wurden die im Folgenden 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 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen

nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe unten stehende Tabelle

Laborwertveränderungen:

Abweichungen bei Laborwerten (Grad 3–4), die in den Studien -148 (Tabletten) und -152 (magensaftresistente Hartkapseln) berichtet wurden, umfassten einen Anstieg der Lipase bei 7 %, bzw. 5 %, einen Anstieg der ALT bei 3 %, bzw. 6 %, einen Anstieg der AST bei 3 %, bzw. 5 %, einen Anstieg der Harnsäure bei 2 % in beiden Studien und einen Bilirubin-Anstieg bei 1 % bzw. < 1 % der Patienten. In beiden Studien, -148 und -152, wurde Neutropenie (Grad 3–4) bei 2 %, Anämie bei < 1 % in Studie -148 bzw. 1 % in Studie -152, sowie Thrombozytopenie bei 1 % bzw. < 1 % der Patienten berichtet.

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 Autoimmun-

| | |
|---|---|
| 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 Abschnitt 4.4) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: | häufig: Ausschlag gelegentlich: Alopezie* |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen: | 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 Behandlungsregimen 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 Berechnung basierend auf der Gesamtzahl Patienten, die in kontrollierten klinischen Studien und in Compassionate-Use-Programmen Videx erhalten hatten.

erkrankungen (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).

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 Blutt lipid- 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).

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil für Kinder und Jugendliche war im Allgemeinen dem bei Erwachsenen vergleichbar. Bei Kombination mit Zidovudin wurde eine stärkere Hämatoxizität gesehen als bei Didanosin-Monotherapie. Veränderungen der Retina oder des Sehnervs wurden bei einer kleinen Zahl von Kindern und Jugendlichen, üblicherweise bei höheren Dosierungen als empfohlen, beobachtet (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 anzuzeigen am:

Bundesinstitut für Arzneimittel
 und Medizinprodukte
 Abt. Pharmakovigilanz
 Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
 D-53175 Bonn
 Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Es ist kein Antidot für eine Didanosin-Überdosierung 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 lässt sich nicht durch Peritonealdialyse, wohl aber in beschränktem Ausmaß durch Hämodialyse entfernen. (Bei einer durchschnittlichen Dialysezeit von 3–4 Stunden war die anteilmäßig eliminierte Didanosinmenge ungefähr 20–35% der zu Dialysebeginn im Körper vorhandenen Didanosinmenge.)

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Hemmer, ATC-Code: J05AF02

Wirkmechanismus

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

Zusätzlich hemmt ddATP die HIV-reverse-Transkriptase, indem es kompetitiv mit dATP um die Bindungsstelle am Enzym 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 zeigen eine geringere virale Fitness und diese Mutanten 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 Isolat-Isolat beobachtet, die multiresistente Mutationen wie den Q151M-Komplex, K65R, 3 oder mehr Thymidin-analoge Mutationen (TAMs), T69ins oder multiple mit Nukleosid-analoga assoziierte Mutationen (NAMs) enthalten.

Klinische Ergebnisse

Die Wirksamkeit von VIDEX Tabletten bei 2-mal täglicher Gabe allein oder in Kombi-

nation mit Zidovudin wurde in mehreren größeren randomisierten klinischen Prüfungen untersucht (ACTG 175, ACTG 152, DELTA, CPCRA 007). Diese Prüfungen bestätigten, dass durch eine Behandlung mit VIDEX Tabletten allein oder in Kombination mit Zidovudin, – im Vergleich zu einer Zidovudin-Monotherapie – das Risiko des Fortschreitens einer HIV-Erkrankung bzw. das Mortalitätsrisiko bei HIV-infizierten Personen, einschließlich symptomatischer und asymptomatischer Erwachsener mit einer CD4-Zahl unter 500 Zellen/mm³ und Kinder und Jugendlicher mit klinischen Anzeichen der Schwächung des Immunsystems, reduziert wird. Der klinische Nutzen von Didanosin wurde primär in der ACTG 175-Studie belegt, in der VIDEX gepufferte Tabletten 2-mal täglich angewendet wurden. Diese Studie zeigte, dass eine 8-wöchige 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 um 0,26, 0,65 bzw. 0,93 log₁₀/ml reduzierte.

