

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Videx 2 g, poeder voor drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Didanosine (2 g per flacon)

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor drank.

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 moet Videx tenminste 30 minuten voor een maaltijd worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

Dosering

Videx, poeder voor drank wordt eenmaal daags of tweemaal daags op een lege maag gegeven (zie rubriek 5.1). Voor tweemaal daags dosering is het dosering interval elke 12 uur.

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

Patiëntgewicht	Tweemaal daags (dosis, mg)	Eenmaal daags (*) (dosis, mg)
60 kg of meer	200	400
minder dan 60 kg	125	250

(*) De totale dagdosis Videx kan in een eenmaal daags schema worden gegeven (zie rubriek 5.1).

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:

	Totale dagdosis
--	-----------------

Patiëntgewicht	60 kg of meer (dosis, mg)		minder dan 60 kg (dosis, mg)	
Creatinineklaring (ml/min)	Tweemaal daags	Eenmaal daags	Tweemaal daags	Eenmaal daags
60 of meer	200	400	125	250
30-59	100	200	75	150
10-29	(*)	150	(*)	100
minder dan 10	(*)	100	(*)	75

(*) Deze patiënten krijgen alleen een eenmaaldaags schema.

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: Omdat urinaire excretie ook de belangrijkste eliminatieroute van didanosine bij pediatrische patiënten is, kan de klaring van didanosine veranderen bij pediatrische patiënten met een verminderde nierfunctie. Alhoewel er onvoldoende gegevens zijn om voor deze patiëntenpopulatie een specifiek dosisaanpassing van Videx aan te bevelen, moet een verlaging van de dosis en/of een toename van het doseerinterval overwogen worden.

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

Pediatrische patiënten

De aanbevolen dosis (gebaseerd op het lichaamsoppervlak) is 240 mg/m²/dag (180 mg/m²/dag in combinatie met zidovudine) verdeeld over één of twee doses.

Pediatrische Dosering Richtlijnen

	Lichaamsoppervlak (m ²)	Totale dagdosis (*) (mg/dag)
240 mg/m ² /dag	0,5	120
	1,0	240
	1,5	360

(*) Tweemaal of eenmaal daags, zie rubriek 6.6

Zuigelingen jonger dan 3 maanden: Er is onvoldoende klinische ervaring om een doseerschema aan te kunnen bevelen.

Wijze van toediening

Voorafgaand aan toediening dient het poeder volgens de aanwijzingen met een antacidum te worden klaargemaakt. Geschikte antacida kunnen worden ingedeeld in 3 groepen (A, B of C) en de bereidingsinstructies zijn verschillend voor elk van de antacida-groepen. Zie rubriek 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen.

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).

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 didanosine-therapie 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.

Immuunreacteringsyndroom: 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 jiroveci (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 immuunreactering 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 corticosteroiden, 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 hiv-geassocieerde ziekten.

Interacties met andere geneesmiddelen:

Tenofovir: Gelijktijdige toediening van tenofovir disoproxil fumarate 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 fumarate, 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 didanoside en ganciclovir of valganciclovir kan leiden tot didanoside 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 tenofovir disoproxil fumarate en lamivudine als eenmaal daags regime.

Pediatrische patiënten

Zuigelingen jonger dan 3 maanden: Er is onvoldoende klinische ervaring om een doseerschema aan te kunnen bevelen.

Mitochondriale disfunctie: Nucleoside en nucleotide analogen toonden *in vitro* en *in vivo* dat zij in variërende 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

Gebaseerd op de resultaten van een studie met ketoconazol wordt aangeraden om geneesmiddelen die door de zuurgraad van de maag kunnen worden beïnvloed (bijv. orale antimycotica zoals itraconazol) minstens 2 uur voor de toediening van didanosine in te nemen (zie Tabel 1).

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

Ribavirine: Gebaseerd op *in vitro* gegevens verhoogt ribavirine de intracellulaire spiegels van didanosine trifosfaat. Fataal leverfalen, evenals perifere neuropathie, pancreatitis en symptomatische hyperlactatemie/lactaat acidose 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).

