

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

VIDEX® Pulver-2 g Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Flasche enthält 2 g Didanosin.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

VIDEX ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten angezeigt, nur wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Da die Didanosin-Resorption durch gleichzeitige Einnahme mit dem Essen vermindert wird, muss VIDEX Pulver mindestens 30 Minuten vor dem Essen eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

**Dosierung**

VIDEX Pulver wird 1-mal täglich oder 2-mal täglich auf nüchternen Magen eingenommen (siehe Abschnitt 5.1). Bei der 2-mal täglichen Dosierung ist das Dosierungsintervall alle 12 Stunden.

Die empfohlene Tagesgesamtdosis hängt vom Körpergewicht (in kg) des Patienten ab:

**Dosierungsrichtlinie für Erwachsene**

Gewicht des Patienten	2-mal tägliche Gabe (Dosis, mg)	1-mal tägliche Gabe (*) (Dosis, mg)
mindestens 60 kg	200	400
weniger als 60 kg	125	250

(\*) Die Gesamt-Tagesdosis von VIDEX kann als 1-mal tägliche Dosis eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.1).

**Besondere Populationen**

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

**Eingeschränkte Nierenfunktion:**

Die folgenden Dosisanpassungen werden empfohlen:

Siehe Tabelle oben

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

**Kinder und Jugendliche:** Da die Ausscheidung von Didanosin auch bei Kindern und Jugendlichen im Wesentlichen über den Urin erfolgt, kann die Clearance von

Gewicht des Patienten	mindestens 60 kg (Dosis, mg)		weniger als 60 kg (Dosis, mg)	
Kreatinin-Clearance (ml/min)	2-mal täglich	1-mal täglich	2-mal täglich	1-mal täglich
mindestens 60	200	400	125	250
30–59	100	200	75	150
10–29	(*)	150	(*)	100
weniger als 10	(*)	100	(*)	75

(\*) Diese Patienten erhalten nur eine 1-mal tägliche Gabe.

Didanosin bei Kindern und Jugendlichen mit eingeschränkter Nierenfunktion verändert sein. Obwohl die derzeit verfügbaren Daten nicht ausreichen, um eine spezifische Dosisanpassung von VIDEX bei diesen Kindern und Jugendlichen zu empfehlen, muss eine Dosisreduzierung und/oder eine Verlängerung des Dosierungsintervalls in Erwägung gezogen werden.

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

**Kinder und Jugendliche**

**Kinder:** Die empfohlene Tagesdosis richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) und beträgt 240 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag. Sie kann entweder als 2-mal tägliche oder 1-mal tägliche Dosis eingenommen werden.

**Dosierungsrichtlinie für Kinder**

	Körperoberfläche (m <sup>2</sup> )	Gesamt-Tagesdosis(*) (mg/Tag)
240 mg/m <sup>2</sup> /Tag	0,5	120
	1,0	240
	1,5	360

(\*) 2-mal täglich oder 1-mal täglich, siehe Abschnitt 6.6

**Säuglinge unter 3 Monate:** Es fehlen ausreichende klinische Erfahrungen, um eine Dosierung empfehlen zu können.

**Art der Anwendung**

Vor der Anwendung wird das Pulver nach Anweisung zubereitet, wobei ein Antazidum hinzuzufügen ist. Verwendbare Antazida können in drei Gruppen kategorisiert werden (A, B, C) und die Verfahren zur Herstellung der gebrauchsfertigen Lösungen zur Dosierung sind unterschiedlich für jede der Antazida-Gruppen. Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

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

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung

der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

**Pankreatitis** ist eine bekannte schwere Komplikation bei HIV-infizierten Patienten. Sie trat auch im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Didanosin auf und führte in einigen Fällen zum Tod. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Anamnese soll Didanosin daher nur mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Didanosin-Tagesdosis und dem Risiko einer Pankreatitis.

Bei Auftreten klinischer Symptome soll Didanosin abgesetzt werden, bis eine Pankreatitis durch entsprechende Laboruntersuchungen bzw. bildgebende Untersuchungsverfahren ausgeschlossen ist. Auch wenn die Behandlung mit anderen pankreastoxischen Arzneimitteln erforderlich ist (z.B. Pentamidin), soll die Therapie mit Didanosin möglichst unterbrochen werden. Falls eine gleichzeitige Behandlung unumgänglich ist, sollte der Patient sorgfältig überwacht werden. Eine Therapieunterbrechung sollte in Erwägung gezogen werden, wenn biochemische Parameter, die auf eine Pankreatitis hinweisen, signifikant erhöht sind, auch wenn keine Symptome einer Pankreatitis vorliegen. Deutlich erhöhte Triglyceride sind bekanntlich eine mögliche Ursache für eine Pankreatitis und erfordern eine sorgfältige Überwachung.

**Laktatazidose:** Bei der Anwendung von Nukleosidanaloga wurde über das Auftreten von Laktatazidosen berichtet, die in der Regel mit Hepatomegalie und Hepatosteatose einhergehen. Frühe Symptome (symptomatische Hyperlaktatämie) umfassen leichte Verdauungsbeschwerden (Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen), unspezifisches Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, respiratorische Symptome (schnelles und/oder tiefes Atmen) oder neurologische Symptome (einschließlich motorischer Schwäche). Laktatazidose hat eine hohe Mortalität und kann mit Pankreatitis, Leberversagen oder Nierenversagen einhergehen.

Eine Laktatazidose trat im Allgemeinen nach einigen Monaten Behandlung auf.

Die Behandlung mit Nukleosidanaloga soll im Falle einer symptomatischen Hyperlaktatämie und metabolischer Azidose/Laktatazidose, progressiver Hepatomegalie oder schnell ansteigender Transaminasespiegel abgebrochen werden. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Nukleosidanaloga bei Patienten (insbesondere übergewichtige Frauen) mit Hepatomegalie, Hepatitis oder anderen bekannten Risikofaktoren für eine Lebererkrankung oder hepatische Steatose

## VIDEX® Pulver-2 g Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen



Bristol-Myers Squibb

(einschließlich bestimmter Arzneimittel und Alkohol) angewendet werden. Ein besonderes Risiko kann bei Patienten bestehen, die zudem mit Hepatitis C infiziert sind und mit Alpha-Interferon und Ribavirin behandelt werden.

Patienten mit einem erhöhten Risiko sollen engmaschig überwacht werden. (siehe auch Abschnitt 4.6).

**Lebererkrankungen:** Leberversagen unbekannter Ätiologie trat bei Patienten unter Didanosin selten auf. Die Patienten sollen daher auf Erhöhungen der Leberenzymwerte untersucht werden und die Didanosin-Therapie soll unterbrochen werden, wenn diese auf mehr als das 5-fache des oberen Normwerts ansteigen. Die Wiederaufnahme der Behandlung sollte nur dann erwogen werden, wenn der mögliche Nutzen eindeutig größer ist als das mögliche Risiko.

Sicherheit und Wirksamkeit von Didanosin wurde bei Patienten mit bestehender relevanter Lebererkrankung nicht geprüft. Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere und möglicherweise letale Nebenwirkungen der Leber. Im Falle einer antiviralen Begleittherapie der Hepatitis B und C wird auf die Fachinformation dieser Arzneimittel verwiesen.

Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen einschließlich chronisch aktiver Hepatitis zeigen bei einer antiretroviralen Kombinationstherapie mit größerer Häufigkeit Veränderungen der Leberwerte und müssen nach den üblichen Richtlinien überwacht werden. Bei Hinweisen auf eine Verschlechterung der Lebererkrankung bei solchen Patienten muss eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Therapie erwogen werden.

### Nicht-zirrhotischer Pfortaderhochdruck:

Nach der Markteinführung wurden Fälle von nicht-zirrhotischem Pfortaderhochdruck berichtet, einschließlich solcher, die eine Lebertransplantation zur Folge hatten oder tödlich verliefen. Fälle von nicht-zirrhotischem Pfortaderhochdruck, die mit Didanosin in Verbindung gebracht wurden, wurden anhand einer Leberbiopsie bei Patienten bestätigt, bei denen kein Hinweis auf eine virale Hepatitis bestand. Erste Krankheitszeichen traten Monate bis Jahre nach Beginn der Didanosintherapie auf. Übliche Anzeichen beinhalteten erhöhte Leberenzymwerte, Ösophagusvarizen, Hämatemesis, Aszites und Splenomegalie.

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

**Periphere Neuropathie:** Patienten, die Didanosin erhalten, können eine periphere

Neuropathie entwickeln, die üblicherweise durch bilaterale, symmetrische, distale Taubheitsgefühle, Kribbeln und Schmerzen in den Füßen, weniger häufig in den Händen, charakterisiert ist. Wenn Symptome einer peripheren Neuropathie auftreten, sollte der Patient auf ein anderes Behandlungsregime umgestellt werden.

### Veränderung der Netzhaut oder des Sehnervs:

Bei Patienten wurden unter Didanosin in seltenen Fällen, insbesondere bei einer Dosierung, die höher war als heutzutage empfohlen, Läsionen der Netzhaut oder des Sehnervs beobachtet. Bei Patienten, die mit Didanosin behandelt werden, sollte jährlich und beim Auftreten von Sehstörungen eine ophthalmologische Untersuchung einschließlich Sehschärfenbestimmung, Farbsehen und einer Untersuchung des Augenhintergrundes mit erweiterten Pupillen in Erwägung gezogen werden.

### Immun-Reaktivierungs-Syndrom:

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion gegen asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis jirovecii* (früher bekannt als *Pneumocystis carinii*)-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z.B. Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

### Lipodystrophie und Störungen des Stoffwechsels:

Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit einer Fettumverteilungstörung (Lipodystrophie) bei HIV-Patienten in Verbindung gebracht. Die Langzeitwirkungen dieser Ereignisse sind derzeit nicht bekannt. Die Kenntnisse über den Mechanismus sind unvollständig. Es wurde ein Zusammenhang zwischen der viszeralen Lipomatose und Proteasehemmern (PI) sowie der Lipoatrophie und Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern (NRTI) hergestellt. Ein erhöhtes Risiko für eine Lipodystrophie wurde mit individuellen Faktoren, wie z.B. höherem Alter, und mit Arzneimittel-abhängigen Faktoren, wie eine länger andauernde antiretrovirale Behandlung und den damit verbundenen metabolischen Störungen, assoziiert. Im Rahmen der klinischen Untersuchung sollte auf körperliche Anzeichen von Fettumverteilung geachtet werden. Die Messung der Serumlipide im Nüchternzustand und der Blutglukose sollte erwogen werden. Lipidstörungen sollten entsprechend der klinischen Situation behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8).

**Osteonekrose:** Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

**Opportunistische Infektionen:** Bei Patienten, die mit Didanosin oder einem anderen antiretroviralen Arzneimittel behandelt werden, können auch weiterhin opportunistische Infektionen und andere Komplikationen der HIV-Infektion bzw. der Therapie auftreten. Daher sollen sie unter engmaschiger klinischer Beobachtung durch Ärzte bleiben, die in der Behandlung von Patienten mit HIV-assoziierten Erkrankungen erfahren sind.

### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln:

**Tenofovir:** Die gleichzeitige Anwendung von Didanosin und Tenofoviridisoproxilfumarat führt zu einem Anstieg der systemischen Exposition von Didanosin um 40–60 %, wodurch das Risiko für Didanosin-bedingte Nebenwirkungen erhöht sein könnte (siehe Abschnitt 4.5). Seltene Fälle von Pankreatitis und Laktatazidose, davon einige tödlich, wurden beobachtet.

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

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

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

### Kombinationen, die nicht empfohlen werden:

Bei Patienten mit HIV-Infektion, die Didanosin zusammen mit Hydroxycarbamid und Stavudin erhalten haben, wurde über Pankreatitis (auch mit tödlichem Ausgang) und



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

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

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

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

#### **Kinder und Jugendliche**

**Säuglinge unter 3 Monaten:** Es fehlen ausreichende klinische Erfahrungen, um eine Dosierung empfehlen zu können.

**Fehlfunktion der Mitochondrien:** Für Nukleosid- und Nukleotidanaloga wurde *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen, dass sie mitochondriale Schädigungen unterschiedlichen Ausmaßes verursachen. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die in-utero und/oder postnatal gegenüber Nukleosidanaloga exponiert waren. Die hauptsächlich berichteten unerwünschten Ereignisse waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse sind meistens vorübergehend. Über einige spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonie, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) wurde berichtet. Ob diese neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Jedes Kind, das in-utero gegenüber Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga exponiert war, auch HIV-negative Kinder, soll klinisch und anhand von Laborparametern nachuntersucht werden und soll im Falle von relevanten Anzeichen oder Symptomen vollständig auf mögliche mitochondriale Funktionsstörungen hin untersucht werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Aufgrund der Ergebnisse einer Untersuchung mit Ketoconazol wird empfohlen, Arzneimittel, welche durch das saure Milieu des Magens beeinflusst werden können (z. B. orale antimykotische Azole wie Itraconazol), wenigstens 2 Stunden vor Didanosin einzunehmen (siehe Tabelle 1 auf Seite 4).

