

1. IME ZDRAVILA

Videx EC 400 mg trde gastrorezistentne kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda gastrorezistentna kapsula vsebuje 400 mg didanozina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda gastrorezistentna kapsula

Gastrorezistentne kapsule so motno bele barve in imajo v rdeči barvi reliefno oznako "6674" na eni polovici in "BMS 400 mg" na drugi polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Videx je v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje bolnikov, okuženih s HIV-1, vendar le, če uporaba drugih protiretrovirusnih zdravil ni mogoča.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Ker se absorpcija didanozina v prisotnosti hrane zmanjša, je treba gastrorezistentne kapsule Videx zaužiti na prazen želodec (vsaj 2 uri pred jedjo ali 2 uri po jedi) (glejte poglavje 5.2).

Odmerjanje

Gastrorezistentne kapsule Videx se lahko jemljejo enkrat ali dvakrat na dan (glejte poglavje 5.1).

Priporočeni skupni dnevni odmerek je odvisen od bolnikove telesne mase (kg):

- bolniki s telesno maso vsaj 60 kg: 400 mg na dan
- bolniki s telesno maso manjšo od 60 kg: 250 mg na dan

Naslednja tabela prikazuje raspored jemanja za vse jakosti gastrorezistentnih kapsul:

Telesna masa bolnika	Skupni dnevni odmerek	Ustrezna shema odmerjanja
vsaj 60 kg	400 mg	1 kapsula 400 mg (1x na dan) ali 1 kapsula 200 mg (2x na dan)
manj kot 60 kg	250 mg	1 kapsula 250 mg (1x na dan) ali 1 kapsula 125 mg (2x na dan)

Posebne skupine bolnikov

Starostniki: Ker je pri starostnikih delovanje ledvic lahko slabše, je potrebna previdnost pri izbiri odmerka. Poleg tega je treba nadzirati delovanje ledvic in odmerek po potrebi ustrezno prilagoditi (glejte nadaljevanje).

Okvara ledvic: Priporočene so naslednje prilagoditve odmerka:

Očistek kreatinina (ml/min) / telesna masa bolnika	Skupni dnevni odmerek	
	vsaj 60 kg (odmerek, mg)	manj kot 60 kg (odmerek, mg)
vsaj 60	400 mg	250 mg
30 – 59	200 mg	150 mg*
10 – 29	150 mg*	100 mg*
manj kot 10	100 mg*	75 mg*

* Teh jakosti gastrorezistentnih kapsul Videx ni na voljo. Uporabiti je treba drugo obliko zdravila Videx.

Odmerek naj bi po možnosti uporabili po dializi (glejte poglavje 4.4). Vendar po hemodializi ni nujno uporabiti dodatnega odmerka zdravila Videx.

Pediatrični bolniki: Ker se didanozin tudi pri pediatričnih bolnikih v glavnem izloča preko ledvic, se očistek didanozina pri pediatričnih bolnikih z okvaro ledvic lahko spremeni. Podatki sicer ne zadostujejo, da bi lahko navedli posebna priporočila za odmerjanje zdravila Videx pri tej skupini bolnikov, vendar pa je pri njih treba razmisliti o zmanjšanju odmerka in/ali podaljšanju intervala med posameznimi odmerki.

Okvara jeter: Pri bolnikih z okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Pediatrični bolniki, starejši od 6 let: Uporabe gastrorezistentnih kapsul Videx pri pediatričnih bolnikih niso posebej raziskovali. Priporočeni dnevni odmerek (na osnovi telesne površine) je 240 mg/m².

Pediatrični bolniki, mlajši od 6 let: Gastrorezistentnih kapsul se zaradi možnosti nenamerne aspiracije ne sme odpirati. Uporaba tega zdravila je zato pri tej starostni skupini kontraindicirana. Na voljo so druge, primernejše oblike zdravila Videx.

Način uporabe

Za čim boljšo absorpcijo je treba gastrorezistentno kapsulo vzeti celo, z najmanj 100 ml vode. Bolnikom je treba naročiti naj ne odpirajo kapsule, da bi olajšali jemanje, ker to lahko zmanjša absorpcijo (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Pediatrični bolniki, mlajši od 6 let (nevarnost nenamerne aspiracije).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Čeprav se je izkazalo, da učinkovita virusna supresija s protiretrovirusno terapijo bistveno zmanjša tveganje spolnega prenosa, preostalega tveganja ni mogoče izključiti. V skladu z nacionalnimi smernicami je treba sprejeti previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa.

Pankreatitis je znan resen zaplet pri bolnikih, okuženih s HIV. Povezan je bil tudi z zdravljenjem z didanozinom in je bil v nekaterih primerih usoden. Pri bolnikih z anamnezo pankreatitisa je treba

didanozin uporabljati izredno previdno. Ugotovljena je pozitivna povezava med tveganjem za pankreatitis in dnevnim odmerkom didanozina.

Kadarkoli klinične okoliščine to zahtevajo, je treba zdravljenje z didanozinom začasno prekiniti, dokler diagnoza pankreatitisa ni izključena z ustreznimi laboratorijskimi preiskavami oz. slikanji. Podobno je treba, če je le mogoče, zdravljenje z didanozinom začasno prekiniti, kadar so potrebna druga zdravila z znanimi toksičnimi učinki na pankreas (npr. pentamidin). Če se sočasnemu zdravljenju ni mogoče izogniti, je potrebno natančno opazovanje. Če se biokemični označevalci pankreatitisa pomembno zvišajo, je treba razmisliti o prekinitvi jemanja, in sicer tudi če ni simptomov. Pomembno zvišanje koncentracije trigliceridov je znan vzrok pankreatitisa in zahteva natančno opazovanje.

Laktacidoza: Med uporabo nukleozidnih analogov so poročali o laktacidozi, ponavadi povezani s hepatomegalijo in steatozo jeter. Zgodnji simptomi (simptomatska hiperlaktatemija) vključujejo blage prebavne težave (navzeo, bruhanje in bolečine v trebuhu), splošno slabo počutje, izgubo teka, hujšanje, simptome povezane z dihanjem (hitro in/ali globoko dihanje) ali nevrološke simptome (vključno z motorično šibkostjo). Laktacidoza ima veliko stopnjo umrljivosti in je lahko povezana s pankreatitisom, odpovedjo jeter ali odpovedjo ledvic. Praviloma se laktacidoza pojavi po nekajmesečnem ali večmesečnem zdravljenju. Če se pojavi simptomatska hiperlaktatemija in metabolična acidoza/laktacidoza, progresivna hepatomegalija ali se vrednosti aminotransferaz hitro večajo, je treba zdravljenje z nukleozidnimi analogi prekiniti. Med uporabo nukleozidnih analogov je potrebna previdnost pri vseh bolnikih (zlasti debelih ženskah) s hepatomegalijo, hepatitisom ali drugimi znanimi dejavniki tveganja za bolezen jeter ali steatozo jeter (vključno z določenimi zdravili in alkoholom). Še posebej ogroženi utegnejo biti bolniki, ki so hkrati okuženi z virusom hepatitisa C in zdravljeni z interferonom alfa in ribavirinom. Bolj ogrožene bolnike je treba natančno spremljati. (Glejte tudi poglavje 4.6.)

Bolezen jeter: Pri bolnikih, ki so dobivali didanozin, se je v redkih primerih pojavila odpoved jeter neznanе etiologije. Pri bolnikih je treba spremljati jetrne encime; če se zvišajo na več kot 5-kratno zgornjo normalno mejo, je treba didanozin začasno prekiniti. Ponovna uvedba zdravljenja pride v poštev le, če možne koristi jasno odtehtajo možna tveganja.

Varnost in učinkovitost didanozina nista ugotovljeni pri bolnikih s pomembnimi osnovnimi boleznimi jeter. Bolnike s kroničnim hepatitisom B ali C, ki dobivajo kombinirano protiretrovirusno terapijo, bolj ogrožajo hudi in potencialno usodni neželeni učinki na jetra. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja hepatitisa B ali C je treba upoštevati tudi informacije, navedene v povzetkih glavnih značilnosti teh zdravil.

Pri bolnikih z obstoječimi boleznimi jeter (vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom) se med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem pogosteje pojavijo nepravilnosti v delovanju jeter, zato jih je treba nadzirati v skladu s standardno prakso. Če se bolezen jeter pri takšnih bolnikih poslabša, je treba razmisliti o prekinitvi ali prenehanju zdravljenja.

Necirotična portalna hipertenzija: Po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o primerih necirotične portalne hipertenzije, vključno s primeri, ki so terjali presaditev jeter ali so se končali s smrtjo. Primere z didanozinom povezane necirotične portalne hipertenzije so potrdili z biopsijo jeter pri bolnikih brez znakov virusnega hepatitisa. Znaki in simptomi so se pojavili od nekaj mesecev do nekaj let po uvedbi zdravljenja z didanozinom. Simptomi so pogosto vključevali zvišano vrednost jetrnih encimov, varice požiralnika, hematomezo, ascites in povečanje vranice.

Bolnike, ki se zdravijo z didanozinom, je treba med rutinskimi pregledi nadzirati glede pojava zgodnjih znakov portalne hipertenzije (npr. trombocitopenija in splenomegalija). Ustrezne laboratorijske preiskave vključujejo jetrne encime, serumski bilirubin, albumin, celotno krvno sliko in internacionalno normalizirano razmerje (INR) ter ultrazvočni pregled. Pri bolnikih z znaki necirotične portalne hipertenzije je treba zdravljenje z didanozinom prekiniti.

Periferna nevropatija: Pri bolnikih, ki se zdravijo z didanozinom, se lahko pojavi toksična periferna nevropatija, običajno z bilateralno simetrično distalno odrevenelostjo, mravljinčenjem ter bolečinami v nogah, redkeje rokah. Če se razvijejo znaki periferne nevropatije, je treba režim zdravljenja zamenjati z alternativnim.

Spremembe mrežnice ali vidnega živca: Pri bolnikih, ki so se zdravili z didanozinom, so v redkih primerih, še posebej pri odmerkih, ki so presegali trenutno priporočene, opazili spremembe na mrežnici ali vidnem živcu. Pri bolnikih, ki se zdravijo z didanozinom, je treba razmisliti o rednih letnih oftalmoloških pregledih in ob vsakem pojavu sprememb vida. Pregled naj vključuje pregled ostrine vida, barvnega vida in pregled očesnega ozadja v dilataciji.

Sindrom imunske reaktivacije: Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki so v času uvedbe kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja imunsko zelo oslabei, se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatske ali rezidualne oportunistične patogene ter povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Praviloma so takšne reakcije opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po začetku kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja. Pomembni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne mikobakterijske okužbe in pljučnica, povzročena s *Pneumocystis jirovecii* (prej znana kot *Pneumocystis carinii*). Vsak vnetni simptom je treba oceniti in po potrebi zdraviti. Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot je Gravesova bolezen); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja.

Lipodistrofija in presnovne nepravilnosti: Kombinirano protiretrovirusno zdravljenje je bilo pri bolnikih, okuženih s HIV, povezano s prerazporeditvijo telesnega maščevja (lipodistrofijo). Dolgoročne posledice tega trenutno niso znane. Poznavanje mehanizma je nepopolno. Domnevajo, da obstaja povezava med visceralno lipomatozo in zaviralci proteaz ter lipoatrofijo in nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze. Večje tveganje za lipodistrofijo je povezano z individualnimi dejavniki, npr. višjo starostjo, in dejavniki, povezanimi z zdravljenjem, npr. z dolgotrajnejšim protiretrovirusnim zdravljenjem in spremljajočimi presnovnimi motnjami. Klinični pregled mora obsegati tudi iskanje telesnih znakov prerazporeditve maščevja. Pozornost je treba nameniti merjenju koncentracije lipidov v serumu in glukoze v krvi na tešče. Motnje lipidov je treba obravnavati, kot je klinično ustrezno (glejte poglavje 4.8).

Osteonekroza: Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Oportunistične okužbe: Pri bolnikih, ki dobivajo didanozin ali katerokoli protiretrovirusno terapijo, se lahko še naprej pojavljajo oportunistične okužbe in drugi zapleti okužbe s HIV oz. njenega zdravljenja. Zato morajo bolniki ostati pod skrbnim kliničnim nadzorom zdravnikov, ki imajo izkušnje z zdravljenjem bolezni, povezanih z okužbo s HIV.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili:

Tenofovir: Sočasno jemanje didanozina in tenofovir dizoproksil fumarata povzroča povečanje sistemske izpostavljenosti didanozinu za 40-60 %, kar lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov, povezanih z didanozinom (glejte poglavje 4.5). Poročali so o redkih primerih pankreatitisa in laktacidoze, ki so bili včasih smrtni.

Testirali so manjši odmerek didanozina (250 mg), da bi se izognili preveliki izpostavljenosti didanozinu v primeru sočasnega jemanja s tenofovir dizoproksil fumaratom, vendar je to povezano s poročili o visoki stopnji virološke odpovedi in pojavu rezistence v zgodnji fazi pri več testiranih kombinacijah.

Sočasno jemanje didanozina in tenofovir dizoproksil fumarata zato ni priporočljivo, še zlasti ne pri bolnikih z visoko virusno obremenitvijo in nizkim številom CD4 celic. Sočasno jemanje tenofovir dizoproksil fumarata in didanozina v odmerku 400 mg dnevno je povezano s pomembnim znižanjem števila CD4 celic, verjetno kot posledica znotrajceličnih interakcij, ki povečajo delež fosforiliranega (to je aktivnega) didanozina. Če se presodi, da je ta kombinacija nujno potrebna, je treba pri bolnikih skrbno nadzorovati učinkovitost in pojav neželenih učinkov, povezanih z didanozinom.

Ganciklovir in valganciklovir: Sočasno jemanje didanozina in ganciklovirja ali valganciklovirja lahko povzroči pojav z didanozinom povezanih toksičnosti. Bolnike je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.5).