Antibiotica: Net als bij andere producten die componenten van een magnesium-en/of aluminium-antacidum bevatten dient het Videx poeder voor drank, dat volgens de bereidingsinstructie met een aluminium en magnesium bevattend antacidum is klaargemaakt, niet gelijk met tetracycline-antibiotica ingenomen te worden. Ook worden de plasmaconcentraties van sommige chinolon-antibiotica (bijvoorbeeld ciprofloxacine) verminderd door de toediening van de antacida waarmee Videx klaargemaakt is (zie Tabel 1). Het wordt geadviseerd om geneesmiddelen, die een interactie kunnen geven met antacida, niet binnen 2 uur na het innemen van de klaargemaakte Videx drank toe te dienen.

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 Gemiddeld percentage verandering in AUC, C _{max}	Aanbeveling omtrent gelijktijdige gebruik met didanosine
ANTI-INFECTIVA		
Antiretrovirale middelen		
Non-Nucleoside/nucleotide reverse transcriptaseremmers (NNRTIs)		
Etravirine/Didanosine gebufferde tablet (200 mg tweemaal daags / 400 mg enkelvoudige dosis)	didanosine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ etravirine: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Geen dosisaanpassingen nodig voor een van beide geneesmiddelen.
Nucleoside/nucleotide reverse transcriptaseremmers (NRTIs)		
Stavudine / Didanosine gebufferde tablet (40 mg elke 12 uur gedurende 4 dagen / 100 mg elke 12 uur gedurende 4 dagen)	didanosine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ stavudine: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 17%	Deze combinatie is gecontraïndiceerd omdat beide geneesmiddelen een hoog risico op mitochondriële toxiciteit geven (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Geneesmiddel per therapeutische klasse (dosis in mg)	Effect op geneesmiddel spiegels Gemiddeld percentage verandering in AUC, C_{max}	Aanbeveling omtrent gelijktijdige gebruik met didanosine
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 lactatacidose, 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: AUC: ↔ C _{max} : ↔ zidovudine: AUC: ↓ 10% C _{max} : ↓ 16.5%	Geen dosisaanpassingen nodig voor een van beide geneesmiddelen.
Proteaseremmers		
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.): AUC: ↓ 9% C _{max} : ↓ 16% darunavir (gelijktijdig toegediend met laag gedoseerde ritonavir): AUC: ↔ C _{max} : ↔	Geen dosisaanpassingen nodig voor een van genoemde geneesmiddelen.
Indinavir/didanosine maagsapresistente capsules (800 mg enkelvoudige dosis/400 mg enkelvoudige dosis)	indinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Geen dosisaanpassingen nodig voor een van genoemde geneesmiddelen.
Antibiotica		

Geneesmiddel per therapeutische klasse (dosis in mg)	Effect op geneesmiddel spiegels Gemiddeld percentage verandering in AUC, C_{max}	Aanbeveling omtrent gelijktijdige gebruik met didanosine
Ciprofloxacin/didanosine maagsapresistente capsules (750 mg enkelvoudige dosis/400 mg enkelvoudige dosis)	ciprofloxacin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	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: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Geen dosisaanpassingen nodig voor een van beide geneesmiddelen.
Ganciclovir/didanosine gebufferde tablet (1000 mg elke 8 uur/200 mg elk 12 uur) valganciclovir	didanosine (tegelijktijd met ganciclovir toegediend of 2 uur later): AUC _{steady-state} : ↑ 111% C _{max} : niet beschikbaar ganciclovir (2 uur later maar niet tegelijkertijd toegediend administred met didanosine): AUC _{steady-state} : ↓ 21% C _{max} : niet beschikbaar 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.	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: AUC: ↑ 13% C _{max} : ↑ 17%	Geen dosisaanpassingen nodig voor een van beide geneesmiddelen.
Sulfamethoxazol/didanosine gebufferde tablet (1000 mg enkelvoudige dosis/200 mg enkelvoudige dosis)	didanosine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ sulfamethoxazole: AUC: ↓ 11% C _{max} : ↓ 12%	Geen dosisaanpassingen nodig voor een van beide geneesmiddelen.
Trimethoprim/didanosine gebufferde tablet (200 mg enkelvoudige dosis/200 mg enkelvoudige dosis)	didanosine: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 17% trimethoprim: AUC: ↑ 10% C _{max} : ↓ 22%	Geen dosisaanpassingen nodig voor een van beide geneesmiddelen.
ZUURREMMERS		
H2-Receptorantagonisten		
Ranitidine/didanosine gebufferde tablet (150 mg enkelvoudige dosis, 2 uur vóór didanosine/375 mg enkelvoudige dosis)	didanosine: AUC: ↑ 14% C _{max} : ↑ 13% ranitidine: AUC: ↓ 16% C _{max} : ↔	Geen dosisaanpassingen nodig voor een van beide geneesmiddelen.
ANTI-EMETICA		