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

#### **Nicht empfohlen zur gleichzeitigen Anwendung**

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

**Antibiotika:** Wie andere Arzneimittel, die Aluminium- und/oder Magnesium-haltige Antazida enthalten, soll VIDEX Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen, das nach Anweisung mit einer Antazida-Suspension, die Aluminium und Magnesium enthält, zubereitet wurde, nicht gleichzeitig mit Tetracyclinen eingenommen werden. Auch ist bei gleichzeitiger Einnahme von Antazida-Zubereitungen, wie sie bei der Herstellung der VIDEX-Antazida-Suspension zum Einnehmen verwendet werden, die Plasmakonzentration einiger Chinolon-Antibiotika (z. B. Ciprofloxacin) erniedrigt (siehe Tabelle 1 auf Seite 4). Es wird empfohlen, Arzneimittel, deren Resorption durch Antazida beeinflusst werden kann, in einem Abstand von wenigstens 2 Stunden zu VIDEX Pulver einzunehmen.

**Tenofovir:** Die gleichzeitige Anwendung von Didanosin und Tenofoviridisoproxilfumarat wird nicht empfohlen (siehe Tabelle 1 auf Seite 4 und Abschnitt 4.4).

**Allopurinol:** Die gleichzeitige Anwendung von Allopurinol (ein Xanthin-Oxidase-Inhibitor) mit Didanosin wird nicht empfohlen. Patienten, die mit Didanosin behandelt werden und die Allopurinol anwenden müssen, sollten auf ein anderes Behandlungsregime umgestellt werden (siehe Tabelle 1 auf Seite 4 und Abschnitt 4.4). Das Enzym Xanthin-Oxidase ist an der Metabolisierung von Didanosin beteiligt. Andere Inhibitoren der Xanthin-Oxidase können bei gleichzeitiger Anwendung die Didanosin-Exposition steigern und somit das Potenzial für Didanosin-assoziierte Nebenwirkungen erhöhen. Die Patienten sollten im Hinblick auf Didanosin-assoziierte Nebenwirkungen engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### **Andere Wechselwirkungen**

Wechselwirkungen von Didanosin mit antiretroviralen Wirkstoffen oder anderen nicht-antiretroviralen Arzneimitteln sind nachstehend in Tabelle 1 aufgeführt (eine Erhöhung wird mit dem Zeichen "↑" dargestellt, eine Verringerung mit "↓", keine Veränderung mit "↔"). Soweit nicht anders angegeben, wurden Studien bei HIV-infizierten Patienten durchgeführt. Siehe Tabelle 1 auf Seite 4

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

#### **Kinder und Jugendliche**

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### **Schwangerschaft**

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Didanosin bei Schwangeren vor. Es ist nicht bekannt, ob Didanosin fruchtschädigend wirkt oder den Schwangerschaftsverlauf negativ beeinflusst. Bei schwangeren Frauen, die eine Kombinationstherapie aus Didanosin und Stavudin mit oder ohne andere antiretrovirale Behandlung erhielten, wurde über Fälle von Laktatazidose (siehe Abschnitt 4.4), teilweise mit letalem Verlauf, berichtet. Daher soll die Anwendung von Didanosin in der Schwangerschaft nur bei eindeutiger Indikationsstellung erfolgen und nur wenn der potenzielle Nutzen größer ist als die möglichen Risiken.

Teratogenitätsuntersuchungen bei Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf embryotoxische, fetotoxische oder teratogene Effekte. In einer Untersuchung bei Ratten konnte gezeigt werden, dass Didanosin und/oder seine Metaboliten über die Plazenta zum Fetus gelangen.

##### **Stillzeit**

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

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

##### **Fertilität**

Bei Ratten wurde die Fortpflanzungsfähigkeit von männlichen oder weiblichen Eltern nach einer Behandlung mit Didanosindosen von bis zu 1000 mg/kg/Tag vor und während der Paarungszeit, der Trächtigkeit und der Stillzeit nicht beeinträchtigt. Während einer peri- und postnatalen Fortpflan-



Tabelle 1: Wechselwirkungen von Didanosin mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Therapiegebiet (Dosierung in mg)	Auswirkungen auf Wirkstoffspiegel Mittlere prozentuale Veränderung von AUC, C <sub>max</sub>	Empfehlungen bzgl. der gleichzeitigen Anwendung von Didanosin
<b>ANTIINFJEKTIVA</b>		
<b>Antiretrovirale Arzneimittel</b>		
<b>Nicht-nukleosid-/nukleotidanaloge Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)</b>		
Etravirin/Didanosin gepufferte Tablette (200 mg zweimal täglich/400 mg Einzeldosis)	Didanosin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Etravirin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
<b>Nukleosid-/Nukleotidanaloge Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)</b>		
Stavudin/Didanosin gepufferte Tablette (40 mg alle 12 Stunden für 4 Tage/100 mg alle 12 Stunden für 4 Tage)	Didanosin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Stavudin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 17 %	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
Tenofoviridisoproxilfumarat	Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat mit Didanosin führt zu einer 40–60%igen Erhöhung der systemischen Didanosin-Exposition, wodurch das Risiko Didanosin-assoziiierter Nebenwirkungen steigen könnte. In seltenen Fällen wurden Pankreatitis und Laktatazidose, auch mit tödlichem Verlauf, berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat bei einer Dosis von 400 mg täglich wurde mit einer signifikanten Verringerung der CD4-Zellzahl in Verbindung gebracht, möglicherweise aufgrund einer intrazellulären Wechselwirkung, bei der das phosphorylierte (d. h. das aktive) Didanosin ansteigt. Eine verringerte Dosierung mit 250 mg Didanosin, die zusammen mit einer Tenofoviridisoproxilfumarat-Behandlung angewendet wurde, wurde innerhalb mehrerer untersuchter Kombinationen zur Behandlung der HIV-Infektion mit Berichten über hohe Raten an virologischem Versagen in Verbindung gebracht.	Die gleichzeitige Anwendung von Didanosin und Tenofoviridisoproxilfumarat wird nicht empfohlen.
Zidovudin/Didanosin gepufferte Tablette (200 mg alle 8 Stunden für 3 Tage/200 mg alle 12 Stunden für 3 Tage)	Didanosin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Zidovudin: AUC: ↓ 10 % C <sub>max</sub> : ↓ 16,5 %	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
<b>Proteaseinhibitoren</b>		
Darunavir/ Ritonavir/Didanosin magensaftresistente Hartkapseln (600 mg zusammen mit niedrigdosiertem Ritonavir zweimal täglich/400 mg einmal täglich)	Didanosin (auf nüchternen Magen eingenommen, zwei Stunden vor Darunavir/Ritonavir, die zu einer Mahlzeit eingenommen wurden): AUC: ↓ 9 % C <sub>max</sub> : ↓ 16 %  Darunavir (zusammen mit niedrigdosiertem Ritonavir eingenommen): AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
<b>Antibiotika</b>		
Ciprofloxacin/Didanosin gepufferte Tablette (750 mg alle 12 Stunden für 3 Tage, 2 Stunden vor Didanosin/200 mg alle 12 Stunden für 3 Tage)	Didanosin: AUC: ↓ 16 % C <sub>max</sub> : ↓ 28 %  Ciprofloxacin: AUC: ↓ 26 % C <sub>max</sub> : ↓ 16 %	Die Plasmakonzentrationen einiger Chinolon-Antibiotika (z. B. Ciprofloxacin) werden durch Antazida, die in Videx enthalten sind oder zusammen mit Videx eingenommen werden, verringert.  Arzneimittel, die Wechselwirkungen mit Antazida haben können, sollten bis zu 2 Stunden nach Einnahme von Videx-Tabletten nicht eingenommen werden.