Nepriporočljive kombinacije:

Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki so dobivali didanozin skupaj s hidroksisečnino in stavudinom, sta bila opisana pankreatitis (s smrtnim izidom ali brez) in periferna nevropatija (ki je bila v nekaterih primerih huda). V obdobju spremljanja zdravila na tržišču so bili pri bolnikih, okuženih s HIV, ki so dobivali protiretrovirusna zdravila in hidroksisečnino, opisani hepatotoksični učinki in odpoved jeter s smrtnim izidom; usodni jetrni dogodki so bili najpogosteje opisani pri bolnikih, zdravljenih s stavudinom, hidroksisečnino in didanozinom. Uporabi te kombinacije se je zato treba izogniti.

Alopurinol: Pri sočasni uporabi didanozina in alopurinola se poveča sistemska izpostavljenost didanozinu, kar lahko povzroči z didanozinom povezane neželene učinke. Sočasna uporaba didanozina in alopurinola zato ni priporočljiva. Bolnikom, ki se zdravijo z didanozinom in potrebujejo zdravljenje z alopurinolom, je treba predpisati alternativni režim zdravljenja (glejte poglavje 4.5).

Zaradi večjega tveganja za pojav neželenih učinkov, še posebej mitohondrijske toksičnosti, sočasno zdravljenje z ribavirinom in didanozinom ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5).

Trojno nukleozidno zdravljenje: Pri odmerjanju didanozina skupaj s tenofovir dizoproksil fumaratom in lamivudinom enkrat dnevno so opazili visoko stopnjo zgodnje virološke odpovedi in zgodnji pojav rezistence.

Bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija: Ena gastrorezistentna kapsula vsebuje 1,7 mg natrija.

Pediatrična populacija

Moteno delovanje mitohondrijev: Dokazano je, da nukleozidni in nukleotidni analogi tako *in vitro* kot *in vivo* povzročijo različno stopnjo okvare mitohondrijev. Opisani so primeri motenega delovanja mitohondrijev pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali po rojstvu izpostavljeni nukleozidnim analogom. Glavni opisani neželeni učinki so hematološke motnje (anemija, nevtropenija) in presnovne motnje (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti učinki so pogosto prehodni. Poročali so tudi o nekaterih nevroloških motnjah s poznim nastankom (hipertonija, konvulzije, nenormalno vedenje). Trenutno ni znano, ali so te nevrološke motnje prehodne ali trajne. Vsakega, tudi HIV-negativnega otroka, ki je bil *in utero* izpostavljen nukleozidnim ali nukleotidnim analogom, je treba klinično in laboratorijsko spremljati. V primeru relevantnih znakov ali simptomov ga je treba temeljito preiskati glede možnega motenega delovanja mitohondrijev. Te ugotovitve ne vplivajo na trenutno veljavne nacionalne smernice za uporabo protiretrovirusnih zdravil pri nosečnicah za preprečitev vertikalnega prenosa HIV.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri sočasni uporabi didanozina in zdravil, za katera je znano, da povzročajo periferno nevropatijo ali pankreatitis, se tveganje za pojav teh toksičnih učinkov lahko poveča. Bolnike, ki se zdravijo s temi zdravili je treba skrbno spremljati.

Nepriporočljiva sočasna uporaba

Ribavirin: Sodeč po podatkih *in vitro* ribavirin poveča znotrajcelično koncentracijo didanozina v obliki trifosfata. Pri bolnikih, ki so prejeli didanozin in ribavirin (s stavudinom ali brez njega), so poročali tako o odpovedi jeter s smrtnim izidom, kot o periferni nevropatiji, pankreatitisu in simptomatski hiperlaktatemiji/laktacidozi. Sočasno zdravljenje z ribavirinom in didanozinom ni priporočljivo (glejte poglavje 4.4).

Tenofovir: Sočasna uporaba didanozina in tenofovir dizoproksil fumarata ni priporočljiva (glejte Tabela 1 in poglavje 4.4).

Alopurinol: Sočasna uporaba alopurinola (zaviralec ksantin-oksidadze) in didanozina ni priporočljiva. Bolnikom, ki se zdravijo z didanozinom in potrebujejo zdravljenje z alopurinolom, je treba predpisati alternativni režim zdravljenja (glejte Tabela 1 in poglavje 4.4). Encim ksantin-oksidadza sodeluje pri presnovi didanozina. Izpostavljenost didanozinu se lahko poveča tudi pri sočasni uporabi drugih zaviralcev ksantin-oksidadze, kar poveča tveganje za pojav neželenih učinkov didanozina. Bolnike je treba skrbno spremljati glede pojavov neželenih učinkov didanozina (glejte poglavje 4.8).

Druge interakcije

Interakcije med didanozinom in protiretrovirusnimi zdravili ali drugimi ne-protiretrovirusnimi zdravili so navedene v Tabeli 1 v nadaljevanju (zvišanje vrednosti je prikazano kot “↑”, znižanje vrednosti kot “↓”, brez spremembe vrednosti pa kot “↔”). Če ni navedeno drugače, so bile študije izvedene pri bolnikih, okuženih z virusom HIV.

Tabela 1: Interakcije med didanozinom in drugimi zdravili

Zdravila po terapevtskih področjih (odmerek v mg)	Učinki na vrednosti zdravila Povprečna odstotna sprememba vrednosti AUC in C _{max}	Priporočilo za sočasno uporabo z didanozinom
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB		
Protiretrovirusna zdravila		
Nenukleozidni/nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI-ji)		
Etravirin / didanozin pufrana tableta (200 mg dvakrat na dan / enkratni 400-mg odmerek)	Didanozin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Etravirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Odmerka nobenega od zdravil ni treba prilagajati.
Nukleozidni/nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI-ji)		
Stavudin / didanozin pufrana tableta (40 mg vsakih 12 ur v trajanju 4 dni / 100 mg vsakih 12 ur v trajanju 4 dni)	Didanozin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Stavudin: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 17 %	Odmerka nobenega od zdravil ni treba prilagajati.
Tenofovir dizoproksil fumarat	Pri sočasni uporabi tenofovir dizoproksil fumarata in didanozina se sistemska izpostavljenost didanozinu poveča za 40 do 60 %, kar lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov didanozina. Poročali so tudi o redkih primerih pankreatitisa in laktacidoze, tudi s smrtnimi izidi. Sočasna uporaba tenofovir dizoproksil fumarata in	Sočasna uporaba didanozina in tenofovir dizoproksil fumarata ni priporočljiva.