Geneesmiddel per therapeutische klasse (dosis in mg)	Effect op geneesmiddel spiegels Gemiddeld percentage verandering in AUC, C_{max}	Aanbeveling omtrent gelijktijdig gebruik met didanosine
Metoclopramide/didanosine gebufferde tablet (10 mg enkelvoudige dosis/300 mg enkelvoudige dosis)	didanosine: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 13%	Geen dosisaanpassingen nodig voor een van beide geneesmiddelen.
ANTI-JICHTMIDDELEN		
Allopurinol/didanosine gebufferde tablet (gezonde vrijwilliger, 300 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen/400 mg enkelvoudige dosis op Dag 1 en Dag 8)	didanosine: AUC: ↑ 105% C _{max} : ↑ 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
OPIATEN		
Loperamide/didanosine gebufferde tablet (4 mg elke 6 uur gedurende 1 dag/300 mg enkelvoudige dosis)	didanosine: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23%	Geen dosisaanpassingen nodig voor een van beide geneesmiddelen.
Methadone/didanosine gebufferde tablet (chronische onderhoudsdosis/200 mg enkelvoudige dosis) maagsapresistente capsules (chronische onderhoudsdosis/400 mg enkelvoudige dosis)	didanosine: AUC: ↓ 57% C _{max} : ↓ 66% AUC: ↓ 29% C _{max} : ↓ 41%	Bij gelijktijdige toediening van didanosine met methadon, dienen patiënten zorgvuldig gecontroleerd te worden op een adequate klinische respons.

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

Pediatrie 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.

Teratogeniteitsstudies 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 eenmaal daags en tweemaal daags (tabletten) gedoseerd, was er geen significant verschil ten aanzien van de incidentie van pancreatitis en perifere neuropathie.

Pancreatitis, die soms fataal kan zijn, werd gemeld bij <1% van de patiënten, die behandeld werden met Videx EC 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 EC werd 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*, trombocytopenie*
Immuunsysteemaandoeningen:	soms: anafylactische reactie**
Voedings- en stofwisselingsstoornissen:	vaak: anorexie*
	soms: melkzuur-acidose*, diabetes mellitus*, hypoglykemie**, hyperglykemie*
Zenuwstelselaandoeningen:	vaak: perifere neurologische symptomen (inclusief neuropathie), hoofdpijn
Oogaandoeningen:	soms: droge ogen*, retinale depigmentatie**, opticus neuritis**
Maagdarmsstelselaandoeningen:	zeer vaak: diarree
	vaak: nausea, braken, abdominale pijn, flatulentie*, droge mond*
	zelden: parotisvergroting*
Lever- en galaandoeningen:	vaak: hepatitis*
	soms: hepatische steatose*, leverfalen**
	zelden: niet-cirrhotische portale hypertensie* (zie rubriek 4.4)
Huid- en onderhuidaandoeningen:	vaak: rash
	soms: alopecia*
Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:	vaak: myalgie (met of zonder toenames in kreatine fosfokinase)*, artralgie*
	soms: rabdomyolyse met acuut nierfalen** en hemodialyse*
	zelden: myopathie*
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:	vaak: gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	vaak: vermoeidheid, asthenie*, koude rillingen en koorts*, pijn*
Onderzoeken:	vaak: verhoogd/abnormaal serum amylase*, verhoogd/abnormaal creatinefosfokinase*
	soms: verhoogd/abnormaal alkaline 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

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.

Bovendien remt ddATP het hiv-reverse transcriptase door competitie met dATP voor de binding aan de actieve plaats op het enzym, waardoor de provirale DNA-synthese niet plaats kan vinden.

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 (ACTG 175, ACTG 152, DELTA, CPCRA 007). Deze studies bevestigden het verminderde risico op progressie van de ziekte of sterfte met Videx kauwtabletten 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/mm³ en pediatrische patiënten met tekenen van immunosuppressie. Het eerste bewijs van het klinisch voordeel van didanosine is aangetoond door het ACTG 175-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 log₁₀ 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)

Parameter	Videx + stavudine + nelfinavir n=503	zidovudine + lamivudine + nelfinavir n=253
Hiv RNA < 400 kopieën/ml, behandelrespons, %		
	53	62
Hiv RNA < 50 kopieën/ml, behandelrespons, %		
	37	47
Hiv RNA Gemiddeld verschil t.o.v. Baseline, log₁₀ kopieën/ml		
	-2.46 (n=321 ^a)	-2.65 (n=173 ^a)
CD4 Gemiddeld verschil t.o.v. Baseline, cellen/mm³		
	208.5 (n=320 ^a)	215.7 (n=173 ^a)

^a 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 dienen alle toedieningsvormen voor oraal gebruik, met uitzondering van de Videx EC capsules, een buffer te bevatten of hiermee

worden klaargemaakt. Toediening van didanosine met een maaltijd resulteerde in een significante afname (ongeveer 50%) van de biologische beschikbaarheid. Videx dient tenminste 30 minuten voor een maaltijd te worden gegeven.

Een studie met 10 asymptomatische hiv seropositieve patiënten toonde aan, dat de toediening van Videx kauwtabletten 30 minuten tot 1 uur voor een maaltijd geen significante veranderingen van de biologische beschikbaarheid tot gevolg had, indien vergeleken werd met toediening op een nuchtere maag. Toediening van de kauwtabletten 1 tot 2 uur na de maaltijd ging gepaard met een 55% afname in de maximale serumconcentratie en AUC waarden, die vergelijkbaar was met de afname die werd geobserveerd wanneer de kauwtabletten onmiddellijk na de maaltijd werden toegediend.

Bij 30 patiënten, die een enkele dosis didanosine 400 mg als Videx kauwtabletten innamen op een lege maag was de AUC 2516 ± 847 ng·h/ml (34%) (gemiddelde $\pm$ SD [%CV]) en de $C_{\max}$ was 1475 ± 673 ng/ml (46%).

Distributie

Het verdelingsvolume onder steady-state condities is gemiddeld 54 liter hetgeen er op wijst dat er enige opname van didanosine door lichaamswefsel 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 < 60 ml/min hebben mogelijk een groter risico op

didanosine toxiciteit als gevolg van afgenomen geneesmiddelklaring. Dosisverlaging wordt aanbevolen voor deze patiënten (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Absorptie: De variabiliteit in de geabsorbeerde hoeveelheid didanosine is bij pediatrische patiënten groter dan bij volwassenen. De absolute biologische beschikbaarheid van oraal toegediend didanosine was ongeveer 36% na de eerste dosis en 47% bij steady state.

Distributie: Na intraveneuze toediening van didanosine in doseringen van 60 of 90 mg/m² of equivalente orale doseringen van 120 of 180 mg/m², bedroegen de didanosinespiegels in de liquor cerebrospinalis ongeveer 46% van de gelijktijdig gemeten plasmaspiegels. Didanosine-concentraties in de liquor cerebrospinalis waren tot 3,5 uur na toediening meetbaar.

Eliminatie: De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van didanosine na intraveneuze toediening bedraagt ongeveer 0,8 uur. De renale klaring vertegenwoordigt ongeveer 59% van de totale lichaamsklaring (315 ml/min/m²) hetgeen erop wijst dat zowel renale als niet-renale processen betrokken zijn bij de eliminatie. Van een orale dosis wordt ongeveer 17% didanosine in de urine teruggevonden. Er is geen bewijs voor accumulatie van didanosine na orale toediening gedurende gemiddeld 26 dagen.