Fortsetzung Tabelle auf Seite 5



## Fortsetzung Tabelle

Arzneimittel nach Therapiegebiet (Dosierung in mg)	Auswirkungen auf Wirkstoffspiegel Mittlere prozentuale Veränderung von AUC, C <sub>max</sub>	Empfehlungen bzgl. der gleichzeitigen Anwendung von Didanosin
Dapson/Didanosin gepufferte Tablette (100 mg Einzeldosis/200 mg alle 12 Stunden für 14 Tage)	Dapson: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
Ganciclovir/Didanosin gepufferte Tablette (1000 mg alle 8 Stunden/200 mg alle 12 Stunden)  Valganciclovir	Didanosin (Ganciclovir zur gleichen Zeit oder 2 Stunden danach eingenommen):  AUC <sub>steady-state</sub> : ↑ 111 % C <sub>max</sub> : nicht verfügbar  Ganciclovir (2 Stunden nach, aber nicht zur gleichen Zeit mit Didanosin eingenommen):  AUC <sub>steady-state</sub> : ↓ 21 % C <sub>max</sub> : nicht verfügbar  Auch wenn das Ausmaß des Anstiegs der Didanosin-Exposition bei gleichzeitiger Anwendung mit Valganciclovir nicht ermittelt wurde, wäre ein solcher Anstieg der Didanosin-Exposition bei gleichzeitiger Anwendung dieser Wirkstoffe zu erwarten.	Patienten, die Didanosin in Kombination mit Ganciclovir oder Valganciclovir anwenden, müssen engmaschig hinsichtlich Didanosin-assoziiierter Toxizitäten überwacht werden.
Rifabutin/Didanosin gepufferte Tablette (300 oder 600 mg pro Tag für 12 Tage/167 oder 250 mg alle 12 Stunden für 12 Tage)	Didanosin: AUC: ↑ 13 % C <sub>max</sub> : ↑ 17 %	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
Sulfamethoxazol/Didanosin gepufferte Tablette (1000 mg Einzeldosis/200 mg Einzeldosis)	Didanosin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Sulfamethoxazol: AUC: ↓ 11 % C <sub>max</sub> : ↓ 12 %	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
Trimethoprim/Didanosin gepufferte Tablette (200 mg Einzeldosis/200 mg Einzeldosis)	Didanosin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 17 %  Trimethoprim: AUC: ↑ 10 % C <sub>max</sub> : ↓ 22 %	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
Azole		Arzneimittel, die durch den Säuregehalt im Magen beeinflusst werden (z. B. orale Azole wie Itraconazol), sollten wenigstens 2 Stunden vor der Einnahme von Didanosin gegeben werden.
<b>SÄUREHEMMENDE WIRKSTOFFE</b>		
<b>H2-Rezeptor-Antagonisten</b>		
Ranitidin/Didanosin gepufferte Tablette (150 mg Einzeldosis, 2 Stunden vor Didanosin/375 mg Einzeldosis)	Didanosin: AUC: ↑ 14 % C <sub>max</sub> : ↑ 13 %  Ranitidin: AUC: ↓ 16 % C <sub>max</sub> : ↔	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
<b>ANTIEMETIKA</b>		
Metoclopramid/Didanosin gepufferte Tablette (10 mg Einzeldosis/300 mg Einzeldosis)	Didanosin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 13 %	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.

Fortsetzung Tabelle auf Seite 6

## Fortsetzung Tabelle

Arzneimittel nach Therapiegebiet (Dosierung in mg)	Auswirkungen auf Wirkstoffspiegel Mittlere prozentuale Veränderung von AUC, C <sub>max</sub>	Empfehlungen bzgl. der gleichzeitigen Anwendung von Didanosin
<b>MITTEL GEGEN GICHT</b>		
Allopurinol/Didanosin gepufferte Tablette (gesunde Probanden, 300 mg einmal täglich für 7 Tage/400 mg Einzeldosis am Tag 1 und Tag 8)	Didanosin: AUC: ↑ 105 % C <sub>max</sub> : ↑ 71 %	Die gleichzeitige Anwendung von Didanosin und Allopurinol wird nicht empfohlen.  Patienten, die mit Didanosin behandelt werden und die Allopurinol anwenden müssen, sollten auf ein anderes Behandlungsregime umgestellt werden und engmaschig auf Didanosin-bedingte Nebenwirkungen überwacht werden.
<b>OPIOIDE</b>		
Loperamid/Didanosin gepufferte Tablette (4 mg alle 6 Stunden für 1 Tag/300 mg Einzeldosis)	Didanosin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23 %	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
Methadon/Didanosin gepufferte Tablette (Langzeit-Erhaltungsdosis/200 mg Einzeldosis)  magensaftresistente Hartkapseln (Langzeit Erhaltungsdosis/400 mg Einzeldosis)	Didanosin: AUC: ↓ 57 % C <sub>max</sub> : ↓ 66 %  AUC: ↓ 29 % C <sub>max</sub> : ↓ 41 %	Wenn Didanosin zusammen mit Methadon angewendet wird, sollten die Patienten engmaschig auf adäquates klinisches Ansprechen hin überwacht werden.

zungsstudie bei Ratten, wurden durch Didanosin keine toxischen Wirkungen induziert.