Zdravila po terapevtskih področjih (odmerek v mg)	Učinki na vrednosti zdravila Povprečna odstotna sprememba vrednosti AUC in C _{max}	Priporočilo za sočasno uporabo z didanozinom
	didanozina v odmerku 400 mg na dan je bila povezana s pomembnim zmanjšanjem števila celic CD4, verjetno zaradi znotrajcelične interakcije, ki zviša delež fosforiliranega (aktivnega) didanozina. Pri sočasni uporabi zmanjšanega odmerka didanozina (250 mg) skupaj s tenofovir dizoproksil fumaratom so poročali o visokih deležih virološkega neodziva pri več testiranih kombinacijah zdravljenja okužbe HIV-1.	
Zidovudin / didanozin (200 mg vsakih 8 ur v trajanju 3 dni / 200 mg vsakih 12 ur v trajanju 3 dni)	Didanozin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Zidovudin: AUC: ↓ 10 % C _{max} : ↓ 16,5 %	Odmerka nobenega od zdravil ni treba prilagajati.
Zaviralci proteaz		
Darunavir / ritonavir / didanozin gastrorezistentne kapsule (600 mg skupaj z nizkim odmerkom ritonavirja dvakrat na dan / 400 mg enkrat na dan)	Didanozin (na prazen želodec 2 uri pred darunavirjem/ritonavirjem skupaj s hrano): AUC: ↓ 9 % C _{max} : ↓ 16 % Darunavir (skupaj z nizkim odmerkom ritonavirja): AUC: ↔ C _{max} : ↔	Odmerka nobenega od zdravil ni treba prilagajati.
Indinavir / didanozin gastrorezistentne kapsule (enkratni 800-mg odmerek / enkratni 400-mg odmerek)	Indinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Odmerka nobenega od zdravil ni treba prilagajati.
Antibiotiki		
Ciprofloksacin / didanozin gastrorezistentne kapsule (enkratni 750-mg odmerek / enkratni 400-mg odmerek)	Ciprofloksacin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Odmerka nobenega od zdravil ni treba prilagajati.
Dapson / didanozin pufrana tableta (enkratni 100-mg odmerek / 200 mg vsakih 12 ur v trajanju 14 dni)	Dapson: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Odmerka nobenega od zdravil ni treba prilagajati.
Ganciklovir / didanozin pufrana tableta (1.000 mg vsakih 8 ur / 200 mg vsakih 12 ur)	Didanozin (ganciklovir ob istem času ali 2 uri kasneje): AUC _{stanje dinamičnega ravnovesja} : ↑ 111 % C _{max} : ni podatka Ganciklovir (uporabljen 2 uri	Bolnike, ki se sočasno zdravijo z didanozinom in ganciklovirjem ali valganciklovirjem, je treba skrbno spremljati glede neželenih učinkov didanozina.

Zdravila po terapevtskih področjih (odmerek v mg)	Učinki na vrednosti zdravila Povprečna odstotna sprememba vrednosti AUC in C_{max}	Priporočilo za sočasno uporabo z didanozinom
Valganciklovir	kasneje vendar ne sočasno z didanozinom): AUC _{stanje dinamičnega ravnovesja} : ↓ 21 % C_{max} : ni podatka Pri sočasni uporabi valganciklovirja obseg zvišanja izpostavljenosti didanozinu sicer ni bil ugotovljen, vendar pa lahko pri sočasni uporabi teh dveh zdravil pričakujemo zvišanje izpostavljenosti didanozinu.	
Rifabutin / didanozin pufrana tableta (300 ali 600 mg na dan v trajanju 12 dni / 167 ali 250 mg vsakih 12 ur v trajanju 12 dni)	Didanozin: AUC: ↑ 13 % C_{max} : ↑ 17 %	Odmerka nobenega od zdravil ni treba prilagajati.
Sulfametoksazol / didanozin pufrana tableta (enkratni 1.000-mg odmerek / enkratni 200-mg odmerek)	Didanozin: AUC: ↔ C_{max} : ↔ Sulfametoksazol: AUC: ↓ 11 % C_{max} : ↓ 12 %	Odmerka nobenega od zdravil ni treba prilagajati.
Trimetoprim / didanozin pufrana tableta (enkratni 200-mg odmerek / enkratni 200-mg odmerek)	Didanozin: AUC: ↔ C_{max} : ↑ 17 % Trimetoprim: AUC: ↑ 10 % C_{max} : ↓ 22 %	Odmerka nobenega od zdravil ni treba prilagajati.
ZDRAVILA ZA ZMANJŠEVANJE KISLOSTI ŽELOČNEGA SOKA		
Antagonisti histaminskih receptorjev H₂		
Ranitidin / didanozin pufrana tableta (enkratni 150-mg odmerek 2 uri pred didanozinom / enkratni 375-mg odmerek)	Didanozin: AUC: ↑ 14 % C_{max} : ↑ 13 % Ranitidin: AUC: ↓ 16 % C_{max} : ↔	Odmerka nobenega od zdravil ni treba prilagajati.
ANTIEMETIKI		
Metoklopramid / didanozin pufrana tableta (enkratni 10-mg odmerek / enkratni 300-mg odmerek)	Didanozin: AUC: ↔ C_{max} : ↑ 13 %	Odmerka nobenega od zdravil ni treba prilagajati.
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE PROTINA		
Alopurinol / didanozin pufrana tableta (zdravi prostovoljci, 300 mg enkrat na dan v trajanju 7 dni / enkratni 400-mg odmerek na 1. dan in 8. dan)	Didanozin: AUC: ↑ 105 % C_{max} : ↑ 71 %	Sočasna uporaba didanozina in alopurinola ni priporočljiva. Bolnikom, ki se zdravijo z didanozinom, in potrebujejo zdravljenje z alopurinolom, je treba predpisati alternativni

Zdravila po terapevtskih področjih (odmerek v mg)	Učinki na vrednosti zdravila Povprečna odstotna sprememba vrednosti AUC in C _{max}	Priporočilo za sočasno uporabo z didanozinom
		režim zdravljenja. Bolnike je treba skrbno spremljati glede pojava neželenih učinkov didanozina.
OPIOIDI		
Loperamid / didanozin pufrana tableta (4 mg vsakih 6 ur v trajanju 1 dan / enkratni 300-mg odmerek)	Didanozin: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 %	Odmerka nobenega od zdravil ni treba prilagajati.
Metadon / didanozin pufrana tableta (kronični vzdrževalni odmerek / enkratni 200-mg odmerek) Gastrorezistentne kapsule (kronični vzdrževalni odmerek / enkratni 400-mg odmerek)	Didanozin: AUC: ↓ 57 % C _{max} : ↓ 66 % AUC: ↓ 29 % C _{max} : ↓ 41 %	Če se didanozin uporablja skupaj z metadonom, je treba bolnike skrbno spremljati glede ustreznega kliničnega odziva.

V nasprotju z Videx žvečljivimi/disperzibilnimi tabletami Videx gastrorezistentne kapsule ne vsebujejo antacidov, zato v primeru sočasne uporabe Videx gastrorezistentnih kapsul in zdravil, na katerih absorpcijo vpliva želodčna kislost, ni pričakovati medsebojnega delovanja zaradi spremenjenega želodčnega pH. Specifične raziskave medsebojnega delovanja s ciprofloksacinom, indinavirjem, ketokonazolom, itrakonazolom in flukonazolom niso pokazale klinično pomembnega medsebojnega delovanja (Tabela 1).