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 zusammen mit 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 zusammen mit Lamivudin (150 mg) zweimal täglich und Indinavir (800 mg) dreimal täglich. Während der 48-wöchigen Behandlung sprachen die Ergebnisse für den Videx-Arm. Jedoch können daraus keine formalen Schlüsse bezüglich der Äquivalenz der beiden Behandlungsschemata gezogen werden.

Didanosin hat eine sehr lange intrazelluläre Halbwertszeit (> 24 Stunden), die eine Akkumulation seines pharmakologisch aktiven ddATP-Anteils über einen langen Zeitraum ermöglicht. Daher ist die Anwendung der gesamten VIDEX-Tagesdosis als 1-mal tägliche Gabe in klinischen Studien untersucht worden.

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 zusammen mit 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 zusammen mit Lamivudin (150 mg) zweimal täglich und Nelfinavir (750 mg) dreimal täglich (Tabelle 2). Nach 48 Behandlungswochen waren die Ergebnisse für den Zidovudin-Lamivudin-Nelfinavir-Arm besser als für den VIDEX-Stavudin-Nelfinavir-Arm, im Hinblick auf den

Anteil an Patienten mit nicht nachweisbarer Viruslast (der Anteil an Patienten mit HIV-RNA < 400 Kopien/ml war 53 % für den VIDEX-Arm und 62 % für den Vergleichsarm). Aufgrund methodischer Probleme ist es jedoch nicht möglich, aus dieser Studie formale Schlüsse zu ziehen.

Siehe Tabelle 2

Die Wirksamkeit von VIDEX magensaftresistente Hartkapseln wurde als Teil einer Dreifach-Kombinationstherapie in zwei randomisierten offenen klinischen Studien (über 48 Wochen) bei nicht vorbehandelten HIV-infizierten Erwachsenen untersucht.

In der Studie -152 (n = 466) einer 48-wöchigen, randomisierten, offenen klinischen Studie, wurde Videx magensaftresistente Hartkapseln (400 mg einmal täglich) zusammen mit Stavudin (40 mg zweimal täglich) und Nelfinavir (750 mg dreimal täglich) verglichen mit Zidovudin zusammen mit Lamivudin (300 mg + 150 mg in Kombination zweimal täglich) und Nelfinavir (750 mg dreimal täglich) (Tabelle 3). Die Analyse gemäß Prüfplan ergab, dass der Anteil von Patienten mit HIV RNA-Spiegeln < 400 Kopien/ml in Woche 48 für VIDEX magensaftresistente Hartkapseln und für den Referenzarm vergleichbar war. Die Reduktion der log₁₀ Plasma-HIV-RNA gegenüber dem Ausgangswert (time averaged difference) war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

In Studie -158 (n = 138) wurden die antivirale Aktivität und die Verträglichkeit von VIDEX magensaftresistente Hartkapseln (400 mg oder 250 mg bei einem Körpergewicht < 60 kg) mit der der Tabletten (400 mg oder 250 mg bei einem Körpergewicht < 60 kg) verglichen, beide wurden 1-mal täglich in Kombination mit Stavudin (40 mg zweimal täglich) und Nelfinavir (750 mg dreimal täglich) angewendet. Nach einem Follow-up von 48 Wochen war die Reduktion der log₁₀ Plasma-HIV-RNA gegenüber dem Ausgangswert (time averaged difference) in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. 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 magensaftresistente Hartkapseln wurde bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und bei stark antiretroviral vorbehandelten Patienten nicht untersucht.

Siehe Tabelle 3

Bei vorbehandelten Patienten

In Studie -147 (n = 123), einer randomisierten offenen, zweiarmigen klinischen Studie, wurden Videx (400 mg oder 250 mg 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 wa-

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, log₁₀ Kopien/ml | -2,46 (n = 321 ^a) | -2,65 (n = 173 ^a) |
| CD4 Mittlere Änderung gegenüber Baseline, Zellen/mm³ | 208,5 (n = 320 ^a) | 215,7 (n = 173 ^a) |

^a Anzahl auswertbarer Patienten

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, log₁₀ Kopien/ml | -2,51 (n = 194 ^a) | -2,51 (n = 185 ^a) |
| CD4 Mittlere Änderung gegenüber Baseline, Zellen/mm³ | 157,3 (n = 188 ^a) | 188,6 (n = 183 ^a) |

^a Anzahl auswertbarer Patienten

ren, dass eine Umstellung auf eine vergleichbare Kombinationstherapie mit einmal täglicher VIDEX-Gabe nach kurzer Beobachtungszeit (24 Wochen) keinen Einfluss auf die bestehende antivirale Wirksamkeit hatte.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption: Didanosin wird im sauren pH-Bereich rasch abgebaut. Daher setzt das Granulat in den VIDEX magensaftresistenten Hartkapseln Didanosin im höheren pH-Bereich des Dünndarms frei.

Die Anwendung von VIDEX magensaftresistenten Hartkapseln mit einem Essen mit hohem Fettanteil führt im Vergleich zu einer Anwendung auf nüchternen Magen zu einer signifikanten Verminderung von AUC (19 %) und C_{max} (46 %). Die Einnahme von VIDEX magensaftresistente Hartkapseln zusammen mit oder 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer leichten Mahlzeit führte im Vergleich zu einer Einnahme auf nüchternen Magen zu einer signifikanten Verminderung sowohl der AUC (27 %, 24 % bzw. 10 %) als auch der C_{max} (22 %, 15 % bzw. 15 %) von Didanosin.

In einer weiteren Studie ergaben sich bei Anwendung von VIDEX magensaftresistenten Hartkapseln 1,5, 2 bzw. 3 Stunden vor einer leichten Mahlzeit gleiche C_{max} und AUC-Werte wie bei Anwendung auf nüchternen Magen.

Um den Einfluss von Nahrung auf die Pharmakokinetik von Didanosin zu minimieren, sollen VIDEX magensaftresistente Hartkapseln mindestens 2 Stunden vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit auf nüchternen Magen eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Im Vergleich zur Anwendung einer ungeöffneten VIDEX magensaftresistenten Hartkapsel auf nüchternen Magen führte die Einnahme des magensaftresistenten Didanosin-Granulats aus der geöffneten Kapsel mit Joghurt oder Apfelmus zu einer signifikanten Verringerung von AUC (20 % bzw. 18 %) und C_{max} (30 % bzw. 24 %).

Bei gesunden Probanden und HIV-infizierten Patienten wurden mit den Darreichungsformen Tabletten und Hartkapseln die gleichen AUC-Werte gemessen. Die Resorptionsgeschwindigkeit ist bei VIDEX Kapseln geringer als bei den Tabletten; der C_{max}-Wert für die magensaftresistente Hartkapsel beträgt 60 % des für die Tablette gemessenen Wertes. Die Zeit bis zum Erreichen von C_{max} beträgt ca. 2 Stunden für die VIDEX magensaftresistente Hartkapsel und 0,67 Stunden für die VIDEX Tablette.

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 in Körpergewebe interpretiert. Eine Stunde nach Infusion wird Didanosin in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) in einer Menge von ungefähr 21 % des gleichzeitigen Plasmaspiegels gefunden.

Biotransformation: Der Metabolismus von Didanosin beim Menschen ist nicht geklärt. Jedoch wird auf der Basis tierexperimenteller Untersuchungen angenommen, dass die Verstoffwechslung analog den für endogene Purine bekannten Abbaupfaden verläuft.

Elimination: Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit nach intravenöser Anwendung von Didanosin beträgt ca. 1,4 Stunden. Die renale Clearance beträgt 50 % der Gesamtkörperclearance (800 ml/min). Dies weist darauf hin, dass Didanosin außer durch glomeruläre Filtration auch durch aktive tubuläre Sekretion renal ausgeschieden wird. Im Urin werden nach oraler Anwendung ca. 20 % der Dosis gefunden. Es gibt keine Hinweise auf Akkumulation von Didanosin nach oraler Anwendung über 4 Wochen.

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), was auf eine eingeschränkte Leberfunktion hinweisen kann; bei hämophilen Patienten mit normalen oder weniger stark erhöhten Leberenzymwerten (n = 8) und bei nicht-hämophilen Patienten mit normalen Leberenzymwerten (n = 8). Die Pharmakokinetik von Didanosin wurde auch in 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 0,6–7,4 % 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 spezifischen pharmakokinetischen Daten zur Behandlung von Kindern

und Jugendlichen mit VIDEX magensaftresistenten Hartkapseln vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur akuten Toxizität an Mäusen, Ratten und Hunden lag die niedrigste Dosis, bei der Todesfälle auftraten, über 2000 mg/kg Körpergewicht, was ungefähr dem 300-fachen der maximalen Dosierung (Tablette) beim Menschen entspricht.

Toxizität nach wiederholter Verabreichung: Die Ergebnisse von Studien nach wiederholter oraler Verabreichung gaben Hinweise auf eine dosislimitierende Toxizität auf die Skelettmuskulatur von Nagetieren (jedoch nicht von Hunden) nach Langzeitgabe (> 90 Tage) von Didanosin in Dosierungen, die etwa dem 1,2–12-fachen der geschätzten Dosierung beim Menschen entsprachen.

Außerdem kam es in Studien mit wiederholter Verabreichung bei Hunden und Ratten zu Leukopenie sowie bei Hunden in Dosierungen, die etwa dem 5–14-fachen der maximalen Dosierung beim Menschen entsprachen, zu gastrointestinalen Störungen (weicher Stuhlgang, Diarrhöe).

Kanzerogenität: In Kanzerogenitätsstudien wurden nicht-neoplastische Veränderungen einschließlich Skelettmuskelyopathien, Leberveränderungen und eine Verschlechterung der spontanen altersbedingten Kardiomyopathie beobachtet.

Bei Mäusen und Ratten wurden lebenslange Kanzerogenitätsuntersuchungen (Verabreichung mit dem Futter) 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 festgestellt, bei den Männchen der hohen Dosisgruppe wurden subkutane Fibrosarkome und histiozytäre Sarkome festgestellt, bei den Männchen der mittleren und hohen Dosisgruppe wurden Hämangiome festgestellt. Der Zusammenhang mit dem Arzneimittel und die klinische Relevanz dieser statistischen Daten waren unklar.

Genotoxizität: Die Ergebnisse von Untersuchungen zur Genotoxizität weisen darauf hin, dass Didanosin in biologisch und pharmakologisch relevanten Dosen nicht mutagen ist. In vitro treten bei signifikant erhöhten Didanosin-Konzentrationen genotoxische Effekte in ähnlicher Größenordnung wie bei natürlichen DNA-Nukleosiden auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:
Carmellose-Natrium
Diethylphthalat
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1 : 1) Dispersion 30 % (Eudragit® L30D-55)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Talkum
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

Kapselhülle:
Gelatine
Natriumdodecylsulfat
Titandioxid (E 171)

Prägungen auf der Kapselhülle (essbare Tinte):
VIDEX 125 mg magensaftresistente Hartkapseln:
Schellack
Propylenglycol
Kaliumhydroxid
Titandioxid (E 171)
Eisenoxidhydrat und Eisen(III)-oxid (E 172)

VIDEX 200 mg magensaftresistente Hartkapseln:
Schellack
Propylenglycol
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)
Titandioxid (E 171)
Eisenoxidhydrat (E 172)

VIDEX 250 mg magensaftresistente Hartkapseln:
Schellack
Propylenglycol
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)

VIDEX 400 mg magensaftresistente Hartkapseln:
Schellack
Propylenglycol
Ammoniumhydroxid
Simeticon
Eisen(III)-oxid (E 172)

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/Aluminium-Bliester mit 10 Hartkapseln je Bliesterstreifen und 3 Bliesterstreifen (30 Kapseln) je Packung oder mit 10 Hartkapseln je Bliesterstreifen und 6 Bliesterstreifen (60 Kapseln) je Packung. Es sind möglicherweise nicht alle Packungsgrößen am Markt erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Arnulfstraße 29
80636 München
Tel.: (089) 121 42-0
Fax: (089) 121 42-392

Medical Information

Telefon: 0800 0752002

E-Mail: medwiss.info@bms.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

VIDEX 125 mg magensaftresistente Hartkapseln: 49487.00.00
VIDEX 200 mg magensaftresistente Hartkapseln: 49487.01.00
VIDEX 250 mg magensaftresistente Hartkapseln: 49487.02.00
VIDEX 400 mg magensaftresistente Hartkapseln: 49487.03.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26.09.2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
21.01.2008

10. STAND DER INFORMATION

April 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt