

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Videx EC 400 mg, maagsapresistente capsules

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke maagsapresistente harde capsule bevat 400 mg didanosine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Maagsapresistente capsule, hard

De maagsapresistente capsules zijn ondoorzichtig wit met rode opdruk “6674” op de ene helft en “BMS 400 mg” op de andere helft.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Videx is bestemd voor de behandeling van patiënten met hiv-1 infectie in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen, alleen indien andere antiretrovirale geneesmiddelen niet kunnen worden gebruikt.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Omdat de absorptie van didanosine is verlaagd in aanwezigheid van voedsel moeten Videx maagsapresistente capsules worden ingenomen op een lege maag (tenminste 2 uur voor of 2 uur na de maaltijd) (zie rubriek 5.2).

#### **Dosering**

Videx maagsapresistente capsules worden in een eenmaal daags of een tweemaal daags schema gegeven (zie rubriek 5.1).

De aanbevolen totale dagdosering is gebaseerd op het lichaamsgewicht (kg):

- voor patiënten die 60 kg of meer wegen: 400 mg per dag
- voor patiënten die minder dan 60 kg wegen: 250 mg per dag

De volgende tabel definieert het doseringsregime voor alle sterkten van de maagsapresistente capsules:

| Patiëntgewicht   | Totale dagdosis | Corresponderend regime                                                              |
|------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 60 kg of meer    | 400 mg          | 1 capsule van 400 mg (eenmaal daags)<br>of<br>1 capsule van 200 mg (tweemaal daags) |
| Minder dan 60 kg | 250 mg          | 1 capsule van 250 mg (eenmaal daags)<br>of<br>1 capsule van 125 mg (tweemaal daags) |

### ***Bijzondere populaties***

**Oudere populatie:** Omdat ouderen vaker een verminderde nierfunctie hebben moet de dosering zorgvuldig gekozen worden. Tevens dient de nierfunctie gecontroleerd te worden en de dosering daarop aangepast te worden (zie hieronder).

**Verminderde nierfunctie:** De volgende doseringen worden geadviseerd:

| Creatinineklaring<br>(ml/min) / Patiëntgewicht | Totale dagdosis              |                                 |
|------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
|                                                | 60 kg of meer<br>(dosis, mg) | minder dan 60 kg<br>(dosis, mg) |
| 60 of meer                                     | 400 mg                       | 250 mg                          |
| 30-59                                          | 200 mg                       | 150 mg*                         |
| 10-29                                          | 150 mg*                      | 100 mg*                         |
| minder dan 10                                  | 100 mg*                      | 75 mg*                          |

\* Deze sterkten van Videx maagsapresistente capsules zijn niet beschikbaar. Een andere Videx formulering moet gebruikt worden.

De dosering dient bij voorkeur te worden toegediend na dialyse (zie rubriek 4.4). Echter, het is niet nodig om na hemodialyse een aanvullende dosis Videx toe te dienen.

**Pediatrische patiënten:** Aangezien excretie via de urinewegen ook een belangrijke eliminatie route van didanosine is bij pediatrische patiënten, kan de klaring van didanosine afwijken bij pediatriche patiënten met verminderde nierfunctie. Ondanks dat er onvoldoende gegevens zijn om een specifieke dosisaanpassing van Videx aan te bevelen in deze patiëntenpopulatie, moet een verlaging van de dosering en/of een toename van het interval tussen de doseringen overwogen worden.

**Verminderde leverfunctie:** Voor patiënten met een verminderde leverfunctie is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

### ***Pediatriche patiënten***

**Pediatriche patiënten ouder dan 6 jaar:** Het gebruik van Videx maagsapresistente capsules is niet specifiek bestudeerd bij pediatriche patiënten. De aanbevolen dagdosis (gebaseerd op het lichaamsoppervlak) is 240 mg/m<sup>2</sup>.

**Pediatriche patiënten jonger dan 6 jaar:** De maagsapresistente capsules dienen niet geopend te worden vanwege mogelijk gevaar voor onopzettelijke inademing van de stof. Daarom is dit geneesmiddel ge-contraïndiceerd in deze leeftijdsgroep. Andere beter geschikte

Videx formuleringen zijn beschikbaar.

### **Wijze van toediening**

Om absorptie te optimaliseren, dient de intacte maagsapresistente capsule te worden ingenomen met tenminste 100 ml water. De patiënten dienen de capsules niet te openen om het toedienen te vergemakkelijken, omdat de absorptie hierdoor kan verminderen (zie rubriek 5.2).

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Co-administratie met stavudine vanwege het mogelijke optreden van de ernstige en/of levensbedreigende aandoeningen melkzuuracidose, afwijkingen bij de leverfunctie, pancreatitis en perifere neuropathie (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Pediatrische patiënten jonger dan 6 jaar (risico op onopzettelijke inademing).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Hoewel bewezen is dat effectieve virale suppressie met antiretrovirale behandeling het risico van seksuele overdracht substantieel vermindert, kan een nog aanwezig risico niet worden uitgesloten. Voorzorgsmaatregelen om overdracht te voorkomen dienen te worden genomen in overeenstemming met nationale richtlijnen.

**Pancreatitis** is een bekende ernstige complicatie bij hiv-patiënten. Het is ook in verband gebracht met didanosinetherapie en is in enkele gevallen fataal gebleken. Didanosine dient slechts met de uiterste voorzichtigheid te worden gebruikt door patiënten met pancreatitis in de anamnese. Er is een positieve relatie gevonden tussen het risico op pancreatitis en de dagelijkse dosis didanosine.

Indien de klinische toestand dit aangeeft, dient de toediening van didanosine gestaakt te worden totdat de diagnose pancreatitis uitgesloten kan worden door de juiste laboratorium- en beeldvormende technieken. Indien de behandeling met andere geneesmiddelen die pancreastoxiciteit kunnen veroorzaken noodzakelijk is (b.v. pentamidine), dient de behandeling met didanosine zo mogelijk opgeschort te worden. Indien combinatietherapie onvermijdelijk is dient de patiënt nauwkeurig geobserveerd te worden. Onderbreking van de therapie dient overwogen te worden indien biochemische "markers" van pancreatitis significant zijn toegenomen, zelfs in de afwezigheid van symptomen. Significante verhoging van triglyceriden is een bekende oorzaak van pancreatitis en vereist een nauwlettende observatie.

**Melkzuuracidose:** melkzuuracidose, meestal geassocieerd met hepatomegalie en hepatische steatose, is gerapporteerd na het gebruik van didanosine. Vroege symptomen (symptomatische hyperlactatemie) omvatten benigne digestieve symptomen (misselijkheid, braken en buikpijn), aspecifieke malaise, verlies van eetlust, gewichtsverlies, respiratoire symptomen (snelle en/of diepe ademhaling) of neurologische symptomen (waaronder spierzwakte). Melkzuuracidose heeft een hoge mortaliteit tot gevolg en kan worden geassocieerd met pancreatitis, leverfalen of nierfalen. Melkzuuracidose trad gewoonlijk na een paar maanden behandeling op.

De behandeling met didanosine dient gestaakt te worden in geval van symptomatische hyperlactatemie en metabole/melkzuuracidose, progressieve hepatomegalie of snel stijgende aminotransferasespiegels. Voorzichtigheid is geboden wanneer didanosine worden toegediend aan een patiënt (in het bijzonder vrouwen met overgewicht) met hepatomegalie, hepatitis of andere bekende risicofactoren voor leverziekte en hepatische steatose (waaronder het gebruik van bepaalde geneesmiddelen en alcohol). Patiënten met hepatitis C als bijkomstige infectie die worden behandeld met interferon alfa en ribavirine kunnen een speciaal risico hebben. Patiënten met verhoogd risico dienen nauwkeurig te worden gevolgd. (Zie ook rubriek 4.6 ).

**Leverafwijkingen:** Leverfalen met onbekende oorzaak trad sporadisch op bij patiënten die didanosine ontvingen. Bij de patiënten dient gelet te worden op verhogingen van leverenzymen en didanosinetherapie dient gestaakt te worden indien enzymspiegels tot meer dan 5 keer boven de bovengrens van de normaalwaarden uitkomen. Opnieuw beginnen met de therapie dient alleen overwogen te worden als het potentiële voordeel duidelijk opweegt tegen de mogelijke risico's.

De veiligheid en werkzaamheid van didanosine is niet onderzocht bij patiënten met significante onderliggende leverstoornissen. Patiënten met chronische hepatitis B of C, die worden behandeld met antiretrovirale combinatietherapie, lopen een verhoogd risico op ernstige en potentieel fatale bijwerkingen op de lever. Verwijs in het geval van gelijktijdige antivirale therapie voor hepatitis B of C ook naar de relevante productinformatie voor deze geneesmiddelen.

Patiënten met reeds bestaande lever disfunctie, waaronder chronische actieve hepatitis, hebben een verhoogde frequentie van leverfunctie afwijkingen tijdens antiretrovirale combinatietherapie en dienen volgens de standaarden gecontroleerd te worden. Als er aanwijzingen zijn voor verergering van de leverziekte in deze patiënten, dient staken of discontinuering van de behandeling overwogen te worden.

**Niet-cirrhotische portale hypertensie:** Post-marketing zijn gevallen van niet-cirrotische portale hypertensie gemeld, waaronder gevallen die geleid hebben tot levertransplantatie of dood. Gevallen van didanosine-gerelateerde niet-cirrotische portale hypertensie zijn bevestigd middels leverbiopsie bij patiënten zonder aanwijzingen voor virale hepatitis. Het ontstaan van de eerste verschijnselen en symptomen varieerde van maanden tot jaren na start van de didanosine behandeling. Vaak voorkomende verschijnselen waren onder andere verhoogde leverenzymwaarden, oesofageale varices, hematemesis, ascites en splenomegalie.

Patiënten die didanosine gebruiken dienen tijdens de reguliere consulten gecontroleerd te worden op vroege symptomen van portale hypertensie (bv. trombocytopenie en splenomegalie). Overwogen moet worden om geschikte laboratorium testen waaronder leverenzymen, serum bilirubine, albumine, volledig bloedbeeld, en internationale genormaliseerde ratio (INR) en echo uit te voeren. Didanosine dient gestopt te worden bij patiënten met bewezen niet-cirrhotische portale hypertensie.

**Perifere neuropathie:** Patiënten die didanosine gebruiken kunnen een toxische perifere neuropathie ontwikkelen die gewoonlijk gekenmerkt wordt door bilaterale, symmetrische, distale gevoelloosheid, tintelingen en pijn in de voeten en, minder frequent, in de handen. Indien er symptomen ontstaan van perifere neuropathie moeten patiënten overgezet worden op een alternatief behandelingsschema.

**Veranderingen in de retina of van de nervus opticus:** Patiënten die didanosine gebruiken vertonen in zeldzame gevallen beschadigingen van de retina of van de nervus opticus, vooral

bij doseringen die hoger zijn dan de aanbevolen dosis. Oogonderzoek, waaronder zichtscherpte, kleurherkenning en gedilateerd fundusonderzoek, dient daarom jaarlijks overwogen te worden bij patiënten die didanosine gebruiken en in geval van veranderingen in het zicht.

**Immuunreactiveringssyndroom:** Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii* (voorheen bekend als *Pneumocystis carinii*) pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig worden behandeld. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

**Lipoatrofie:** Het is aangetoond dat stavudine op basis van mitochondriale toxiciteit verlies van subcutaan vet veroorzaakt, wat het meest duidelijk is in het gezicht, op de ledematen en op de billen.

**Gewicht en metabole parameters:** Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidenstoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

**Osteonecrose:** Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden hiv-infectie en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

**Opportunistische infecties:** Patiënten die didanosine of enige andere antiretrovirale therapie krijgen kunnen opportunistische infecties en andere complicaties van hiv-infectie blijven ontwikkelen. Zij dienen daarom onder nauwlettend klinisch toezicht te blijven van artsen die ervaring hebben met de behandeling van patiënten met hiv-geassocieerde ziekten.

#### **Interactie met andere geneesmiddelen:**

**Tenofovir:** Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxilfumaraat en didanosine resulteert in een stijging van 40-60% van de systemische blootstelling aan didanosine, waardoor het risico op didanosine-gerelateerde bijwerkingen mogelijk toeneemt (zie rubriek 4.5). Zeldzame gevallen van pancreatitis en melkzuuracidose, soms met fatale gevolgen, zijn gemeld. Er is een lagere dosis didanosine (250 mg) getest om overmatige blootstelling aan didanosine te vermijden in geval van gelijktijdige toediening met tenofovir disoproxil fumaraat, maar dit is binnen verschillende geteste combinaties gepaard gegaan met meldingen van een hoog percentage virologisch falen en de ontwikkeling van resistentie, beide in een vroeg stadium.

Gelijktijdige toediening van tenofovir disoproxil fumarate en didanosine wordt daarom niet aanbevolen, met name niet bij patiënten met een hoge virusbelasting en een lage CD4-celtelling. Gelijktijdige toediening van tenofovir disoproxil fumarate en didanosine met een dosering van 400 mg per dag wordt geassocieerd met een significante afname in CD4-celtelling, mogelijk als gevolg van een intracellulaire interactie leidend tot verhoogd gefosforyleerd (d.w.z. actieve vorm van) didanosine. Als deze combinatie als absoluut noodzakelijk wordt beoordeeld, moeten patiënten nauwgezet worden gecontroleerd op werkzaamheid en op didanosine-gerelateerde bijwerkingen.

*Ganciclovir en valganciclovir:* Gelijktijdig gebruik van didanosine en ganciclovir of valganciclovir kan leiden tot didanosine geassocieerde toxiciteit. Patiënten moeten nauwlettend in de gaten worden gehouden (zie rubriek 4.5).

*Niet aanbevolen combinaties:* Pancreatitis (fatale en niet fatale) en perifere neuropathie (ernstig in sommige gevallen) zijn gemeld bij hiv-geïnfecteerde patiënten behandeld met didanosine in combinatie met hydroxyurea and stavudine (zie rubriek 4.3 en 4.5). Hepatotoxiciteit en leverfalen resulterend in overlijden zijn gemeld gedurende postmarketing surveillance studies bij hiv-geïnfecteerde patiënten die behandeld werden met antiretrovirale middelen en hydroxyurea: fatale leverstoornissen zijn het vaakst gemeld bij patiënten die werden behandeld met stavudine, hydroxyurea en didanosine. Daarom dient deze combinatie te worden vermeden.

*Allopurinol:* Gelijktijdige toediening van didanosine en allopurinol resulteert in een verhoogde systemische blootstelling aan didanosine, hetgeen kan leiden tot didanosine-geassocieerde toxiciteit. Gelijktijdige toediening van allopurinol en didanosine wordt daarom niet aanbevolen. Patiënten die worden behandeld met didanosine en die allopurinol toediening nodig hebben moeten overgezet worden op een alternatieve behandeling (zie rubriek 4.5)

Gelijktijdige toediening van ribavirine en didanosine wordt niet aanbevolen gezien de verhoogde kans op ongewenste bijwerkingen, in het bijzonder mitochondriële toxiciteit (zie rubriek 4.5).

**Drievoudige nucleoside therapie:** Er zijn meldingen van een hoog percentage vroegtijdig virologisch falen en de vroegtijdige ontwikkeling van resistentie wanneer didanosine werd gecombineerd met tenofovirdisoproxilfumarate en lamivudine als eenmaal daags regime.

**Patiënten met een zoutarm dieet:** Elke maagsapresistente capsule bevat 1,7 mg natrium.

#### Pediatrische patiënten

**Mitochondriale disfunctie:** Nucleoside en nucleotide analogen toonden *in vitro* en *in vivo* dat zij in verschillende mate mitochondriale schade veroorzaken. Er zijn meldingen van mitochondriale disfunctie bij hiv-negatieve kinderen die *in utero* en/of postnataal zijn blootgesteld aan nucleoside analogen. De belangrijkste gemelde bijwerkingen zijn hematologische stoornissen (anemie, neutropenie), metabole stoornissen (hyperlactatemie, hyperlipasemie). Deze bijwerkingen zijn vaak van voorbijgaande aard. Enkele later optredende neurologische stoornissen zijn gemeld (hypertonie, convulsies, afwijkend gedrag). Of deze neurologische stoornissen voorbijgaand of permanent zijn is thans onbekend. Ieder kind dat *in utero* is blootgesteld aan nucleoside en nucleotide analogen, ook hiv-negatieve kinderen, dienen klinische en laboratorium nacontroles te krijgen en indien er relevante signalen of symptomen zijn, volledig te worden onderzocht op mogelijke mitochondriale

disfunctie. Deze bevindingen beïnvloeden niet de huidige nationale aanbevelingen voor het gebruik van antiretrovirale behandeling bij zwangere vrouwen ter preventie van verticale overbrenging van hiv.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van didanosine met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze perifere neuropathie of pancreatitis kunnen veroorzaken, kan het risico op deze aandoeningen verhogen. Patiënten die dit soort geneesmiddelen gebruiken dienen nauwlettend geobserveerd te worden.

##### *Niet aangeraden voor gelijktijdig gebruik*

**Ribavarine:** Gebaseerd op *in vitro* gegevens verhoogt ribavirine de intracellulaire spiegels van didanosine trifosfaat. Fataal leverfalen, evenals perifere neuropathie, pancreatitis en symptomatische hyperlactatemie/melkzuuracidose zijn gemeld bij patiënten die didanosine en ribavirine toegediend kregen met of zonder stavudine. Gelijktijdig gebruik van ribavirine en didanosine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

**Tenofovir:** gelijktijdige toediening van didanosine en tenofovirdisoproxilfumaraat wordt niet aanbevolen (zie Tabel 1 en rubriek 4.4).

**Allopurinol:** Gelijktijdige toediening van didanosine en allopurinol (een xanthine-oxidase remmer) wordt niet aanbevolen. Patiënten die worden behandeld met didanosine en die allopurinol toediening nodig hebben moeten overgezet worden op een alternatief behandelingschema (zie Tabel 1 en rubriek 4.4.). Xanthine-oxidase is een enzym dat betrokken is bij het metabolisme van didanosine. Andere remmers van xanthine-oxidase kunnen, indien gelijktijdig toegediend, de blootstelling aan didanosine doen toenemen en zo de mogelijkheid op didanosine gerelateerde bijwerkingen vergroten. Patiënten dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op didanosine gerelateerde bijwerkingen (zie rubriek 4.8).

##### *Andere interacties*

Interacties tussen didanosine en antiretrovirale middelen of andere niet-antiretrovirale geneesmiddelen zijn weergegeven in onderstaande Tabel 1 (een toename is aangegeven met een “↑”, afname met een “↓”, geen verandering als “↔”). Tenzij anders vermeld, zijn de onderzoeken uitgevoerd bij hiv-geïnfecteerde patiënten.

**Tabel 1: Interacties tussen didanosine en andere geneesmiddelen**

| Geneesmiddel per therapeutische klasse (dosis in mg)                                        | Effect op geneesmiddel spiegels<br>Gemiddeld percentage verandering in AUC, C <sub>max</sub>       | Aanbeveling omtrent gelijktijdige gebruik met didanosine        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>ANTI-INFECTIVA</b>                                                                       |                                                                                                    |                                                                 |
| <b>Antiretrovirale middelen</b>                                                             |                                                                                                    |                                                                 |
| <b>Non-Nucleoside/nucleotide reverse transcriptaseremmers (NNRTIs)</b>                      |                                                                                                    |                                                                 |
| Etravirine/Didanosine gebufferde tablet (200 mg tweemaal daags / 400 mg enkelvoudige dosis) | didanosine:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>etravirine:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔ | Geen dosisaanpassingen nodig voor een van beide geneesmiddelen. |
| <b>Nucleoside/nucleotide reverse transcriptaseremmers (NRTIs)</b>                           |                                                                                                    |                                                                 |
| Stavudine / Didanosine gebufferde tablet (40 mg elke 12                                     | didanosine:<br>AUC: ↔                                                                              | Deze combinatie is gecontraïndiceerd omdat beide                |

| <b>Geneesmiddel per therapeutische klasse (dosis in mg)</b>                                                                                     | <b>Effect op geneesmiddel spiegels<br/>Gemiddeld percentage verandering in AUC, C<sub>max</sub></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Aanbeveling omtrent gelijktijdige gebruik met didanosine</b>                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| uur gedurende 4 dagen / 100 mg elke 12 uur gedurende 4 dagen)                                                                                   | C <sub>max</sub> : ↔<br><br>stavudine:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↑ 17%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | geneesmiddelen een hoog risico op mitochondriële toxiciteit geven (zie rubriek 4.3 en 4.4).   |
| Tenofovirdisoproxilfumaraat                                                                                                                     | Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxilfumaraat en didanosine resulteert in een stijging van 40-60% van de systemische blootstelling aan didanosine waardoor het risico op didanosine-gerelateerde bijwerkingen mogelijk toeneemt. Zelden zijn pancreatitis en lactaatacidose, soms met fatale gevolgen, gemeld. Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxilfumaraat en didanosine met een dosering van 400 mg per dag wordt geassocieerd met een significante afname in CD4-celtelling, mogelijk als gevolg van een intracellulaire interactie leidend tot verhoogd gefosforyleerd (d.w.z. actieve vorm van) didanosine. Behandeling met een lagere dosis van 250 mg didanosine gelijktijdig toegediend met tenofovirdisoproxilfumaraat wordt in verband gebracht met meldingen van een hoog percentage virologisch falen binnen verschillende geteste combinaties voor de behandeling van hiv-1 infectie. | Gelijktijdige toediening van didanosine en tenofovirdisoproxilfumaraat wordt niet aanbevolen. |
| Zidovudine/didanosine (200 mg elke 8 uur gedurende 3 dagen / 200 mg elke 12 uur gedurende 3 dagen)                                              | didanosine:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>zidovudine:<br>AUC: ↓ 10%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 16.5%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Geen dosisaanpassingen nodig voor een van beide geneesmiddelen.                               |
| <b>Proteaseremmers</b>                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                               |
| Darunavir/ritonavir/didanosine maagsapresistente capsules (600 mg toegediend met laag-gedoseerde ritonavir tweemaal daags/400 mg eenmaal daags) | Didanosine (toegediend op een lege maag 2 uur vóór darunavir/ritonavir dat wordt gebruikt met voedsel.):<br>AUC: ↓ 9%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 16%<br><br>darunavir (gelijktijdig toegediend met laag gedoseerde ritonavir):<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Geen dosisaanpassingen nodig voor een van genoemde geneesmiddelen.                            |

| Geneesmiddel per therapeutische klasse (dosis in mg)                                                                           | Effect op geneesmiddel spiegels<br>Gemiddeld percentage verandering in AUC, C <sub>max</sub>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Aanbeveling omtrent gelijktijdige gebruik met didanosine                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indinavir/didanosine maagsapresistente capsules (800 mg enkelvoudige dosis/400 mg enkelvoudige dosis)                          | indinavir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Geen dosisaanpassingen nodig voor een van genoemde geneesmiddelen.                                                                                                               |
| <b>Antibiotica</b>                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                  |
| Ciprofloxacin/didanosine maagsapresistente capsules (750 mg enkelvoudige dosis/400 mg enkelvoudige dosis)                      | ciprofloxacin:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Geen dosisaanpassingen nodig voor een van beide geneesmiddelen.                                                                                                                  |
| Dapsone/didanosine gebufferde tablet (100 mg enkelvoudige dosis/200 mg elke 12 uur gedurende 14 dagen)                         | dapsone:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Geen dosisaanpassingen nodig voor een van beide geneesmiddelen.                                                                                                                  |
| Ganciclovir/didanosine gebufferde tablet (1000 mg elke 8 uur/200 mg elk 12 uur)<br><br>valganciclovir                          | <p>didanosine (tegelijktijd met ganciclovir toegediend of 2 uur later):</p> <p>AUC<sub>steady-state</sub>: ↑ 111%<br/>C<sub>max</sub>: niet beschikbaar</p> <p>ganciclovir (2 uur later maar niet tegelijkertijd toegediend administred met didanosine):<br/>AUC<sub>steady-state</sub>: ↓ 21%<br/>C<sub>max</sub>: niet beschikbaar</p> <p>Hoewel de mate van toename van didanosine blootstelling bij gelijktijdig gebruik met valganciclovir niet is vastgesteld, kan er een toename van didanosine blootstelling verwacht worden bij gelijktijdig.</p> | Patiënten die een combinatie gebruiken van didanosine en ganciclovir of valganciclovir moeten nauwlettend in de gaten worden gehouden voor didanosine geassocieerde toxiciteit.. |
| Rifabutin/didanosine gebufferde tablet (300 of 600 mg per dag gedurende 12 dagen/167 of 250 mg elke 12 uur gedurende 12 dagen) | didanosine:<br>AUC: ↑ 13%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 17%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Geen dosisaanpassingen nodig voor een van beide geneesmiddelen.                                                                                                                  |
| Sulfamethoxazol/didanosine gebufferde tablet (1000 mg enkelvoudige dosis/200 mg enkelvoudige dosis)                            | <p>didanosine:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>sulfamethoxazole:<br/>AUC: ↓ 11%<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 12%</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Geen dosisaanpassingen nodig voor een van beide geneesmiddelen.                                                                                                                  |
| Trimethoprim/didanosine gebufferde tablet (200 mg enkelvoudige dosis/200 mg enkelvoudige dosis)                                | <p>didanosine:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 17%</p> <p>trimethoprim:<br/>AUC: ↑ 10%<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 22%</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Geen dosisaanpassingen nodig voor een van beide geneesmiddelen.                                                                                                                  |
| <b>ZUURREMMERS</b>                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                  |
| <b>H2-Receptorantagonisten</b>                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                  |
| Ranitidine/didanosine gebufferde tablet (150 mg enkelvoudige dosis, 2 uur vóór didanosine/375                                  | didanosine:<br>AUC: ↑ 14%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 13%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Geen dosisaanpassingen nodig voor een van beide geneesmiddelen.                                                                                                                  |

| Geneesmiddel per therapeutische klasse (dosis in mg)                                                                                                                               | Effect op geneesmiddel spiegels<br>Gemiddeld percentage verandering in AUC, C <sub>max</sub>        | Aanbeveling omtrent gelijktijdige gebruik met didanosine                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| mg enkelvoudige dosis)                                                                                                                                                             | ranitidine:<br>AUC: ↓ 16%<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>ANTI-EMETICA</b>                                                                                                                                                                |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Metoclopramide/didanosine gebufferde tablet (10 mg enkelvoudige dosis/300 mg enkelvoudige dosis)                                                                                   | didanosine:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↑ 13%                                                   | Geen dosisaanpassingen nodig voor een van beide geneesmiddelen.                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>ANTI-JICHTMIDDELEN</b>                                                                                                                                                          |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Allopurinol/didanosine gebufferde tablet (gezonde vrijwilliger, 300 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen/400 mg enkelvoudige dosis op Dag 1 en Dag 8)                                | didanosine:<br>AUC: ↑ 105%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 71%                                              | Gelijktijdige toediening van didanosine en allopurinol wordt niet aanbevolen. Patiënten die worden behandeld met didanosine en die allopurinol toediening nodig hebben moeten overgezet worden op een alternatief behandelingschema en dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op didanosine gerelateerde bijwerkingen |
| <b>OPIATEN</b>                                                                                                                                                                     |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Loperamide/didanosine gebufferde tablet (4 mg elke 6 uur gedurende 1 dag/300 mg enkelvoudige dosis)                                                                                | didanosine:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↓ 23%                                                   | Geen dosisaanpassingen nodig voor een van beide geneesmiddelen.                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Methadone/didanosine gebufferde tablet (chronische onderhoudsdosis/200 mg enkelvoudige dosis)<br>maagsapresistente capsules (chronische onderhoudsdosis/400 mg enkelvoudige dosis) | didanosine:<br>AUC: ↓ 57%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 66%<br><br>AUC: ↓ 29%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 41% | Bij gelijktijdige toediening van didanosine met methadon, dienen patiënten zorgvuldig gecontroleerd te worden op een adequate klinische respons.                                                                                                                                                                         |

In tegenstelling tot Videx kauwtabletten bevatten Videx maagsapresistente capsules geen antacida. Daarom wordt geen interactie verwacht op basis van veranderingen in het maagzuur als Videx maagsapresistente capsules gelijktijdig worden toegediend met medicijnen waarvan de absorptie beïnvloed wordt door maagzuur. Specifieke interactiestudies met ciprofloxacin, indinavir, ketoconazol, itraconazol en fluconazol vertoonden geen bewijs voor klinisch significante interactie (Tabel 1).

Gelijktijdige inname van Videx met voedsel verandert de farmacokinetiek van didanosine (zie rubriek 5.2).

### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van didanosine bij zwangere vrouwen en het is niet bekend of didanosine schade aan de ongeboren vrucht kan veroorzaken of het

vermogen tot voortplanting kan doen verminderen wanneer het in de zwangerschap wordt toegediend. Melkzuuracidose (zie rubriek 4.4), soms fataal, is waargenomen bij zwangere vrouwen die de combinatie van didanosine en stavudine kregen met of zonder andere antiretrovirale behandeling. Daarom dient de toepassing van didanosine tijdens de zwangerschap alleen overwogen te worden indien er een duidelijke indicatie bestaat en het te verwachten voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's.

Teratogeniteitstudies in ratten en konijnen leverden geen bewijs op voor embryotoxiciteit, foetotoxiciteit of teratogene effecten. Een studie in ratten toonde aan, dat didanosine en/of metabolieten de placenta passeerden en werden doorgegeven aan de foetus.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of didanosine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het wordt vrouwen die didanosine gebruiken aangeraden geen borstvoeding te geven in verband met mogelijk ernstige, nadelige effecten bij de zuigeling.

Bij doseringen van 1000 mg/kg/dag in ratten bleek didanosine licht toxisch voor de wijfjes en jonge dieren in het midden en aan het einde van de zoogperiode (verminderde voedselopname en verminderde gewichtstoename), maar de lichamelijke en functionele ontwikkeling van de nakomelingen werd niet geremd. Een verdere studie toonde aan, dat na orale toediening, didanosine en/of metabolieten in de moedermelk van zogende ratten werd uitgescheiden.

### Vruchtbaarheid

Bij ratten trad bij dagelijkse didanosinedoseringen tot en met 1000 mg/kg/dag geen afname op van het vermogen tot voortplanting van mannetjes en wijfjes na behandeling vóór en gedurende de paring, de drachtperiode en het zogen. In een perinatale en postnatale reproductiestudie bij ratten bleek didanosine geen toxische effecten te induceren.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er zijn geen effecten gezien op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

De meeste van de waargenomen ernstige bijwerkingen zijn over het algemeen het gevolg van de klinische voortgang van de hiv-infectie.

In eerder verzamelde gegevens betreffende Videx monotherapie werden, vergeleken met de gegevens van drievoudige therapie, geen andere veiligheidsaspecten gezien dan die hieronder beschreven. In vergelijkende studies tussen Videx (kauwtabletten) eenmaal daags en tweemaal daags gedoseerd, was er geen significant verschil ten aanzien van de incidentie van bijwerkingen.

Pancreatitis, die soms fataal kan zijn, werd gemeld bij <1% van de patiënten, die behandeld werden met Videx maagsapresistente capsules; patiënten met een voortgeschreden hiv-infectie of een pancreatitis in de anamnese kunnen een verhoogd risico hebben voor het ontwikkelen van pancreatitis (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Perifere neurologische symptomen (8%) zijn toegeschreven aan Videx (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen met matige of grotere ernst met tenminste een mogelijke relatie tot de behandeling (volgens de onderzoekers) die gemeld zijn in een open label klinische studie (studie-148) waarbij 482 patiënten werden behandeld met Videx kauwtabletten plus stavudine en nelfinavir en in een klinische studie (studie-152) waarin Videx maagsapresistente capsules werden onderzocht als onderdeel van een drievoudige therapie in 255 niet-voorbehandelde volwassenen met hiv-infectie worden in een lijst weergegeven. Tevens worden de bijwerkingen die zijn gerapporteerd na het in de handel brengen en een relatie hebben met Videx-bevattende anti-retrovirale behandelregimes, in de lijst weergegeven. De frequentie van bijwerkingen zoals hieronder vermeld is gedefinieerd met gebruikmaking van de volgende conventie: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

|                                                           |                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecties en parasitaire aandoeningen:                    | soms: sialo-adenitis*                                                                                                                                                |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen:                       | soms: anemie*, leukopenie*,<br>trombocytopenie*                                                                                                                      |
| Immuunsysteemaandoeningen:                                | soms: anafylactische reactie**                                                                                                                                       |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen:                   | vaak: anorexie*<br>soms: melkzuur-acidose*, diabetes mellitus*,<br>hypoglykemie**, hyperglykemie*                                                                    |
| Zenuwstelselaandoeningen:                                 | vaak: perifere neurologische symptomen<br>(inclusief neuropathie), hoofdpijn                                                                                         |
| Oogaandoeningen:                                          | soms: droge ogen*, retinale depigmentatie**,<br>opticus neuritis**                                                                                                   |
| Maagdarmsstelselaandoeningen:                             | zeer vaak: diarree<br>vaak: nausea, braken, abdominale pijn,<br>flatulentie*, droge mond*<br>zelden: parotisvergroting*                                              |
| Lever- en galaandoeningen:                                | vaak: hepatitis*<br>soms: hepatische steatose*, leverfalen**<br>zelden: niet-cirrhotische portale hypertensie*<br>(zie rubriek 4.4)                                  |
| Huid- en onderhuidaandoeningen:                           | vaak: rash<br>soms: alopecia*                                                                                                                                        |
| Bot-, skeletspierstelsel- en<br>bindweefselaandoeningen:  | vaak: myalgie (met of zonder toenames in<br>kreatine fosfokinase)*, artralgie*<br>soms: rhabdomyolyse met acuut nierfalen** en<br>hemodialyse*<br>zelden: myopathie* |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:              | vaak: gynaecomastie                                                                                                                                                  |
| Algemene aandoeningen en<br>toedieningsplaatsstoornissen: | vaak: vermoeidheid, asthenie*, koude<br>rillingen en koorts*, pijn*                                                                                                  |
| Onderzoeken:                                              | vaak: verhoogd/abnormaal serum amylase*,<br>verhoogd/abnormaal creatinefosfokinase*<br>soms: verhoogd/abnormaal alkaline<br>fosfatase*                               |

\* bijwerkingen waargenomen in postmarketing klinische onderzoeken in relatie tot didanosine-bevattende antiretrovirale behandeling

\*\* deze bijwerking is vastgesteld tijdens postmarketing surveillance maar niet gezien in gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek. De frequentiegroep is geschat middels statistische berekening, gebaseerd op het totale aantal patiënten dat is blootgesteld aan Videx in gerandomiseerd gecontroleerde klinische onderzoeken en compassionate use (n=1873).

**Laboratoriumtest-afwijkingen:**

Laboratoriumtest-afwijkingen (graad 3-4) die zijn gemeld in studies-148 (tabletten) en -152 (maagsapresistente capsules) omvatten toename van lipase bij 7% en respectievelijk 5%, toename van ALT bij 3% en respectievelijk 6%, toename van AST bij 3% en respectievelijk 5%, toename van urinezuur in beide studies bij 2% en toename van bilirubine bij 1% en respectievelijk <1%, van de patiënten. In beide studies -148 en -152, werd neutropenie (graad 3-4) gemeld bij 2%, anemie bij <1% in studie -148 en respectievelijk 1% in studie -152, en trombocytopenie bij 1% en respectievelijk <1% van de patiënten.

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Lipoatrofie: Het is aangetoond dat didanosine verlies van subcutaan vet veroorzaakt, wat het meest duidelijk is in het gezicht, op de ledematen en op de billen. De incidentie en de ernst van lipoatrofie hangen samen met cumulatieve blootstelling en is vaak niet reversibel wanneer de didanosinebehandeling wordt gestopt. Patiënten die Videx krijgen, moeten regelmatig onderzocht worden op tekenen van lipoatrofie en moeten hiernaar gevraagd worden. Indien lipoatrofie zich lijkt te ontwikkelen, moet de behandeling met Videx niet worden voortgezet (zie rubriek 4.4).

Metabole parameters: Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Osteonecrose: er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden hiv-infectie of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

Gevalen van melkzuuracidose, soms fataal, gewoonlijk geassocieerd met ernstige hepatomegalie en hepatische steatosis zijn gemeld met het gebruik van didanosine (zie rubriek 4.4).

***Pediatrische patiënten***

Veiligheidsgegevens bij pediatrische patiënten waren over het algemeen gelijk aan welke bij volwassenen werden gezien. Een verhoogde hematotoxiciteit werd gerapporteerd met de combinatie met zidovudine in vergelijking met didanosine in monotherapie. Veranderingen van de retina of oogzenuw zijn gerapporteerd in een klein aantal pediatrische patiënten meestal bij hogere doseringen dan wordt geadviseerd (zie rubriek 4.4).

**Melding van vermoedelijke bijwerkingen**

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb.

Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

**4.9 Overdosering**

Er is geen antidotum bekend in geval van een overdosering met didanosine. Ervaring opgedaan in eerdere studies waarin didanosine aanvankelijk werd toegediend in doseringen die 10 keer de nu aanbevolen dosis bedroegen, gaf aan dat de verwachte complicaties van overdosering pancreatitis, perifere neuropathie, hyperurikemie en leverdisfunctie zouden kunnen zijn.

Didanosine is niet dialyseerbaar door peritoneaaldialyse, hoewel er enige klaring is door hemodialyse. (De fractionele verwijdering van didanosine tijdens een gemiddelde hemodialyse van 3 tot 4 uur was ongeveer 20-35% van de hoeveelheid die bij aanvang van de dialyse aanwezig was in het lichaam.)

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Nucleoside reverse transcriptaseremmer, ATC Code : J05AF02

#### **Werkingsmechanisme**

Nadat didanosine (2', 3'-dideoxyinosine) de cel is binnengedrongen wordt het enzymatisch omgezet in dideoxyadenosinetrifosfaat (ddATP), de werkzame metaboliet. Tijdens de virale nucleïnezuurreplicatie, voorkomt incorporatie van dit 2', 3'-dideoxynucleoside de ketenverlenging, en remt daardoor de replicatie van het virus.

#### **Antiretrovirale activiteit *in vitro***

Didanosine is een remmer van hiv-1 en hiv-2 replicatie in gekweekte humane cellen en cellijnen.

#### **Resistentie**

Huidige gegevens wijzen erop dat de incidentie van resistentie voor didanosine weinig voorkomt en dat de resistentie matig van ernst is. Isolaten, die resistent zijn voor didanosine zijn *in vivo* geselecteerd en zijn geassocieerd met specifieke genotypische veranderingen in het reverse transcriptase gebied (codons L74V (meest gangbaar), K65R, M184V en T69S/G/D/N). Klinische isolaten, die een afname in didanosine gevoeligheid lieten zien, herbergden één of meer didanosine-geassocieerde mutaties. Gemuteerde virussen die de L74V-substitutie bevatten, lieten een afname in virale fitheid zien en keren, in afwezigheid van didanosine, snel terug tot een wild type.

#### **Kruisresistentie**

Kruisresistentie tussen didanosine en om het even welke antiretrovirale klasse behalve nucleoside reverse transcriptaseremmers (NRTI's) is onwaarschijnlijk. Kruisresistentie tussen didanosine en NRTI's is gezien bij isolaten, die multi-resistente mutaties zoals Q151M, K65R, 3 of meer thymide-analoog geassocieerde mutaties (TAMs), T69ins of meervoudige, met nucleoside-analoog geassocieerde, mutaties (NAMs) bevatten.

#### **Klinische resultaten**

Het effect van Videx kauwtabletten (tweemaal daags gedoseerd) alleen of in combinatie met zidovudine werd geëvalueerd in een aantal belangrijke gerandomiseerde en gecontroleerde klinische studies (ACTG175, ACTG152, DELTA, CPCRA007). Deze studies bevestigden het verminderde risico op progressie van de ziekte of sterfte met Videx kauwtabletten (tweemaal

daags) in monotherapie of in combinatie met zidovudine, in vergelijking met zidovudine-monotherapie. Dit werd onderzocht bij hiv geïnfecteerden, inclusief symptomatische en asymptomatische volwassenen met CD4-waarden <500 cellen/mm<sup>3</sup> en pediatrie patiënten met tekenen van immunosuppressie. Het eerste bewijs van het klinisch voordeel van didanosine is aangetoond door het ACTG175-onderzoek met Videx kauwtabletten tweemaal daags. Deze studie toonde aan dat 8 weken behandeling met zidovudine (200 mg) drieemaal daags, Videx (200 mg) tweemaal daags, of Videx (200 mg) tweemaal daags plus zidovudine (200 mg) drieemaal daags het gemiddelde plasma hiv-RNA verminderde met respectievelijk 0,26, 0,65 en 0,93 log<sub>10</sub> kopieën/ml.

#### *Bij anti-retroviraal naïeve patiënten*

De effectiviteit van Videx tablet of poeder werd geëvalueerd in niet-voorbehandelde patiënten met hiv-infectie, in twee (48-weeken) gerandomiseerde open klinische studies.

*Studie START II* (n=205) was een multicenter, gerandomiseerd, open-label studie waarin Videx (200 mg of 125 mg bij lichaamsgewicht <60 kg) tweemaal daags plus stavudine (40 mg of 30 mg bij lichaamsgewicht <60 kg) tweemaal daags en indinavir (800 mg) driemaal daags is vergeleken met zidovudine (200 mg) driemaal daags plus lamivudine (150 mg) tweemaal daags en indinavir (800 mg) driemaal daags. De resultaten waren in het voordeel van Videx-arm gedurende 48 weken van behandeling. Echter, er kan geen formele conclusie worden getrokken ten aanzien van de gelijkwaardigheid van de twee kuren.

Omdat didanosine een zeer lange intracellulaire halfwaardetijd (>24 uur) vertoont, hetgeen resulteert in een accumulatie van het farmacologisch actieve ddATP-deel gedurende langere tijd, is de toediening van de totale dagdosering van Videx in een eenmaal daags regime in klinische studies onderzocht.

*Studie - 148* (n=756) was een gerandomiseerde open-label studie waarin Videx (400 mg of 250 mg bij lichaamsgewicht <60 kg) eenmaal daags plus stavudine (40 mg of 30 mg bij lichaamsgewicht <60 kg) tweemaal daags en nelfinavir (750 mg) driemaal daags is vergeleken met zidovudine (300 mg) tweemaal daags plus lamivudine (150 mg) tweemaal daags en nelfinavir (750 mg) driemaal daags (Tabel 2). Na 48 weken behandeling waren de resultaten uitgedrukt in het deel van de patiënten zonder aantoonbaar virus in het voordeel van de zidovudine, lamivudine en nelfinavir arm ten opzichte van de Videx, stavudine en nelfinavir arm (het deel van de patiënten met hiv-RNA kopieën <400 kopieën/ml was 53% voor de Videx bevattende arm en 62% voor de vergelijkende arm). Echter, er kunnen om methodologische redenen geen formele conclusies uit deze studie worden getrokken.