Zaužitje zdravila Videx skupaj s hrano spremeni farmakokinetiko didanozina (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi didanozina pri nosečnicah. Tako ni znano, ali lahko med nosečnostjo uporabljeni didanozin škoduje plodu ali prizadene reprodukcijsko sposobnost. Pri nosečnicah, ki so dobivale kombinacijo didanozina in stavudina, z drugimi protiretrovirusnimi zdravili ali brez njih, je bila opisana laktacidoza, ki je bila včasih usodna (glejte poglavje 4.4). Zato je treba didanozin med nosečnostjo uporabiti le, če je uporaba jasno indicirana, morebitna korist pa prevlada nad možnim tveganjem.

Teratološke raziskave na podganah in kuncih niso odkrile embriotoksičnih, fetotoksičnih ali teratogenih učinkov. Raziskava na podganah je pokazala, da lahko didanozin in/ali njegovi presnovki skozi placento prehajajo v plod.

Dojenje

Ni znano, ali se didanozin izloča z materinim mlekom. Ženskam, ki jemljejo didanozin, se dojenje odsvetuje, saj obstaja tveganje za pojav resnih neželenih učinkov pri dojenih otrocih.

V odmerku 1.000 mg/kg/dan je bil didanozin pri podganah rahlo toksičen za samice in mladiče med srednjim in poznim obdobjem laktacije (manjše uživanje hrane in manjši porast telesne mase), toda

telesni in funkcionalni razvoj poznejšega potomstva ni bil prizadet. Dodatna raziskava je pokazala, da so se po peroralni uporabi didanozin in/ali njegovi presnovki izločali z mlekom doječih podgan.

Plodnost

Pri podganah didanozin ni okvaril reprodukcijske sposobnosti samcev in samic, ki so didanozin prejeli pred in med parjenjem, gestacijo in laktacijo v dnevni odmerki do 1.000 mg/kg/dan. V perinatalni in postnatalni reprodukcijski raziskavi na podganah didanozin ni povzročil toksičnih učinkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Opazili niso nobenih vplivov na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Večina opaženih resnih neželenih učinkov je na splošno odražala znani klinični potek okužbe s HIV.

S prej zbranimi podatki, ki so zajemali monoterapijske sheme, v primerjavi s spodaj prikazanimi podatki za tritirno shemo niso ugotovili nobenih drugačnih varnostnih zadržkov. Primerjalne raziskave uporabe tablet Videx enkrat in dvakrat na dan niso pokazale značilnih razlik v incidenci pankreatitisa in periferne nevropatije.

Pankreatitis, ki je lahko v nekaterih primerih usoden, je bil opisan pri < 1 % bolnikov, zdravljenih z gastrorezistentnimi kapsulami Videx; pankreatitis morda bolj ogroža bolnike z napredujočo boleznijo HIV ali anamnezo pankreatitisa (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Z zdravilom Videx so bili povezani periferni nevrološki simptomi (8 %) (glejte poglavje 4.4).

V nadaljevanju so navedeni zmerni ali hujši neželeni učinki, ki bi po mnenju raziskovalcev vsaj lahko bili povezani z režimom zdravljenja, o katerih so poročali v odprti klinični raziskavi (raziskava-148), ki je zajela 482 bolnikov, zdravljenih s tabletami Videx v kombinaciji s stavudinom in nelfinavirjem, in klinični raziskavi (raziskava-152), ki je ocenjevala gastrorezistentne kapsule Videx kot del tritirnega zdravljenja pri 255 odraslih, okuženih s HIV, ki pred tem še niso bili zdravljeni. Navedeni so tudi neželeni učinki, o katerih so poročali po pridobitvi dovoljenja za promet, v povezavi z uporabo protiretrovirusnih režimov zdravljenja, ki so vključevali zdravilo Videx.

Pogostnost spodaj naštetih neželenih učinkov je navedena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Infekcijske in parazitske bolezni:	občasni: vnetje žleze slinavke*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema:	občasni: anemija*, levkopenija*, trombocitopenija*
Bolezni imunskega sistema:	občasni: anafilaktična reakcija**
Presnovne in prehranske motnje:	pogosti: anoreksija* občasni: laktacidoza*, sladkorna bolezen*, hipoglikemija**, hiperglikemija*
Bolezni živčevja:	pogosti: periferni nevrološki simptomi (vključno z nevropatijo), glavobol

Očesne bolezni:	občasni: suhe oči*, depigmentacija mrežnice**, optični nevritis**
Bolezni prebavil:	zelo pogosti: driska pogosti: navzea, bruhanje, bolečina v trebuhu, flatulenca*, suha usta* redki: povečanje parotidne žleze*
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:	pogosti: vnetje jeter* občasni: steatoza jeter*, odpoved jeter** redki: necirotična portalna hipertenzija* (glejte poglavje 4.4)
Bolezni kože in podkožja:	pogosti: izpuščaj občasni: alopecija*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:	pogosti: mialgija (z zvišanjem vrednosti kreatin-fosfokinaze ali brez)*, artralgiya* občasni: rabdomioliza, vključno z akutno odpovedjo ledvic** in s hemodializo** redki: miopatija*
Motnje reprodukcije in dojk:	pogosti: ginekomastija*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:	pogosti: utrujenost, astenija*, mrzlica in zvišana telesna temperatura*, bolečina*
Preiskave:	pogosti: zvišane/nenormalne vrednosti serumske amilaze*, zvišane/nenormalne vrednosti kreatin-fosfokinaze* občasni: zvišane/nenormalne vrednosti alkalne fosfataze*

* Neželene učinki, opaženi v kliničnih preskušanjih po pridobitvi dovoljenja za promet, v povezavi z uporabo protiretrovirusnega režima zdravljenja, ki je vključeval didanozin.

** Te neželene učinke so odkrili med spremljanjem zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet, med randomiziranimi nadzorovanimi kliničnimi preskušanji pa jih niso zaznali. Kategorija pogostnosti je ocenjena s pomočjo statistične kalkulacije na osnovi skupnega števila bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Videx v randomiziranih nadzorovanih kliničnih preskušanjih in med programi sočutne uporabe (n=1.873).

Laboratorijske nepravilnosti:

Med laboratorijskimi nepravilnostmi (3. do 4. stopnje), opisanimi v raziskavah -148 (tablete) in -152 (gastrorezistentne kapsule), so poročali o zvišanju lipaze pri 7 % bolnikov v prvi in 5 % v drugi raziskavi, zvišanju ALT pri 3 % bolnikov v prvi in 6 % v drugi raziskavi, zvišanju AST pri 3 % bolnikov v prvi in 5 % v drugi raziskavi, zvišanju sečne kisline pri 2 % bolnikov v obeh raziskavah ter zvišanju bilirubina pri 1 % bolnikov v prvi in < 1 % v drugi raziskavi. Nevtropenija (3. do 4. stopnje) je bila opisana pri 2 % bolnikov v raziskavi 148 in 152, anemija pri < 1 % bolnikov v raziskavi 148 in 1 % v raziskavi 152 ter trombocitopenija pri 1 % bolnikov v raziskavi 148 in < 1 % v raziskavi 152.

Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki so v času uvedbe kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja imunsko zelo oslabei, se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatske ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročajo o avtoimunskih boleznih (kot je Gravesova bolezen); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Lipodistrofija in presnovne nepravilnosti: Pri bolnikih, okuženih s HIV, je bilo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje povezano s prerazporeditvijo telesnega maščevja (lipodistrofijo), vključno z izgubo podkožnega maščevja periferno in na obrazu, zvečanjem znotrajtrebušnega in visceralnega maščevja, s hipertrofijo dojke in z dorzocervikalnim kopičenjem maščevja (bivolja grba). Kombinirano protiretrovirusno zdravljenje je bilo povezano s presnovnimi nepravilnostmi, kot so hipertrigliceridemija, hiperholesterolemija, odpornost proti insulinu, hiperglikemija in hiperlaktatemija (glejte poglavje 4.4).

Osteonekroza: Opisani so bili primeri osteonekroze, še posebej pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju. Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Pri uporabi nukleozidnih analogov so poročali o primerih laktacidoze, ki je bila v nekaterih primerih tudi smrtna, in je bila običajno povezana s hudo hepatomegalijo in jetrno steatozo (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Podatki o varnosti pri pediatričnih bolnikih so na splošno podobni tistim pri odraslih. V kombinaciji z zidovudinom so poročali o večji hematotoksičnosti kot med monoterapijo z didanozinom. O spremembah na mrežnici ali vidnem živcu so poročali pri manjšem številu otrok, običajno pri uporabi odmerkov, večjih od priporočenih (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastropitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni znanega protistrupa pri prevelikem odmerjanju didanozina. Izkušnje iz zgodnjih raziskav, v katerih so didanozin uvodoma uporabljali v odmerkih, desetkrat večjih od priporočenih, kažejo, da bi bili lahko pričakovani zapleti prevelikega odmerjanja pankreatitis, periferna nevropatija, hiperurikemija in disfunkcija jeter.

Didanozin se ne dializira s peritonealno dializo, se pa nekoliko odstrani s hemodializo. (Delež odstranitve didanozina med povprečno 3- do 4-urno hemodializo je približno 20–35 % odmerka, prisotnega v telesu na začetku dialize.)

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze, oznaka ATC: J05AF02

Mehanizem delovanja

Didanozin (2', 3'-dideoksiinozin) se po vstopu v celico encimsko pretvori v dideoksiadenozin-trifosfat (ddATP), ki je njegov aktivni presnovek. Med replikacijo virusne nukleinske kisline vgradnja tega 2', 3'-dideoksinukleozida prepreči podaljševanje verige in tako zavre replikacijo virusa.

Poleg tega ddATP zavre reverzno transkriptazo HIV, ker z dATP tekmuje za vezavo na aktivno mesto encima, in tako prepreči sintezo provirusne DNA.

Protivirusna aktivnost *in vitro*

Didanozin zavira replikacijo virusa HIV-1 in HIV-2 v gojenih človeških celicah in celičnih linijah.

Odpornost

Trenutni podatki kažejo, da je pojavnost odpornosti proti didanozinu redka, ustvarjena odpornost pa zmerna. Proti didanozinu odporni izolati, izolirani *in vivo*, so bili povezani s specifičnimi genotipskimi spremembami kodonske regije reverzne transkriptaze (kodoni L74V (najpogosteje), K65R, M184V in T69S/G/D/N). Klinični izolati, ki so kazali manjšo občutljivost za didanozin, so imeli eno ali več z didanozinom povezanih mutacij. Mutantni virusi s substitucijo L74V imajo zmanjšano replikacijsko sposobnost in se v odsotnosti didanozina hitro povrnejo v divji tip.

Navzkrižna odpornost

Navzkrižna odpornost med didanozinom in katerokoli skupino protiretrovirusnih zdravil, razen nukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze (NRTI-ji), je malo verjetna. Navzkrižno odpornost med didanozinom in NRTI-ji so opazili pri izolatih, ki so imeli multirezistentne mutacije, kot so Q151M kompleks, K65R, 3 mutacije timidinskega analoga (TAM; "thymidine analog mutation") ali več, T69ins ali multiple mutacije, povezane z nukleozidnimi analogi (NAM; "nucleoside analogue associated mutation").

Klinični rezultati

Učinek zdravila Videx v obliki tablet dvakrat na dan, samega ali v kombinaciji z zidovudinom, so ocenili v več velikih, randomiziranih kontroliranih kliničnih raziskavah (ACTG 175, ACTG 152, DELTA, CPCRA 007). Te raziskave so potrdile, da zdravljenje s tabletami Videx samimi ali v kombinaciji z zidovudinom zmanjša tveganje za napredovanje bolezni HIV ali smrti v primerjavi z monoterapijo z zidovudinom pri posameznikih, okuženih s HIV, vključno s simptomatskimi in asimptomatskimi odraslimi s številom CD4 < 500 celic/mm³ in pediatričnimi bolniki z znaki imunske supresije. Osnovni dokaz kliničnih koristi didanozina je prinesla raziskava ACTG 175 s pufranimi tabletami Videx, uporabljenimi dvakrat na dan. Ta raziskava je pokazala, da je 8-tedensko zdravljenje z zidovudinom (200 mg) trikrat na dan, tabletami Videx (200 mg) dvakrat na dan oz. kombinacijo tablet Videx (200 mg) dvakrat na dan in zidovudina (200 mg) trikrat na dan zmanjšalo povprečno vrednost HIV-RNA v plazmi za 0,26, 0,65 oz. 0,93 log₁₀ kopij/ml.

Bolniki, ki se predhodno še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili

Učinkovitost zdravila Videx v obliki tablet ali praška so pri predhodno nezdravljenih bolnikih, okuženih z virusom HIV, ovrednotili v dveh (48-tedenskih) randomiziranih odprtih kliničnih preskušanjih.

Študija START II (n=205) je bila multicentrična, randomizirana, odprta študija, ki je zdravilo Videx (200 mg ali 125 mg pri bolnikih s telesno maso < 60 kg) dvakrat na dan v kombinaciji s stavudinom (40 mg ali 30 mg pri bolnikih s telesno maso < 60 kg) dvakrat na dan in indinavirjem (800 mg) trikrat na dan primerjala z zidovudinom (200 mg) trikrat na dan v kombinaciji z lamivudinom (150 mg) dvakrat na dan in indinavirjem (800 mg) trikrat na dan. Rezultati 48-tedenskega zdravljenja so bili v prid skupini z zdravilom Videx, vendar pa formalnih zaključkov o enakovrednosti obeh režimov zdravljenja ne moremo navesti.

Ker ima didanozin zelo dolg znotrajcelični razpolovni čas (> 24 ur), ki omogoča, da se njegova farmakološko aktivna ddATP-skupina kopiči skozi daljša časovna obdobja, so uporabo celotnega dnevnega odmerka zdravila Videx po shemi enkrat na dan raziskali v kliničnih raziskavah.

Študija –148 (n= 756) je bila randomizirana odprta študija, ki je zdravilo Videx (400 mg ali 250 mg pri bolnikih s telesno maso < 60 kg) enkrat na dan v kombinaciji s stavudinom (40 mg ali 30 mg pri bolnikih s telesno maso < 60 kg) dvakrat na dan in nelfinavirjem (750 mg) trikrat na dan primerjala z zidovudinom (300 mg) dvakrat na dan v kombinaciji z lamivudinom (150 mg) dvakrat na dan in nelfinavirjem (750 mg) trikrat na dan (Tabela 2). Kar zadeva delež bolnikov z nemerljivim virusnim bremenom, so bili rezultati po 48 tednih zdravljenja v prid skupini z zidovudinom, lamivudinom in nelfinavirjem v primerjavi z zdravilom Videx, stavudinom in nelfinavirjem (delež bolnikov s HIV RNA < 400 kopij/ml je bil 53 % v skupini z zdravilom Videx in 62 % v skupini s primerjalno shemo). Vendar zaradi metodoloških vprašanj na podlagi te raziskave ni mogoče podati formalnih sklepov.

Tabela 2: Izid randomiziranega zdravljenja v 48. tednu (Študija -148)

Parameter	Videx + stavudin + nelfinavir n=503	zidovudin + lamivudin + nelfinavir n=253
HIV RNA < 400 kopij/ml, odziv na zdravljenje, %	53	62
HIV RNA < 50 kopij/ml, odziv na zdravljenje, %	37	47
Povprečna sprememba vrednosti HIV RNA od izhodišča, log₁₀ kopij/ml	-2,46 (n=321 ^a)	-2,65 (n=173 ^a)
Povprečna sprememba števila celic CD4 od izhodišča, celice/mm³	208,5 (n=320 ^a)	215,7 (n=173 ^a)

^a Število ovrednotenih bolnikov.

Učinkovitost gastrorezistentnih kapsul Videx so ocenili pri odraslih, okuženih s HIV, ki pred tem še niso bili zdravljeni, kot del tritirne sheme v dveh (48-tedenskih) randomiziranih, odprtih kliničnih raziskavah.

Študija –152 (n = 511) je bila 48-tedenska, randomizirana, odprta študija, ki je Videx gastrorezistentne kapsule (400 mg enkrat na dan) v kombinaciji s stavudinom (40 mg dvakrat na dan) in nelfinavirjem (750 mg trikrat na dan) primerjala z zidovudinom v kombinaciji z lamivudinom (kombinacija 300 mg + 150 mg dvakrat na dan) in nelfinavirjem (750 mg trikrat na dan) (Tabela 3). S protokolom definirana analiza je pokazala, da je bil delež bolnikov z ravno HIV RNA < 400 kopij/ml po 48 tednih v skupini z gastrorezistentnimi kapsulami Videx in v skupini s primerjalno shemo podoben. Med terapevtskima skupinama so ugotovili podobno zmanjšanje log₁₀ HIV-RNA v plazmi v primerjavi z izhodiščem (časovno povprečna razlika).

V študiji –158 (n = 138) so primerjali protivirusno delovanje in prenašanje zdravila Videx v obliki gastrorezistentnih kapsul (400 mg ali 250 mg pri bolnikih s telesno maso < 60 kg) in tablet (400 mg ali 250 mg pri bolnikih s telesno maso < 60 kg), obojih uporabljenih enkrat na dan v kombinaciji s stavudinom (40 mg dvakrat na dan) in nelfinavirjem (750 mg trikrat na dan). Po 48 tednih spremljanja se je log₁₀ HIV-RNA v plazmi v primerjavi z izhodiščno vrednostjo (časovno povprečna razlika) v obeh raziskavah med terapevtskima skupinama podobno zmanjšal. Odstotek bolnikov z nemerljivim virusnim bremenom (meja detekcije < 400 kopij/ml) je bil v obeh skupinah z zdravilom Videx enako velik. Ker je bil izpad v tej raziskavi velik (> 50 %), iz dolgoročnih podatkov ni bilo mogoče narediti dokončnih sklepov. Učinkovitost gastrorezistentnih kapsul Videx ni ugotovljena pri napredovali bolezni in pri s protiretrovirusnimi zdravili intenzivno zdravljenih bolnikih.

Tabela 3: Izid randomiziranega zdravljenja v 48. tednu (Študija -152)

Parameter	Videx (kapsula) + stavudin + nelfinavir n=258	Zidovudin + lamivudin + nelfinavir n=253
-----------	--	---

Parameter	Videx (kapsula) + stavudin + nelfinavir n=258	Zidovudin + lamivudin + nelfinavir n=253
HIV RNA < 400 kopij/ml, odziv na zdravljenje, %	56	53
HIV RNA < 50 kopij/ml, odziv na zdravljenje, %	37	35
Povprečna sprememba vrednosti HIV RNA od izhodišča, log ₁₀ kopij/ml	-2,51 (n=194 ^a)	-2,51 (n=185 ^a)
Povprečna sprememba števila celic CD4 od izhodišča, celice/mm ³	157,3 (n=188 ^a)	188,6 (n=183 ^a)

^a Število ovrednotenih bolnikov.

Predhodno že zdravljeni bolniki

Študija –147 (n= 123) je bila randomizirana, odprta študija dveh skupin, ki je zdravilo Videx (400 mg ali 250 mg pri bolnikih s telesno maso < 60 kg) enkrat na dan primerjala z zdravilom Videx (200 mg ali 125 mg pri bolnikih s telesno maso < 60 kg) dvakrat na dan, oboje v kombinaciji s stavudinom in zidovudinom. Pri tritirnem zdravljenju študija kaže, da pri večinoma asimptomatskih bolnikih, stabilnih pri prvem kombiniranem zdravljenju z zdravilom Videx dvakrat na dan, prehod na podobno kombinirano zdravljenje z zdravilom Videx enkrat na dan kratkoročno (24 tednov) ni vplival na obstoječo protivirusno aktivnost.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija: Didanozin se pri kislem pH hitro razgradi. Zato zrnca v gastrorezistentnih kapsulah Videx sproščajo didanozin pri višjem pH-ju v tankem črevesu.

Zaužitje gastrorezistentnih kapsul Videx z zelo mastnim obrokom značilno zmanjša AUC (19 %) in C_{max} (46 %) didanozina v primerjavi z zaužitjem na tešče. Sočasno zaužitje gastrorezistentnih kapsul Videx z lahkim obrokom, 1 uro pred takšnim obrokom oz. 2 uri po njem pomembno zmanjša AUC (27 %, 24 % oz. 10 %) in C_{max} (22 %, 15 % oz. 15 %) didanozina v primerjavi z zaužitjem na tešče.

V drugi raziskavi je uporaba gastrorezistentnih kapsul Videx 1,5 ali 2 ali 3 ure pred lahkim obrokom povzročila enakovredne vrednosti C_{max} in AUC kot so bile dosežene na tešče.

Da bi čim bolj zmanjšali vpliv hrane na farmakokinetiko didanozina, je treba gastrorezistentne kapsule Videx vzeti na prazen želodec vsaj 2 uri pred oz. 2 uri po jedi (glejte poglavje 4.2).

V primerjavi z zaužitjem intaktnih gastrorezistentnih kapsul Videx na prazen želodec je sočasno zaužitje enterično obloženih okroglih zrn didanozina, potresenih po jogurtu in jabolčni čežani, značilno zmanjšalo AUC (20 % oz. 18 %) in C_{max} (30 % oz. 24 %).