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

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

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

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

Pankreatitis, die in einigen Fällen tödlich verlaufen kann, wurde bei weniger als 1 % der Patienten berichtet, die mit VIDEX magensaftresistenten Hartkapseln behandelt wurden. Bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder mit Pankreatitis in der Anamnese kann ein erhöhtes Pankreatitis-Risiko bestehen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

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

In einer offenen klinischen Studie (Studie -148) mit 482 Patienten, die mit VIDEX Tabletten plus Stavudin und Nelfinavir behandelt wurden, und einer klinischen Studie (Studie -152), in der VIDEX magensaftresistente Kapseln

als Teil einer Dreifach-Kombinationstherapie an 255 nicht vorbehandelten HIV-infizierten Erwachsenen untersucht wurden, wurden die im Folgenden gelisteten Nebenwirkungen von mittlerem oder höherem Schweregrad mit einem zumindest möglichen Zusammenhang mit dem Behandlungsregime (basierend auf der Einschätzung des Prüf- arzt) berichtet. Außerdem sind Nebenwirkungen aufgeführt, die nach Markteinführung mit Videx-enthaltenden antiretroviralen HIV-Behandlungsregimes in Verbindung gebracht wurden.

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

Siehe Tabelle auf Seite 7

#### Laborwertveränderungen:

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

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche

Reaktion gegen asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z.B. Morbus Basedow) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

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

#### Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil für Kinder und Jugendliche war im Allgemeinen dem bei Erwachsenen vergleichbar. Bei Kombination



Infektionen und parasitäre Erkrankungen:	gelegentlich: Speicheldrüsenentzündung*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:	gelegentlich: Anämie*, Leukopenie*, Thrombozytopenie*
Erkrankungen des Immunsystems:	gelegentlich: anaphylaktische Reaktion**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:	häufig: Anorexie* gelegentlich: Laktatazidose*, Diabetes mellitus*, Hypoglykämie**, Hyperglykämie*
Erkrankungen des Nervensystems:	häufig: periphere neurologische Symptome (einschließlich Neuropathie), Kopfschmerzen
Augenerkrankungen:	gelegentlich: trockene Augen*, Depigmentierung der Retina**, Optikusneuritis**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:	sehr häufig: Diarrhoe häufig: Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Flatulenz*, trockener Mund* selten: Vergrößerung der Parotis*
Leber- und Gallenerkrankungen:	häufig: Hepatitis* gelegentlich: Hepatosteatose*, Leberversagen** selten: nicht-zirrhotischer Pfortaderhochdruck* (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:	häufig: Ausschlag gelegentlich: Alopezie*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:	häufig: Myalgie (mit oder ohne Erhöhung der Kreatinphosphokinase)*, Arthralgie* gelegentlich: Rhabdomyolyse einschließlich akutes Nierenversagen** und Hämodialyse** selten: Myopathie*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:	häufig: Gynäkomastie*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:	häufig: Erschöpfung, Asthenie*, Schüttelfrost und Fieber*, Schmerzen*
Untersuchungen:	häufig: erhöhte/anomale Serumamylase*, erhöhte/anomale Kreatinphosphokinase* gelegentlich: erhöhte/anomale alkalische Phosphatase

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

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

mit Zidovudin wurde eine stärkere Hämatoxizität gesehen als bei Didanosin-Monotherapie. Veränderungen der Retina oder des Sehnervs wurden bei einer kleinen Zahl von Kindern und Jugendlichen, üblicherweise bei höheren Dosierungen als empfohlen, beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen am:

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

#### 4.9 Überdosierung

Es ist kein Antidot für eine Didanosin-Überdosierung bekannt. Frühe klinische Prüfun-

gen, in denen Didanosin zunächst in einer Dosierung gegeben wurde, die 10-mal über der empfohlenen liegt, deuten darauf hin, dass die zu erwartenden Komplikationen einer Überdosierung Pankreatitis, periphere Neuropathie, Hyperurikämie und Leberfunktionsstörungen umfassen können.

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

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

#### Wirkmechanismus

Nachdem Didanosin (2',3'-Didesoxyinosin) in die Zelle eingedrungen ist, wird es enzymatisch zu Didesoxyadenosintriphosphat

(ddATP), dem aktiven Metaboliten, umgewandelt. Der Einbau dieses 2',3'-Didesoxynucleotids bei der Replikation der viralen Nukleinsäure verhindert die Kettenverlängerung und damit die Virusvermehrung.

Zusätzlich hemmt ddATP die HIV-reverse-Transkriptase, indem es kompetitiv mit dATP um die Bindungsstelle am Enzym konkurriert und so die provirale DNA-Synthese hemmt.

#### Antivirale Wirksamkeit in vitro

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

#### Resistenz

Gegenwärtige Erkenntnisse deuten darauf hin, dass die Inzidenz einer Didanosin-Resistenz gering ist und dass eine auftretende Resistenz mäßiggradig ausfällt. Didanosin-resistente Isolate wurden in vivo isoliert; sie sind mit spezifischen Veränderungen des Genotyps in der Codon-Region der reversen Transkriptase assoziiert (Codons L74V (am häufigsten), K65R, M184V und T69S/G/D/N). Klinische Isolate mit einer verminderten Didanosin-Empfindlichkeit wiesen eine oder mehrere Didanosin-assoziierte Mutationen auf. Virusmutanten mit einer L74V-Substitution zeigen eine geringere virale Fitness und diese Mutanten entwickeln sich in Abwesenheit von Didanosin rasch zum Wildtyp zurück.

#### Kreuzresistenz

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

#### Klinische Ergebnisse

Die Wirksamkeit von VIDEX Tabletten bei 2-mal täglicher Gabe allein oder in Kombination mit Zidovudin wurde in mehreren größeren randomisierten klinischen Prüfungen untersucht (ACTG 175, ACTG 152, DELTA, CPCRA 007). Diese Prüfungen bestätigten, dass durch eine Behandlung mit VIDEX Tabletten allein oder in Kombination mit Zidovudin, – im Vergleich zu einer Zidovudin-Monotherapie – das Risiko des Fortschreitens einer HIV-Erkrankung bzw. das Mortalitätsrisiko bei HIV-infizierten Personen, einschließlich symptomatischer und asymptomatischer Erwachsener mit einer CD4-Zahl unter 500 Zellen/mm<sup>3</sup> und Kinder und Jugendlicher mit klinischen Anzeichen der Schwächung des Immunsystems, reduziert wird. Der klinische Nutzen von Didanosin wurde primär in der ACTG 175-Studie belegt, in der VIDEX gepufferte Tabletten 2-mal täglich angewendet wurden. Diese Studie zeigte, dass eine 8-wöchige Behandlung mit Zidovudin (200 mg) dreimal täglich, VIDEX-Tabletten (200 mg) zweimal täglich oder VIDEX Tabletten (200 mg) zweimal täglich in Kombination mit Zidovudin (200 mg) dreimal täglich die mittlere Kopienzahl der HIV-RNA um 0,26, 0,65 bzw. 0,93 log<sub>10</sub>/ml reduzierte.