5.3 Gegevens uit het 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 (tabletten).

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 van granulosa-celtumoren in de groep van hoog gedoseerde wijfjes, van subcutane fibrosarcomen en histiocyten sarcomen in de groep hoog gedoseerde mannetjes en van 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

Geen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Het klaargemaakte mengsel van de Videx oplossing met het antacidum is fysisch en chemisch stabiel gedurende 30 dagen indien het wordt bewaard bij 2-8°C (in de koelkast). Gooi elke ongebruikte portie na 30 dagen weg.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type III glazen ronde flacon (237 ml) met kindveilige sluiting.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Verwijderen:

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

Wijze van klaarmaken:

Voor het toedienen dient het poeder volgens onderstaande bereidingsinstructie te worden klaargemaakt tot een eindconcentratie van 10 mg/ml of 5 mg/ml met een antacidum dat magnesiumhydroxide [$\text{Mg}(\text{OH})_2$] en aluminiumhydroxide [$\text{Al}(\text{OH})_3$] [of aluminiumoxide (Al_2O_3)] als belangrijkste buffers bevat. Geschikte, verkrijgbare antacida kunnen worden onderverdeeld in 3 groepen (A, B, C) gebaseerd op de concentratie $\text{Mg}(\text{OH})_2$ en $\text{Al}(\text{OH})_3 / \text{Al}_2\text{O}_3$; zie onderstaande tabel.

Om te bepalen of een antacidum geschikt is voor gebruik, dienen de volgende stappen gevolgd te worden:

1. Bepaal de hoeveelheid $\text{Mg}(\text{OH})_2$ en $\text{Al}(\text{OH})_3 / \text{Al}_2\text{O}_3$ per 5 ml antacidum.
2. Bepaal met onderstaande tabel tot welke groep het antacidum behoort door van links naar rechts de instructies te volgen.

Als de hoeveelheden $\text{Mg}(\text{OH})_2$ en $\text{Al}(\text{OH})_3$ niet in de tabel genoemd worden dient dat antacidum niet te worden gebruikt. Een uitzondering hierop vormen de antacida, die 200 mg $\text{Mg}(\text{OH})_2$ en 175 mg $\text{Al}(\text{OH})_3$ per 5 ml bevatten. Deze kunnen voor de bereiding als groep B antacida worden beschouwd, omdat de test op zuurneutraliserende capaciteit *in vitro* akkoord is bevonden.

Als het antacidum de volgende hoeveelheid magnesium hydroxide $[Mg(OH)_2]$ bevat(*)	Dan moet de hoeveelheid aluminium hydroxide $[Al(OH)_3]$ tussen de volgende waarden vallen(**)	Indien de $Al(OH)_3$ concentratie in het opgegeven bereik ligt, kan in onderstaande kolom vervolgens de bijbehorende procedure voor de bereiding worden gevonden.
Hoeveelheid (mg) per 5 ml	Hoeveelheid (mg) per 5 ml	Antacidum Groep
400	400 tot 900	A
350	425 tot 900	A
300	450 tot 900	A
250	200 tot 450	B
200	213 tot 450	B
150	225 tot 450	B
125	100 tot 225	C
100	107 tot 225	C
75	113 tot 225	C

(*) Antacida met hoeveelheden $Mg(OH)_2$ tussen de genoemde waarden zijn acceptabel zolang de minimum hoeveelheid $Al(OH)_3$ voor die groep proportioneel aangepast is.

Bijvoorbeeld:

- Als de hoeveelheid $Mg(OH)_2$ 325 mg is en het antacidum heeft de juiste hoeveelheid $Al(OH)_3$, dan behoort het tot groep A. De minimum hoeveelheid benodigd $Al(OH)_3$ wordt als volgt berekend: elke 1 mg afname van $Mg(OH)_2$ kan worden gecompenseerd door een minimum toename voor $Al(OH)_3$ van 0,5 mg. In dit voorbeeld kan de afname van 75 mg $Mg(OH)_2$ van 400 mg naar 325 mg worden gecompenseerd door een minimum toename van 37,5 mg $Al(OH)_3$ (afgerond op 38 mg). Daarom dient de hoeveelheid $Al(OH)_3$ minimaal 438 mg te zijn. Het nieuwe interval wordt 438 mg tot 900 mg.
- Als de hoeveelheid $Mg(OH)_2$ 175 mg is en het antacidum heeft de juiste hoeveelheid $Al(OH)_3$, dan behoort het tot groep B. De minimum hoeveelheid benodigd $Al(OH)_3$ wordt als volgt berekend: elke 1 mg afname van $Mg(OH)_2$ kan worden gecompenseerd door een minimum toename voor $Al(OH)_3$ van 0,25 mg. In dit voorbeeld kan de afname van 75 mg $Mg(OH)_2$ van 250 mg naar 175 mg worden gecompenseerd door een minimum toename van 18,75 mg $Al(OH)_3$ (afgerond op 19 mg). Daarom dient de hoeveelheid $Al(OH)_3$ minimaal 219 mg te zijn. Het nieuwe interval wordt 219 mg tot 450 mg.
- Als de hoeveelheid $Mg(OH)_2$ 85 mg is en het antacidum heeft de juiste hoeveelheid $Al(OH)_3$, dan behoort het tot groep C. De minimum hoeveelheid benodigd $Al(OH)_3$ wordt als volgt berekend: elke 1 mg afname van $Mg(OH)_2$ kan worden gecompenseerd door een minimum toename voor $Al(OH)_3$ van 0,25 mg. In dit voorbeeld kan de afname van 40 mg $Mg(OH)_2$ van 125 mg naar 85 mg worden gecompenseerd door een minimum toename van 10 mg $Al(OH)_3$. Daarom dient de hoeveelheid $Al(OH)_3$ minimaal 110 mg te zijn. Het nieuwe interval wordt 110 mg tot 225 mg.

(**) De tabel kan ook worden gebruikt voor antacida, die aluminium oxide (Al_2O_3) bevatten door de volgende ratio te gebruiken: 1 mg Al_2O_3 is gelijk aan 1,53 mg $Al(OH)_3$.

De bereidingswijze verschilt per groep antacida.

Procedure A (voor antacida uit groep A):

Voor toediening dient het poeder als volgt te worden gemengd met gezuiverd water tot een

initiële concentratie van 20 mg/ml. Direct daarna dient deze verdunning als volgt met antacidum te worden gemengd tot een uiteindelijke concentratie van 10 mg didanosine per ml:

Het etiket op de fles geeft volumes van 100 ml en 200 ml aan. Voeg 100 ml gezuiverd water aan de 2 g didanosine in de fles toe tot het 100 ml streepje op het etiket. Schud goed. Voeg 100 ml antacidum toe tot het 200 ml streepje op het etiket. Schud goed.

Procedure B (voor antacida uit groep B):

Uiteindelijke concentratie van 10 mg/ ml: Voor toediening dient het poeder direct, als volgt, te worden opgelost in een antacidum uit groep B:

Het etiket op de fles geeft volumes van 100 ml en 200 ml aan. Voeg 2 x 100 ml antacidum aan de 2 g didanosine in de fles toe tot het 200 ml streepje op het etiket. Schud na elke 100 ml toevoeging goed.

Procedure C (voor antacida uit groep C):

De uiteindelijke didanosine concentratie in de vloeistof, die wordt bereid met deze antacida is 5 mg/ml. Daarom is 200 ml vloeistof, die met antacidum C bereid wordt, slechts geschikt voor de helft van het aantal dagen dat met een gelijk volume antacidum A of B bereid wordt. Voor uitgifte dient het poeder direct, als volgt, met een antacidum uit groep C tot een uiteindelijke concentratie van 5 mg/ml te worden bereid:

Voeg 200 ml antacidum toe in twee 100 ml porties. Schud de inhoud na beide toevoegingen. Verdeel de vloeistof in twee porties van 100 ml in separate flint-glazen of plastic (HDPE, PET of PETG) flacons van voldoende formaat met kindveilige sluiting. Voeg aan elke flacon nog 100 ml antacidum toe en schud zorgvuldig.

Voor procedure A, B en C: instrueer de patiënt om het didanosine/antacidum mengsel voor gebruik zorgvuldig te schudden en om het te bewaren in een goed gesloten verpakking bij 2-8°C (in de koelkast). Het mengsel is 30 dagen houdbaar en elk ongebruikt deel dient na 30 dagen te worden weggegooid.

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

Bristol-Myers Squibb BV
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht

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

RVG 30023

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

Datum van eerste verlenging van de vergunning: 14 december 2004
Datum van laatste hernieuwing: 30 december 2007

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

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