Vrednosti AUC so bile enakovredne za tablete in kapsule Videx, tako pri zdravih prostovoljcih kot pri preiskovancih, okuženih s HIV. Absorpcija iz kapsul Videx je počasnejša kot iz tablet; vrednost C_{max} je za gastrorezistentne kapsule 60 % vrednosti za tablete. Čas do C_{max} je pri gastrorezistentnih kapsulah Videx približno 2 uri, pri tabletah Videx pa 0,67 ure.

Pri 30 bolnikih, ki so dobivali 400 mg didanozina v gastrorezistentnih kapsulah Videx enkrat na dan na tešče, je bila AUC po enem odmerku 2.432 ± 919 ng h/ml (38 %) (povprečje ± SD [% KV]) in C_{max} 933 ± 434 ng/ml (47 %).

Porazdelitev: Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je v povprečju 54 l, kar nakazuje določen privzem didanozina v telesna tkiva. Koncentracija didanozina v cerebrospinalni tekočini je eno uro po infuziji v povprečju 21 % njegove sočasne koncentracije v plazmi.

Biotransformacija: Presnove didanozina pri človeku niso vrednotili. Vendar glede na živalske raziskave verjetno poteka po istih poteh, ki so odgovorne za izločanje endogenih purinov.

Izločanje: Povprečni eliminacijski razpolovni čas po intravenski uporabi didanozina je približno 1,4 ure. Ledvični očistek predstavlja 50 % celotnega telesnega očistka (800 ml/min), kar kaže, da je za ledvično izločanje didanozina poleg glomerulne filtracije odgovorna tudi aktivna tubulna sekrecija. Po peroralnem zdravljenju se v urinu pojavi približno 20 % odmerka. Ni dokazov, da bi se po 4 tednih peroralne uporabe didanozin kopičil.

Okvara jeter: Po enem samem intravenskem ali peroralnem odmerku niso opazili pomembnih sprememb farmakokinetike didanozina niti pri hemofilikih s kroničnim, dolgotrajnim zvišanjem jetrnih encimov ($n = 5$), ki lahko nakazuje okvarjeno delovanje jeter, niti pri hemofilikih z normalnim ali manj izrazitim zvišanjem jetrnih encimov ($n = 8$) in ne pri nehemoofilikih z normalnimi vrednostmi encimov ($n = 8$). Farmakokinetiko didanozina so preučevali tudi pri 12 bolnikih brez okužbe s HIV z zmerno ($n = 8$) do hudo ($n = 4$) jetrno okvaro (razreda B in C po Child-Pughu). Po enkratnem odmerku 400 mg didanozina je bila pri bolnikih z okvaro jeter povprečna vrednost AUC višja za približno 13 % in C_{max} za približno 19 % kot pri zdravih preiskovancih. Vrednosti AUC in C_{max} pri teh bolnikih z okvaro jeter so bile podobne vrednostim, opaženim pri zdravih preiskovancih v drugih preskušanjih, in so bile znotraj farmakokinetične variabilnosti didanozina (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic: Po peroralni uporabi se je razpolovni čas didanozina podaljšal s povprečno 1,4 ure pri osebah z normalnim delovanjem ledvic na 4,1 ure pri osebah s hudo okvaro ledvic, ki so potrebovale dializo. Po peroralnem odmerku didanozina ni bilo mogoče odkriti v raztopini po peritonealni dializi; med 3- do 4-urnim obdobjem dialize se je v hemodializatu pojavilo od 0,6 do 7,4 % odmerka. Bolnike z očistkom kreatinina < 60 ml/min lahko zaradi manjšega očistka zdravila bolj ogroža toksičnost didanozina. Tem bolnikom je priporočljivo zmanjšati odmerek (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z gastrorezistentnimi kapsulami Videx, ni specifičnih farmakokinetičnih podatkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Najmanjši odmerek, ki je v raziskavah akutne toksičnosti pri miših, podganah in psih povzročil smrt, je presegal 2.000 mg/kg, kar ustreza približno 300-kratnemu največjemu priporočenemu odmerku za ljudi (tablete).

Toksičnost pri ponavljajočih se odmerkih: Raziskave peroralne toksičnosti ponavljajočih se odmerkov so odkrile toksični učinek, ki omejuje odmerek, na skeletne mišice pri glodavcih (ne pa pri psih) po dolgoročni (> 90 -dnevni) uporabi didanozina v odmerkih, ki so bili približno 1,2- do 12-kratniki ocenjenega odmerka pri človeku. Poleg tega so v raziskavah ponavljajočih se odmerkov pri psih in podganah ugotavljali levkopenijo, pri psih pa gastrointestinalne motnje (mehko blato, driska) v odmerkih, ki so bili približno 5- do 14-kratniki največjega odmerka pri človeku.

Kancerogenost: V raziskavah kancerogenosti so ugotovili neneoplastične spremembe, vključno z miopatijo skeletnih mišic, jetrnimi spremembami in poslabšanjem spontane, s starostjo povezane kardiomiopatije.

Vseživljenjske prehranske raziskave kancerogenosti so bile pri miših opravljene v teku 22 mesecev in pri podganah v teku 24 mesecev. Pri nobeni skupini miši, ki so dobivale didanozin, niso niti med uporabo niti na koncu uporabe ugotovili neoplazem, povezanih z zdravilom. Pri podganah so ugotovili statistično značilno zvečanje incidence tumorjev celic granuloze pri samicah, ki so dobivale velike odmerke, subkutanih fibrosarkomov in histiocitnih sarkomov pri samcih, ki so dobivali velike odmerke, ter hemangiomov pri samcih, ki so dobivali velike ali srednje odmerke didanozina. Povezanost z zdravilom in klinični pomen teh statističnih ugotovitev nista jasna.

Genotoksičnost: Rezultati raziskav genotoksičnosti kažejo, da didanozin v biološko in farmakološko relevantnih odmerkih ni mutagen. Pri pomembno večjih koncentracijah *in vitro* so genotoksični učinki didanozina po obsegu podobni tistim pri naravnih nukleozidih DNA.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

natrijev karmelozat

dietilftalat

30-odstotna disperzija kopolimera metakrilne kisline in etilakrilata (1:1) (EUDRAGIT L30D-55)

natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)

smukec

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

Ovojnica kapsule:

želatina

natrijev lavrilsulfat

titanov dioksid (E171)

Odtis na ovojnici kapsule (užitno črnilo):

šelak

propilenglikol

amonijev hidroksid

simetikon

rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s 30 ali 60 trdimi kapsulami (3 x 10 kapsul ali 6 x 10 kapsul v pretisnem omotu iz polivinilklorid/polietilen/ACLAR/aluminijske folije).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Olivova 4
110 00 Praga 1
Češka

Odgovoren za trženje v Sloveniji:
PharmaSwiss d.o.o., Ljubljana

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

5363-I-258/12

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25.02.2002

Datum zadnjega podaljšanja: 07.11.2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13.06.2014