# VIDEX® Pulver-2 g Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen



## Bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten

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

**In Studie START II** (n = 205), einer multizentrischen, randomisierten, offenen klinischen Studie, wurden Videx (200 mg oder 125 mg bei einem Körpergewicht < 60 kg) zweimal täglich zusammen mit Stavudin (40 mg oder 30 mg bei einem Körpergewicht < 60 kg) zweimal täglich und Indinavir (800 mg) dreimal täglich verglichen mit Zidovudin (200 mg) dreimal täglich zusammen mit Lamivudin (150 mg) zweimal täglich und Indinavir (800 mg) dreimal täglich. Während der 48-wöchigen Behandlung sprachen die Ergebnisse für den Videx-Arm. Jedoch können daraus keine formalen Schlüsse bezüglich der Äquivalenz der beiden Behandlungsschemata gezogen werden.

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

**In Studie -148** (n = 756), einer multizentrischen, randomisierten, offenen klinischen Studie, wurde Videx (400 mg oder 250 mg bei einem Körpergewicht < 60 kg) einmal täglich zusammen mit Stavudin (40 mg oder 30 mg bei einem Körpergewicht < 60 kg) zweimal täglich und Nelfinavir (750 mg) dreimal täglich verglichen mit Zidovudin (300 mg) zweimal täglich zusammen mit Lamivudin (150 mg) zweimal täglich und Nelfinavir (750 mg) dreimal täglich (Tabelle 2). Nach 48 Behandlungswochen waren die Ergebnisse für den Zidovudin-Lamivudin-Nelfinavir-Arm besser als für den VIDEX-Stavudin-Nelfinavir-Arm, im Hinblick auf den Anteil an Patienten mit nicht nachweisbarer Viruslast (der Anteil an Patienten mit HIV-RNA < 400 Kopien/ml war 53 % für den VIDEX-Arm und 62 % für den Vergleichsarm). Aufgrund methodischer Probleme ist es jedoch nicht möglich, aus dieser Studie formale Schlüsse zu ziehen.

Siehe Tabelle

## Bei vorbehandelten Patienten

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

**Resorption:** Didanosin wird im sauren pH-Bereich rasch abgebaut. Daher müssen alle oralen Darreichungsformen, außer den magensaftresistenten Hartkapseln, entweder gepuffert sein oder zusammen mit einem Puffer angewendet werden. Die Anwendung von Didanosin mit einer Mahlzeit führt zu einer signifikanten Verminderung der Bioverfügbarkeit (um ca. 50 %). VIDEX-Zubereitungen sollten wenigstens 30 Minuten vor dem Essen eingenommen werden. Eine Untersuchung bei 10 asymptomatischen HIV-positiven Patienten zeigte, dass die Anwendung von VIDEX Tabletten 30 Minuten bis 1 Stunde vor dem Essen zu keinen signifikanten Unterschieden in der Bioverfügbarkeit von Didanosin im Vergleich zu einer Anwendung auf nüchternen Magen führte. Die Einnahme der Tabletten 1–2 Stunden nach einer Mahlzeit war mit einem Abfall der  $C_{max}$  und AUC-Werte um 55 % verbunden, diese waren vergleichbar mit den Werten nach der Einnahme der VIDEX-Formulierung unmittelbar nach dem Essen.

Bei 30 Patienten, die 400 mg Didanosin 1-mal täglich auf nüchternen Magen in Form von VIDEX Tabletten (gepuffert) erhielten, betrug der AUC-Wert der Einzeldosis  $2516 \pm 847$  ng·h/ml (34 %) (Mittelwert  $\pm$  SD[%CV]) und  $C_{max}$  betrug  $1475 \pm 673$  ng/ml (46 %).

**Verteilung:** Das Verteilungsvolumen im Steady-state beträgt ca. 54 Liter; dies wird mit einer Aufnahme von Didanosin in Körpergewebe interpretiert. Eine Stunde nach Infusion wird Didanosin in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) in einer Menge von ungefähr 21 % des gleichzeitigen Plasmaspiegels gefunden.

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

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

**Eingeschränkte Leberfunktion:** Es wurde keine signifikante Veränderung der Pharmakokinetik von Didanosin nach oraler oder intravenöser Gabe einer Einzeldosis beobachtet bei hämophilen Patienten mit chronischer, persistierender Erhöhung der Leberenzymwerte (n = 5), was auf eine eingeschränkte Leberfunktion hinweisen kann; bei hämophilen Patienten mit normalen oder weniger stark erhöhten Leberenzymwerten (n = 8) und bei nicht-hämophilen Patienten mit normalen Leberenzymwerten (n = 8). Die Pharmakokinetik von Didanosin wurde auch in 12 nicht-HIV-infizierten Patienten mit mäßiger (n = 8) bis schwerer (n = 4) Leberfunktionsstörung untersucht (Child-Pugh Klasse B oder C). Nach einer Einmalgabe von 400 mg Didanosin lagen die Werte für mittlere AUC und  $C_{max}$  bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ungefähr 13 % beziehungsweise 19 % höher als bei entsprechenden Patienten ohne Leberfunktionsstörung. Die Werte für AUC und  $C_{max}$  waren bei Patienten mit Leberfunktionsstörung mit den Werten, die bei gesunden Probanden in anderen Studien beobachtet wurden, vergleichbar und liegen innerhalb der pharmakokinetischen Variabilität von Didanosin (siehe Abschnitt 4.2).

**Eingeschränkte Nierenfunktion:** Bei dialysepflichtigen Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion erhöhte sich die Halbwertszeit von Didanosin nach oraler Anwendung von durchschnittlich 1,4 Stunden (normale Nierenfunktion) auf 4,1 Stunden. Nach oraler Anwendung war Didanosin in der Peritonealdialyse-Flüssigkeit nicht nachweisbar; im Hämodialysat wurden über eine Dialysedauer von 3–4 Stunden 0,6–7,4 % der Dosis gefunden. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 60 ml/min haben aufgrund der verminderten Arzneimittel-Clearance ein größeres Nebenwirkungsrisiko. Für diese Patienten wird eine Dosisreduzierung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

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

Parameter	Videx + Stavudin + Nelfinavir n = 503	Zidovudin + Lamivudin + Nelfinavir n = 253
<b>HIV-RNA &lt; 400 Kopien/ml, Ansprechen auf die Behandlung, %</b>		
	53	62
<b>HIV-RNA &lt; 50 Kopien/ml, Ansprechen auf die Behandlung, %</b>		
	37	47
<b>HIV-RNA Mittlere Änderung gegenüber Baseline, log<sub>10</sub> Kopien/ml</b>		
	-2,46 (n = 321 <sup>a</sup> )	-2,65 (n = 173 <sup>a</sup> )
<b>CD4 Mittlere Änderung gegenüber Baseline, Zellen/mm<sup>3</sup></b>		
	208,5 (n = 320 <sup>a</sup> )	215,7 (n = 173 <sup>a</sup> )

<sup>a</sup> Anzahl auswertbarer Patienten



**Kinder und Jugendliche**

**Resorption:** Bei Kindern und Jugendlichen variiert die resorbierte Menge von Didanosin mehr als bei Erwachsenen. Die absolute Bioverfügbarkeit von Didanosin nach oraler Anwendung war ca. 36 % nach der ersten Gabe und 47 % im Steady-state.