**Tabel 2: Uitkomst van gerandomiseerde behandeling in Week 48 (Studie -148)**

| <b>Parameter</b>                                                               | <b>Videx +<br/>stavudine +<br/>nelfinavir<br/>n=503</b> | <b>zidovudine +<br/>lamivudine +<br/>nelfinavir<br/>n=253</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>Hiv RNA &lt; 400 kopieën/ml, behandelrespons, %</b>                         |                                                         |                                                               |
|                                                                                | 53                                                      | 62                                                            |
| <b>Hiv RNA &lt; 50 kopieën/ml, behandelrespons, %</b>                          |                                                         |                                                               |
|                                                                                | 37                                                      | 47                                                            |
| <b>Hiv RNA Gemiddeld verschil t.o.v. Baseline, log<sub>10</sub> kopieën/ml</b> |                                                         |                                                               |
|                                                                                | -2.46 (n=321 <sup>a</sup> )                             | -2.65 (n=173 <sup>a</sup> )                                   |
| <b>CD4 Gemiddeld verschil t.o.v. Baseline, cellen/mm<sup>3</sup></b>           |                                                         |                                                               |
|                                                                                | 208.5 (n=320 <sup>a</sup> )                             | 215.7 (n=173 <sup>a</sup> )                                   |

<sup>a</sup> Aantal evalueerbare patiënten.

De effectiviteit van Videx maagsapresistente capsules werd geëvalueerd in niet-voorbehandelde volwassenen met hiv-infectie als onderdeel van een drievoudige therapie in twee gerandomiseerde open klinische studies (48 weken).

*Studie -152* (n=511) was een gerandomiseerde opel-label studie gedurende 48 weken waarin Videx maagsapresistente capsules (400 mg eenmaal daags) plus stavudine (40 mg tweemaal daags) en nelfinavir (750 mg driemaaldaags) is vergeleken met Zidovudine plus lamivudine (300 mg + 150 mg in combinatie tweemaal daags) en nelfinavir (750 mg driemaal daags) (Tabel 3). De analyse zoals beschreven in het protocol liet zien dat het deel van de patiënten met hiv-RNA spiegels < 400 kopieën/ml op week 48 overeenkomstig was voor de Videx maagsapresistente capsules arm en de vergelijkende arm. Overeenkomstige log<sub>10</sub> afnames (Time Averaged Difference) van plasma hiv-RNA ten opzichte van de uitgangswaarde werden gezien in beide studie armen.

*In studie -158* (n=138) werden de antivirale activiteit en verdraagbaarheid van Videx maagsapresistente capsules (400 mg of 250 mg bij lichaamsgewicht <60 kg) vergeleken met tabletten (400 mg of 250 mg bij lichaamsgewicht <60 kg), beiden eenmaal daags gegeven met stavudine (40 mg tweemaal daags) en nelfinavir (750 mg driemaal daags). Na 48 weken behandeling waren er overeenkomstige log<sub>10</sub> afnames (Time Averaged Difference) van plasma hiv-RNA ten opzichte van de uitgangswaarde in beide studie armen. De percentages van patiënten zonder aantoonbaar virus (detectielimiet < 400 kopieën/ml) waren van dezelfde orde grootte tussen de twee Videx armen. Vanwege de hoge uitval (> 50%) in dit onderzoek, kan geen definitieve conclusie worden getrokken over gegevens op lange termijn. De werkzaamheid van Videx maagsapresistente capsules is niet vastgesteld bij vergevorderde ziekte of in antiretroviraal zeer ervaren patiënten.

**Tabel 3: Uitkomst van gerandomiseerde behandeling in Week 48 (Studie -152)**

| Parameter                                                                      | Videx (capsule) + stavudine<br>+ nelfinavir<br>n=258 | Zidovudine + lamivudine<br>+ nelfinavir<br>n=253 |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Hiv RNA &lt; 400 kopieën/ml, behandelrespons, %</b>                         |                                                      |                                                  |
|                                                                                | 56                                                   | 53                                               |
| <b>Hiv RNA &lt; 50 kopieën/ml, behandelrespons, %</b>                          |                                                      |                                                  |
|                                                                                | 37                                                   | 35                                               |
| <b>Hiv RNA Gemiddeld verschil t.o.v. Baseline, log<sub>10</sub> kopieën/ml</b> |                                                      |                                                  |
|                                                                                | -2.51 (n=194 <sup>a</sup> )                          | -2.51 (n=185 <sup>a</sup> )                      |
| <b>CD4 Gemiddeld verschil t.o.v. Baseline, cellen/mm<sup>3</sup></b>           |                                                      |                                                  |
|                                                                                | 157.3 (n=188 <sup>a</sup> )                          | 188.6 (n=183 <sup>a</sup> )                      |

<sup>a</sup> Aantal evalueerbare patiënten.

#### *Bij al eerder behandelde patiënten*

*Studie - 147*(n=123) was een gerandomiseerde open-label studie met twee armen, waarin Videx (400 mg of 250 mg bij lichaamsgewicht <60 kg) eenmaal daags werd vergeleken met Videx (200 mg of 125 mg bij lichaamsgewicht <60 kg) tweemaal daags, in combinatie met stavudine en zidovudine. De studie geeft aan dat bij voornamelijk asymptomatische patiënten (n=123), die stabiel waren op hun eerste combinatietherapie van drie middelen met Videx in tweemaal daagse dosering, het wijzigen naar eenzelfde therapie met Videx eenmaal daags geen invloed had op korte termijn (24 weken) op het aanwezige antiviraal effect.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Didanosine wordt bij lage pH snel afgebroken. Daarom geven de maagzuurresistente korrels in Videx maagsapresistente capsules didanosine bij hogere pH vrij in de dunne darm.

De toediening van Videx maagsapresistente capsules tijdens een maaltijd met hoog vetgehalte vermindert significant de AUC (19%) en  $C_{\max}$  (46%) vergeleken met inname op een lege maag. De toediening van Videx maagsapresistente capsules tijdens een lichte maaltijd of 1 uur voor of 2 uur na een lichte maaltijd, resulteert in een significante afname van zowel de AUC (respectievelijk 27%, 24% en 10%) en de  $C_{\max}$  (respectievelijk 22%, 15% en 15%) van didanosine ten opzichte van de inname op een lege maag.

In een ander onderzoek, resulteerde toediening van Videx maagsapresistente capsules 1 1/2, 2 en 3 uur voor een lichte maaltijd in equivalente  $C_{\max}$  en AUC waarden vergeleken met toediening op nuchtere maag.

Om de invloed van voedsel op de farmacokinetiek van didanosine te minimaliseren, dienen Videx maagsapresistente capsules te worden ingenomen op een lege maag tenminste 2 uur voor of 2 uur na de maaltijd (zie rubriek 4.2).

Gerelateerd aan de toediening van intacte de Videx maagsapresistente capsule op een lege maag, resulteerden opening van de capsule en toediening van de didanosine maagzuurresistente korrels gestrooid op yoghurt en appelmoes in een significante afname van de AUC (respectievelijk 20% en 18%) en de  $C_{\max}$  (respectievelijk 30% en 24%).

Equivalente waarden voor de AUC worden gezien voor de kauwtablet- en capsuleformuleeringen van Videx in gezonde vrijwilligers en hiv-patiënten. De snelheid van absorptie is met de capsules kleiner dan met de kauwtablet: de  $C_{\max}$  voor Videx maagsapresistente capsules is 60% ten opzichte van de  $C_{\max}$  voor de kauwtablet. De tijd om  $C_{\max}$  te bereiken is ongeveer 2 uur voor Videx maagsapresistente capsules en 0,67 uur voor de Videx kauwtablet.

Bij 30 patiënten, die een enkele dosis didanosine 400 mg als Videx maagsapresistente capsules innamen op een lege maag was de AUC  $2432 \pm 919$  ng·h/ml (38%) (gemiddelde  $\pm$  SD [%CV]) en de  $C_{\max}$  was  $933 \pm 434$  ng/ml (47%).

### Distributie

Het verdelingsvolume onder steady-state condities is gemiddeld 54 liter hetgeen er op wijst dat er enige opname van didanosine door lichaamweefsel plaatsvindt. De didanosinespiegel in de liquor cerebrospinalis (CSF) bedraagt 1 uur na infusie gemiddeld 21% van de gelijktijdig gemeten plasmaspiegel.

### Biotransformatie

Het metabolisme van didanosine is bij de mens niet geëvalueerd. Echter, op basis van dierstudies wordt aangenomen dat het dezelfde eliminatieroutes volgt als endogene purines.

### Eliminatie

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd na intraveneuze toediening van didanosine is ongeveer 1,4 uur. De renale klaring vertegenwoordigt 50% van de totale lichaamsklaring (800 ml/min) hetgeen erop wijst dat naast de glomerulaire filtratie, actieve tubulaire secretie verantwoordelijk is voor de renale eliminatie van didanosine. Van een orale dosis wordt ongeveer 20% didanosine in de urine teruggevonden. Er is geen bewijs voor accumulatie van didanosine na orale toediening gedurende 4 weken.

**Verminderde leverfunctie:** Er zijn geen significante veranderingen in de farmacokinetiek van didanosine gezien bij hemofilie-patiënten met chronische, persisterende verhogingen van

leverfunctie enzymen (n=5), die indicatief zijn voor een verminderde leverfunctie; hemofilie-patiënten met normale of minder ernstige verhogingen van leverfunctie enzymen (n=8); en niet-hemofilie-patiënten met normale enzymwaarden (n=8) volgend op een eenmalige IV of orale dosis. De farmacokinetiek van didanosine is ook onderzocht bij 12 niet-hiv geïnfecteerde patiënten met matige (n=8) tot ernstige (n=4) leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse B of C). De gemiddelde AUC en  $C_{\max}$  waarden na een eenmalige dosering van 400 mg didanosine waren respectievelijk ongeveer 13% tot 19% hoger bij patiënten met een verminderde leverfunctie ten opzichte van vergelijkbare gezonde patiënten. De AUC en  $C_{\max}$  waarden bij patiënten met verminderde leverfunctie waren vergelijkbaar met die waargenomen bij gezonde patiënten uit andere onderzoeken en liggen binnen de farmacokinetische variabiliteit van didanosine (zie rubriek 4.2).

**Verminderde nierfunctie:** De halfwaardetijd van didanosine na orale toediening nam toe van een gemiddelde van 1,4 uur bij patiënten met een normale nierfunctie tot 4,1 uur bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen die aangewezen waren op dialyse. Na een orale dosis was didanosine niet detecteerbaar in de peritoneale dialysevloeistof; Recovery in het hemodialysaat varieerde van 0,6% tot 7,4% van de dosis gedurende een dialyseperiode van 3-4 uur. Patiënten met een creatinine klaring < 60ml/min hebben mogelijk een groter risico op didanosine toxiciteit als gevolg van afgenomen geneesmiddelklaring. Voor deze patiënten wordt dosisverlaging aanbevolen (zie rubriek 4.2).

### ***Pediatrische patiënten***

Er zijn geen specifieke farmacokinetische gegevens bij pediatrische patiënten behandeld met Videx maagsapresistente capsules.

## **5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek**

De laagste letale dosis in acute toxiciteitsstudies in de muis, de rat en de hond was hoger dan 2000 mg/kg, wat ongeveer equivalent is met 300 maal de geadviseerde maximale humane dosering (kauwtabletten).

**Toxiciteit na herhaalde doseringen:** Toxiciteitsstudies met herhaalde orale doseringen (> 90 dagen) gaven aanwijzingen voor een dosisbeperkende skeletspiertoxiciteit in knaagdieren (maar niet in honden) met doseringen die 1,2 tot 12 maal de humane doseringen bedroegen. Bovendien werd in studies met herhaalde doseringen leukopenie waargenomen in honden en ratten en gastro-intestinale verstoringen (zachte ontlasting, diarree) werden gezien bij honden bij doseringen van 5-14 maal de humane dosering.

**Carcinogeniteit:** In carcinogeniteitsstudies zijn non-neoplastische afwijkingen gezien waaronder skeletspier myopathie, leverafwijkingen en een exacerbatie van spontane leeftijd-gerelateerde cardiomyopathie.

Levenslange carcinogeniteitsstudies zijn uitgevoerd bij muizen en ratten gedurende respectievelijk 22 en 24 maanden. Er werden, tijdens of aan het eind van de doseringsperiode, geen geneesmiddel gerelateerde neoplasmata gezien bij muizen. Bij ratten werden statistisch significante toenames gezien in granulosa-celtumoren in de groep van hoog gedoseerde wijfjes, subcutane fibrosarcomen en histiocyten sarcomen in de groep hoog gedoseerde mannetjes en hemangiomen in de groep van gemiddeld en hoog gedoseerde mannetjes. De relatie met het geneesmiddel en klinische relevantie van deze statistische bevindingen waren niet duidelijk.

**Genotoxiciteit:** Resultaten van genotoxiciteitsstudies suggereren dat didanosine niet

mutageen is bij biologisch en farmacologisch relevante doseringen. Bij significant verhoogde concentraties *in vitro*, waren de genotoxische effecten van didanosine in dezelfde orde van grootte als die van natuurlijke DNA nucleosiden.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumcarmellose

Diethylftalaat

30% methacrylzuurcopolymeer dispersie (Eudragit L30D-55)

Natriumzetmeelglycolaat (Type A)

Talk

Capsulehuls:

Gelatine

Natriumlaurylsulfaat

Titaandioxide (E171).

Capsule opdruk (eetbare inkt):

Schellak

Propyleenglycol,

Simethicon

Rood ijzeroxide (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Polyvinylchloride/polyethyleen/ACLAR/ aluminiumfolie blisterverpakkingen met 10 capsules per blisterkaart en 3 kaarten per kartonnen doosje (30 capsules) of met 10 capsules per blisterkaart en 6 kaarten per kartonnen doosje (60 capsules). Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Orteliuslaan 1000  
3528 BD Utrecht

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 25453.

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING  
VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlenging van de vergunning: 30 mei 2002

Datum van laatste hernieuwing: 30 december 2007

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.3, 4.4, 4.5 en 4.8: 20 april 2016