**Verteilung:** Bei einer intravenösen Dosis von 60 oder 90 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) und einer oralen Dosis von 120 oder 180 mg/m<sup>2</sup> KOF betrug der Didanosin-Spiegel in der Cerebrospinalflüssigkeit durchschnittlich 46 % der gleichzeitigen Plasmakonzentration. Didanosin war in der Cerebrospinalflüssigkeit bis zu 3,5 Stunden nach Anwendung in messbaren Konzentrationen vorhanden.

**Elimination:** Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit nach intravenöser Verabreichung beträgt ca. 0,8 Stunden. Die renale Clearance liegt bei ca. 59 % der Gesamtkörperclearance (315 ml/min/m<sup>2</sup> KOF), was darauf hinweist, dass die Elimination sowohl renal als auch nicht renal erfolgt. Nach oraler Anwendung beträgt die renale Wiederfindungsrate von Didanosin durchschnittlich 17 % der Dosis. Es gibt keine Hinweise, dass Didanosin nach oraler Anwendung über durchschnittlich 26 Tage im Körper akkumuliert.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

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

**Kanzerogenität:** In Kanzerogenitätsstudien wurden nicht-neoplastische Veränderungen einschließlich Skelettmuskelpathien, Leberveränderungen und eine Verschlechterung der spontanen altersbedingten Kardiomyopathie beobachtet. Bei Mäusen und Ratten wurden lebenslange Kanzerogenitätsuntersuchungen (Verabreichung mit dem Futter) über 22 bzw. 24 Monate durchgeführt. Bei keiner der mit Didanosin behandelten Gruppen von Mäusen wurden arzneistoffbedingte Neoplasmen während oder am Ende der Behandlung beobachtet. Bei Ratten wurde bei den Weibchen der hohen Dosisgruppe eine statistisch signifikante Erhöhung von Granulosazelltumoren festgestellt, bei den Männchen der hohen Dosisgruppe wurden subkutane Fibrosarkome und histiozytäre Sarkome fest-

gestellt, bei den Männchen der mittleren und hohen Dosisgruppe wurden Hämangiome festgestellt. Der Zusammenhang mit dem Arzneimittel und die klinische Relevanz dieser statistischen Daten waren unklar.

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

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Keine

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

Die zubereitete VIDEX-Lösung/Antazida-Mischung ist chemisch und physikalisch bis zu 30 Tage bei 2–8 °C (im Kühlschrank) haltbar. Nach 30 Tagen sind Reste der Zubereitung zu verwerfen.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Glasflaschen (237 ml) mit kindergesichertem Verschluss

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

Beseitigung:

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

Art der Zubereitung:

Vor der Anwendung wird VIDEX Pulver-2 g nach folgender Anweisung zubereitet, wobei ein Antazidum hinzuzufügen ist, das als Puffer hauptsächlich Magnesiumhydroxid [Mg(OH)<sub>2</sub>] und Aluminiumhydroxid [Al(OH)<sub>3</sub>] [oder Aluminiumoxid (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)] enthält, bis zu einer Endkonzentration von 10 mg oder 5 mg Didanosin/ml. Wie die folgende Tabelle auf Seite 10 zeigt, können verwendbare, handelsübliche Antazida basierend auf ihrer Mg(OH)<sub>2</sub>- und Al(OH)<sub>3</sub>/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Konzentration, in drei Gruppen kategorisiert werden (A, B, C).

Gehen Sie folgendermaßen vor, um die Verwendbarkeit des Antazidums für die Zubereitung zu bestimmen:

- 1.) Stellen Sie fest, welcher Gehalt an Mg(OH)<sub>2</sub> und Al(OH)<sub>3</sub>/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> pro 5 ml eines handelsüblichen Antazidums vorliegt.
- 2.) Bestimmen Sie anhand der Instruktionen in der Tabelle (\*), zu lesen von links

nach rechts, zu welcher Antazida-Gruppe es gehört.

**Falls die Mg(OH)<sub>2</sub>- und Al(OH)<sub>3</sub>-Gehalte eines Antazidums nicht innerhalb der Bereiche liegen, die in dieser Tabelle angegeben sind, DARF dieses Antazidum NICHT EINGESETZT WERDEN.** Als Ausnahme sind Antazida zu betrachten, die 200 mg Mg(OH)<sub>2</sub> und 175 mg Al(OH)<sub>3</sub> pro 5 ml enthalten, die als Gruppe-B-Antazida für die Zubereitung eingestuft werden können, da deren *in vitro* Säurebindungskapazität akzeptabel ist.

Siehe Tabelle auf Seite 10

Es gibt für die einzelnen Antazida-Gruppen unterschiedliche Verfahren für die Zubereitung der gebrauchsfertigen Lösungen.

**Verfahren A (für Gruppe A-Antazida):**

Vor der Anwendung wird das Pulver zunächst mit so viel Wasser aufgelöst, dass eine Anfangskonzentration von 20 mg Didanosin/ml entsteht. Sofort danach wird diese Stammlösung mit einer Antazida-Suspension auf eine Endkonzentration von 10 mg Didanosin pro ml wie folgt verdünnt:

Auf dem Flaschenetikett sind Teilstrich-Markierungen zur Abmessung von 100 ml – und 200 ml -Volumina angebracht. 2 g Didanosin-Pulver wird in der Originalflasche mit 100 ml Wasser bis zum 100 ml Teilstrich auf dem Etikett aufgefüllt, um eine Anfangskonzentration von 20 mg/ml zu erreichen. Kräftig schütteln. Diese Stammlösung wird mit 100 ml einer Antazida-Suspension bis zum 200 ml Teilstrich auf dem Etikett aufgefüllt, um eine Endkonzentration von 10 mg Didanosin/ml zu erreichen. Kräftig schütteln.

**Verfahren B (für Gruppe B-Antazida):**

Endkonzentration von 10 mg Didanosin pro ml: Vor der Anwendung wird das Pulver DIREKT mit einem Gruppe B-Antazidum wie folgt zubereitet:

Auf dem Flaschenetikett sind Teilstrich-Markierungen zur Abmessung von 100 ml – und 200 ml -Volumina angebracht. 2 g Didanosin-Pulver wird in der Originalflasche mit 200 ml Antazidum in 2 Portionen zu je 100 ml schrittweise aufgefüllt. Nach jedem Zusatz von 100 ml Antazidum den Flascheninhalt kräftig schütteln.

**Verfahren C (für Gruppe C-Antazida):**

Die **Endkonzentration der gebrauchsfertigen Lösung** von Didanosin beträgt bei Zubereitung mit diesen Antazida **5 mg/ml**.

Deshalb reicht das Volumen, das durch Zubereitung einer gebrauchsfertigen Lösung mit Gruppe C-Antazida hergestellt wird, nur für HALB so viele Tage aus, wie ein gleich großes Volumen einer gebrauchsfertigen Lösung, das durch den Zusatz von Gruppe A oder B-Antazida erreicht wird.

Vor der Anwendung wird das Pulver DIREKT mit einem Gruppe C-Antazidum wie folgt zubereitet, um eine Endkonzentration von 5 mg Didanosin/ml zu erreichen:

Es wird mit 200 ml Antazidum in 2 Portionen zu je 100 ml schrittweise aufgefüllt. Nach jedem Zusatz von 100 ml Antazidum wird der Flascheninhalt kräftig geschüttelt und jede Portion wird nacheinander in eine Glas- oder Plastikflasche (HDPE, PET oder PETG) von geeigneter Größe mit kindersicherem Verschluss zusammengeführt. Die-

**VIDEX® Pulver-2 g**  
**Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen**

Bristol-Myers Squibb

Wenn das Antazidum den folgenden Gehalt an Magnesiumhydroxid aufweist $[Mg(OH)_2]$ (*)	Dann muss das Antazidum einen Aluminiumhydroxid $[Al(OH)_3]$ -Gehalt innerhalb des unten angegebenen Bereichs aufweisen (**)	Wenn der $Al(OH)_3$ -Gehalt innerhalb des angegebenen Bereichs liegt, ist dieser Spalte das anzuwendende Verfahren für die Zubereitung der Darreichungsform zu entnehmen
Gehalt (mg) pro 5 ml	Gehalt (mg) pro 5 ml	Antazida-Gruppe
400	400 bis 900	A
350	425 bis 900	A
300	450 bis 900	A
250	200 bis 450	B
200	213 bis 450	B
150	225 bis 450	B
125	100 bis 225	C
100	107 bis 225	C
75	113 bis 225	C

(\*) Antazida, deren  $Mg(OH)_2$ -Gehalt bei einem Wert liegt, der sich zwischen den hier gelisteten befindet, sind akzeptabel, solange der minimal erforderliche Gehalt von  $Al(OH)_3$  für die entsprechende Antazida-Gruppe proportional angepasst ist.

Die folgenden Beispiele werden zur Verdeutlichung angegeben:

- Wenn der  $Mg(OH)_2$ -Gehalt eines Antazidums 325 mg entspricht und es den richtigen  $Al(OH)_3$ -Gehalt hat, gehört es zur Antazida-Gruppe A. Der minimal erforderliche Gehalt von  $Al(OH)_3$  wird wie folgt berechnet: Jede Reduzierung im  $Mg(OH)_2$ -Gehalt um 1 mg macht einen um mindestens 0,5 mg erhöhten  $Al(OH)_3$ -Gehalt erforderlich. In diesem Beispiel macht die  $Mg(OH)_2$ -Reduzierung um 75 mg von 400 mg auf 325 mg eine  $Al(OH)_3$ -Erhöhung um mindestens 37,5 mg (aufgerundet auf 38 mg) erforderlich. Folglich muss der  $Al(OH)_3$ -Gehalt hier mindestens 438 mg betragen. Der neu ermittelte Bereich rangiert von 438 mg bis 900 mg.
- Wenn der  $Mg(OH)_2$ -Gehalt eines Antazidums 175 mg entspricht und es den richtigen  $Al(OH)_3$ -Gehalt hat, gehört es zur Antazida-Gruppe B. Der minimal erforderliche Gehalt von  $Al(OH)_3$  wird wie folgt berechnet: Jede Reduzierung im  $Mg(OH)_2$ -Gehalt um 1 mg macht einen um mindestens 0,25 mg erhöhten  $Al(OH)_3$ -Gehalt erforderlich. In diesem Beispiel macht die  $Mg(OH)_2$ -Reduzierung um 75 mg von 250 mg auf 175 mg eine  $Al(OH)_3$ -Erhöhung um mindestens 18,75 mg (aufgerundet auf 19 mg) erforderlich. Folglich muss der  $Al(OH)_3$ -Gehalt hier mindestens 219 mg betragen. Der neu ermittelte Bereich rangiert von 219 mg bis 450 mg.
- Wenn der  $Mg(OH)_2$ -Gehalt eines Antazidums 85 mg entspricht und es den richtigen  $Al(OH)_3$ -Gehalt hat, gehört es zur Antazida-Gruppe C. Der minimal erforderliche Gehalt von  $Al(OH)_3$  wird wie folgt berechnet: Jede Reduzierung im  $Mg(OH)_2$ -Gehalt um 1 mg macht einen um mindestens 0,25 mg erhöhten  $Al(OH)_3$ -Gehalt erforderlich. In diesem Beispiel macht die  $Mg(OH)_2$ -Reduzierung um 40 mg von 125 mg auf 85 mg eine  $Al(OH)_3$ -Erhöhung um mindestens 10 mg erforderlich. Folglich muss der  $Al(OH)_3$ -Gehalt hier mindestens 110 mg betragen. Der neu ermittelte Bereich rangiert von 110 mg bis 225 mg.

(\*\*) Die Tabelle kann ebenfalls auf Antazida angewendet werden, die Aluminiumoxid ( $Al_2O_3$ ) enthalten, wobei im folgenden Verhältnis umzurechnen ist: 1 mg  $Al_2O_3$  entspricht 1,53 mg  $Al(OH)_3$ .

ser werden weitere 200 ml Antazidum zugegeben. Kräftig schütteln.

Für Verfahren A, B und C:

Der Patient muss darauf hingewiesen werden, die Didanosin-Antazida-Zubereitung vor jeder Einnahme kräftig zu schütteln und in einem fest verschlossenen Behälter bei 2–8 °C (im Kühlschrank) aufzubewahren. Die Zubereitung ist nur für 30 Tage haltbar, und nach 30 Tagen sind Reste der Zubereitung zu verwerfen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Arnulfstraße 29  
80636 München  
Tel.-Nr.: 089/12142-0  
Fax-Nr.: 089/12142-392

**Medical Information**

**Telefon: 0800 0752002**

**E-Mail: medwiss.info@bms.com**

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

VIDEX Pulver-2 g: 27082.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
25.08.1992

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
21.01.2008

**10. STAND DER INFORMATION**

Juni 2014

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt