

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Videx EC 400 mg enterokapseli, kova

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi enterokapseli, kova, sisältää 400 mg didanosiinia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Enterokapseli, kova

Enterokapselit ovat läpinäkymättömiä, valkoisia ja niihin on kohokuvioitu punaisella toiselle puolelle "6674" ja toiselle puolelle "BMS 400 mg".

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1. Käyttöaiheet

Videx on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa HIV-1-infektion saaneiden potilaiden hoitoon.

#### 4.2. Annostus ja antotapa

Suun kautta.

Koska ruoka heikentää didanosiinin imeytymistä, Videx-enterokapselit tulee ottaa tyhjään mahaan (vähintään 2 tuntia ennen ateriaa tai 2 tuntia aterian jälkeen) (ks. kohta 5.2).

#### Annostus

Videx-enterokapselit voidaan annostella kerran päivässä tai kaksi kertaa päivässä (ks. kohta 5.1).

**Aikuiset:** Suositeltu vuorokausiannos riippuu potilaan painosta:

- Potilaat  $\geq 60$  kg: 400 mg/vrk
- Potilaat  $< 60$  kg: 250 mg/vrk

Kaikkien Videx-enterokapselien annostusohje on seuraava:

Potilaan paino	Kokonaisvuorokausiannos	Vastaava annostus
$\geq 60$ kg	400 mg	1 kapseli 400 mg (kerran päivässä) tai 1 kapseli 200 mg (kaksi kertaa päivässä)
$< 60$ kg	250 mg	1 kapseli 250 mg (kerran päivässä) tai 1 kapseli 125 mg (kaksi kertaa päivässä)

**Yli 6-vuotiaat lapset:** Videx-enterokapselin käyttöä ei ole erityisesti tutkittu lapsilla. Suositeltu ruumiin pinta-alaan perustuva annos on 240 mg/m<sup>2</sup> (180 mg/m<sup>2</sup> yhdistelmähoidossa tsidovudiinin kanssa).

**Alle 6-vuotiaat lapset:** Enterokapselia ei pidä avata, ja tahaton aspiraatio on mahdollinen. Tämä valmiste on siten kontraindikoitu tässä ikäryhmässä. Muita saatavilla olevia Videxin lääkemuoja voidaan käyttää.

### Annoksen sovittaminen

**Munuaisten vajaatoiminta:** Seuraavia annosmuutoksia suositellaan:

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Potilaan paino	
	≥ 60 kg Kokonaisvuorokausiannos	< 60 kg Kokonaisvuorokausiannos
≥ 60 kg	400 mg	200 mg
30-59	200 mg	150 mg*
10-29	150 mg*	100 mg*
< 10	100 mg*	75 mg*

\* Näitä Videx-enterokapselin vahvuuksia ei ole saatavana. On käytettävä jotakin vaihtoehtoista Videxin lääkemuoja.

Annos annetaan mieluummin dialyysin jälkeen (ks. kohta 4.4). Kuitenkaan Videx-lisäannoksen anto ei ole välttämätön hemodialyysin jälkeen, jos annos on otettu ennen dialyysia.

**Maksan vajaatoiminta:** Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

### Antotapa

Imeytymisen tehostamiseksi enterokapseli tulee ottaa kokonaisena vähintään 100 ml vettä kera. Potilaille on kerrottava, ettei enterokapselia saa avata annostuksen helpottamiseksi, koska tämä saattaa heikentää lääkkeen imeytymistä (ks. kohta 5.2).

### 4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys didanosiinille tai apuaineille.  
Alle 6-vuotiaat lapset (tahattoman aspiraation vaara).

### 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

**Haimatulehdus** on tunnettu vakava komplikaatio HIV-potilailla. Se on liittynyt myös didanosiihoitoon ja on aiheuttanut yksittäisiä kuolemantapauksia. Didanosiihoitoa tulee käyttää äärimmäisen varovasti potilailla, joilla on aikaisemmin ollut haimatulehdus. Didanosiihin vuorokausiannoksen suuruudella ja pankreatiittiriskillä on havaittu olevan yhteys.

Didanosiihoito on keskeytettävä kliinisten pankreatiittimerkkien ilmaantuessa, kunnes pankreatiittidiagnoosi on suljettu pois asianmukaisin laboratorio- ja kuvantamistutkimuksin. Samoin silloin kun potilasta hoidetaan muilla haimatoksisilla valmisteilla (esim. pentamidiinilla), didanosiihoito tulee keskeyttää aina kun se on mahdollista. Jos samanaikainen lääkitys on välttämätön, potilasta on tarkkailtava huolellisesti. Hoidon keskeyttämistä tulee harkita, kun pankreatiittiin viittaavat laboratorioarvot ovat merkittävästi koholla, vaikka oireita ei olisikaan. Merkittäväällä triglyseridien nousulla ja pankreatiitilla on tunnettu yhteys ja se vaatii tarkkaa seuranta.

**Perifeerinen neuropatia:** Didanosiiinihoidon aikana tietyille potilaille voi kehittyä toksinen perifeerinen neuropatia, jolle on yleensä ominaista molemminpuolinen symmetrinen distaalinen puutumisen, pistely ja kipu jaloissa ja joskus käsissä. Jos potilaalle kehittyy perifeerisen neuropatian oireita, didanosiiinihoito on lopetettava ja potilaille annettava vaihtoehtoista lääkehoitoa.

**Retinan tai näköhermon muutokset:** Didanosiiinihoitoa saavilla potilailla on todettu harvoin retinan tai näköhermon vaurioita, erityisesti nykyisen suositusannoksen ylittävillä annoksilla. Silmätutkimusta, johon kuuluvat näöntarkkuuden ja värinäön tutkimukset sekä silmänpohjan tutkimus mustuaisen laajentamisen jälkeen, on harkittava didanosiiinihoitoa saaville potilaille vuosittain ja aina kun näkömuutoksia havaitaan.

**Maitohappoasidoosi:** Nukleosidianalogien käytön yhteydessä on raportoitu maitohappoasidoosia, joka on yleensä liittynyt hepatomegaliaan ja rasvamaksaan. Varhaisiin oireisiin (oireinen hyperlaktatemia) kuuluvat tavanomaiset ruoansulatushäiriöt (pahoinvointi, oksentelu ja mahakivut), yleinen huonovointisuus, ruokahaluttomuus, laihtuminen, hengityselinten oireet (nopea ja/tai syvä hengitys) tai neurologiset oireet (myös motorinen heikkous). Maitohappoasidoosiin liittyy suuri kuolleisuus, ja sen yhteydessä voi esiintyä haimatulehdusta, maksan vajaatoimintaa tai munuaisten vajaatoimintaa. Maitohappoasidoosi ilmaantui yleensä muutamia tai useita kuukausia jatkuneen hoidon jälkeen. Nukleosidianalogihoito on keskeytettävä, jos havaitaan oireista hyperlaktatemiaa ja metabolista asidoosia / maitohappoasidoosia, etenevää hepatomegaliaa tai nopeasti nousevia aminotransferaasiarvoja. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa nukleosidianalogeja potilaille (erityisesti ylipainoisille naisille), joilla on hepatomegalia, maksatulehdus tai muita tunnettuja maksasairauksien ja rasvamaksan riskitekijöitä (myös tietyt lääkkeet ja alkoholi). Potilaat, joilla on myös hepatiitti C -infektio ja joita hoidetaan alfa-interferonilla ja ribaviriinilla, saattavat olla erityisen riskialttiita. Riskiryhmiin kuuluvia potilaita on seurattava huolellisesti. (Ks. myös kohta 4.6).

**Maksasairaus:** Muutamissa harvinaisissa tapauksissa didanosiiinia saaneilla potilailla on esiintynyt maksan vajaatoimintaa, jonka syytä ei tunneta. Potilaiden maksaentsyymiarvoja on seurattava, ja jos ne nousevat yli 5-kertaisiksi normaalialueen ylärajaan verrattuina, didanosiiinihoito on keskeytettävä. Hoito voidaan aloittaa uudelleen vain, jos odotettavissa oleva hyöty on selvästi suurempi kuin mahdolliset riskit.

Videx-enterokapselien turvallisuutta ja tehoa ei ole vahvistettu tapauksissa, joissa potilaalla on jokin merkittävä maksan perussairaus. Vaikeiden ja mahdollisesti hengenvaarallisten maksavaikutusten vaara on suurentunut, jos antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saavalla potilaalla on krooninen B- tai C-hepatiitti. Jos potilas saa samanaikaisesti viruslääkitystä B- tai C-hepatiitin hoitoon, tutustu myös asianomaisten valmisteiden valmistetietoihin.

Maksan toimintahäiriöitä esiintyy antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aikana keskimääräistä useammin niillä potilailla, joilla on ennestään jokin maksan toimintahäiriö, kuten krooninen aktiivinen maksatulehdus, ja heidän tilaansa on seurattava normaalin käytännön mukaisesti. Jos näillä potilailla havaitaan maksasairauden pahenemiseen viittaavia merkkejä, hoidon keskeyttämistä tai lopettamista on syytä harkita.

**Immuunireaktivaatio-oireyhtymä:** Vaikeaa immuunikatoa sairastaville HIV-infektoituneille potilaille voi antiretroviraalista yhdistelmähoitoa aloitettaessa kehittyä oireettomien tai residuaalisten opportunististen patogeenien aiheuttama tulehdusreaktio, joka voi aiheuttaa vakavia kliinisiä oireita tai oireiden pahenemista. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jiroveci* (aikaisempi nimi *Pneumocystis carinii*) -keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito.

**Rasvakudoksen uudelleen jakaantuminen ja aineenvaihdunnan häiriöt:** Antiretroviraaliseen

yhdistelmä-lääkitykseen liittyy HIV-potilaille elimistön rasvan uudelleen jakaantumista (lipodystrofia). Tämän ilmiön pitkäaikaisseurauksia ja syntytapaa ei toistaiseksi tunneta. Viskeraalisen rasvakerääntymän (lipomatoosi) ja proteaasintehäjäien sekä rasvakudoksen häviämisen (lipoatrofia) ja nukleosidianalogien välillä oletetaan olevan yhteys. Yksilölliset tekijät, kuten korkea ikä ja lääkkeestä johtuvat tekijät, kuten pitkäaikainen antiretroviraalinen lääkitys ja siihen liittyvät metaboliset häiriöt, on yhdistetty suurempaan vaaraan saada lipodystrofia. Potilaiden kliinisessä tutkimuksessa tulee tarkkailla rasvan uudelleen jakaantumisesta kertovia fyysisiä merkkejä. Seerumin lipidi- ja veren glukoosiarvojen mittausta paastonäytteestä on syytä harkita. Lipidiaineenvaihdunnan häiriöitä tulee hoitaa kliinisesti sopivalla menetelmällä (ks. kohta 4.8).

*Osteonekroosi:* osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

**Mitokondriohäiriöt:** Nukleosidi- ja nukleotidianalogien on osoitettu aiheuttavan mitokondrioiden toimintahäiriöitä *in vitro* ja *in vivo*. HIV-negatiivisilla vastasyntyneillä, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille kohdussa ja/tai syntymän jälkeen, on raportoitu mitokondriohäiriöitä. Tärkeimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia) ja metaboliset häiriöt (hyperlaktatemia, lipaasiarvon nousu). Nämä haittavaikutukset ovat usein tilapäisiä. Joitakin myöhään ilmaantuvia neurologisia häiriöitä on esiintynyt (lisääntynyt lihasjänteys, kouristukset, poikkeava käytös). Neurologisten häiriöiden pysyvyyttä tai tilapäisyyttä ei toistaiseksi tunneta. Kaikkia kohdussa nukleosidi- tai nukleotidianalogeille altistuneita lapsia, myös HIV-negatiivisia, tulisi seurata kliinisesti ja laboratoriotutkimuksin ja tutkia huolellisesti mahdollisten mitokondrioiden toimintahäiriöiden havaitsemiseksi, jos tähän viittaavia löydöksiä tai oireita havaitaan. Näillä havainnoilla ei ole vaikutusta nykyisiin suosituksiin käyttää antiretroviraalista lääkitystä raskaana oleville naisille äidistä lapseen tapahtuvan HIV:n tarttumisen estämiseksi.

**Opportunisti-infektiot:** Didanosiniä tai muuta antiretrovirushoitoa saaville potilaille voi kehittyä edelleen opportunisti-infektioita ja muita HIV-infektion tai hoidon komplikaatioita. Siksi heidän seurannastaan on vastattava lääkärin, jolla on kokemusta HIV-infektioon liittyvien sairauksien hoidossa.

#### **Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa:**

*Tenofoviiri:* Tenofoviiridisoproksiilifumaraatin ja didanosinin samanaikainen annostelu lisää didanosinin systeemistä altistusta 40–60 %, mikä saattaa lisätä didanosiniin liittyvien haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4.5). Harvoissa tapauksissa on raportoitu jopa kuolemaan johtavia haimatulehduksia ja maitohapposidoosia.

Alhaisempaa didanosiniannosta (250 mg) on kokeiltu didanosinin liiallisen altistuksen välttämiseksi tapauksissa, jolloin tenofoviiridisoproksiilifumaraattia on annosteltu samanaikaisesti, mutta tähän liittyen on raportoitu korkeita määriä virologisia epäonnistumisia ja resistenssin kehittymistä varhaisessa vaiheessa useilla testatuilla yhdistelmillä. Tenofoviiridisoproksiilifumaraatin ja didanosinin samanaikaista annostelua ei siitä syystä suositella etenkään potilaille, joilla on korkea viruskuormitus ja alhainen CD4-solumäärä.

Tenofoviiridisoproksiilifumaraatin ja didanosinin samanaikainen annostelu 400 mg:n päiväannoksella voi huomattavasti alentaa CD4-solumäärää, mikä todennäköisesti johtuu solunsisäisestä yhteisvaikutuksesta, joka lisää fosforyloituneen (aktiivisen) didanosinin määrää. Jos tämä yhdistelmä katsotaan ehdottoman välttämättömäksi, potilaita tulee seurata huolellisesti tehon ja didanosiniin liittyvien haittavaikutusten varalta.

*Allopurinoli:* samanaikainen didanosinin ja allopurinolin annostelu lisää systeemistä altistusta didanosinille, mikä voi johtaa lisääntyneisiin didanosinin haittavaikutuksiin. Tästä syystä allopurinolin ja didanosinin yhteiskäyttöä ei suositella. Didanosiniä saavat potilaat, jotka tarvitsevat

allopurinolilääkitystä tulee vaihtaa muuhun lääkahoitoon (ks. kohta 4.5).

*Gansikloviiri ja valgansikloviiri:* Didanosiin ja gansikloviirin tai valgansikloviirin samanaikainen annostelu voi johtaa didanosiiiniin liittyviin toksisuuksiin. Potilaita on seurattava huolellisesti (ks. kohta 4.5).

*Yhdistelmiä, joita ei suositella:* HIV-potilailla, jotka ovat saaneet stavudiinia yhdessä hydroksiurean ja didanosiin kanssa, on todettu haimatulehdusta (myös kuolemaan johtaneita tapauksia) ja perifeeristä neuropatiaa (joissakin tapauksissa vaikeaa). Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa retroviruslääkkeitä ja hydroksiureaa saaneilla HIV-potilailla on todettu kuolemaan johtanutta maksatoksisuutta ja maksan vajaatoimintaa. Kuolemaan johtaneita maksatapahtumia todettiin useimmin stavudiinia, hydroksiureaa ja didanosinia saaneilla potilailla. Siksi tätä yhdistelmää tulee välttää.

Ribaviriinin ja didanosiin samanaikaista käyttöä ei suositella lisääntyneen hättäväsäädösriskin, erityisesti mitokondriotoksisuuden, vuoksi (ks. kohta 4.5).

**Kolmoishoito:** kun didanosiiini ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatti on yhdistetty lamivudiiniin (annostelu kerran päivässä), on havaittu suuri määrä epäonnistumisia virologisessa vasteessa sekä resistenssin kehittymistä varhaisessa vaiheessa.

**Vähänatriuminen ruokavalio:** Jokainen enterokapseli sisältää 1,7 mg natriumia.

#### **4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Erityisissä interaktiotutkimuksissa, joissa didanosiiini on yhdistetty tsidovudiiniin, stavudiiniin, ranitidiiniin, loperamidiin, metoklopramidiin, foskarneettiin, trimetopriimiin, sulfametoksatsoliin, dapsoniin ja rifabutiiniin, ei ole ilmennyt interaktion merkkejä.

Didanosiin antaminen 2 tuntia ennen gansikloviiria tai samanaikaisesti sen kanssa aiheutti keskimäärin 111 %:n nousun didanosiin vakaan tilan AUC-arvossa. Gansikloviirin vakaan tilan AUC-arvossa tapahtui vähäinen lasku (21 %) kun didanosiiini annettiin 2 tuntia ennen gansikloviiria, mutta ei silloin kun valmisteet annettiin samanaikaisesti. Kummankaan lääkkeen munuaispuhdistumassa ei tapahtunut muutosta. Ei tiedetä, liittyikö näihin muutoksiin didanosiin turvallisuuden tai gansikloviirin tehokkuuden muutoksia. Didanosiin ei ole osoitettu potentioivan gansikloviirin eikä tsidovudiinin myelosuppressiivista vaikutusta. Ei tiedetä, missä määrin samanaikainen käyttö valgansikloviirin kanssa suurentaa didanosiin pitoisuutta, mutta didanosiinipitoisuuden suurenemista on odotettavissa näiden aineiden yhteiskäytön aikana. Gansikloviirin tai valgansikloviirin kanssa samanaikaisesti käytettävän didanosiin sopivia annoksia ei ole määritetty. Potilaita, jotka käyttävät didanosinia samanaikaisesti gansikloviirin tai valgansikloviirin kanssa, tulee seurata huolellisesti didanosiiiniin liittyvien toksisuuksien varalta.

Didanosiin yhteiskäyttö valmisteiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan perifeeristä neuropatiaa tai pankreatiittia, voi lisätä tätä toksisuusriskiä. Näitä valmisteita saavia potilaita on seurattava huolellisesti.

In vitro saadut tutkimustulokset ovat osoittaneet, että ribaviriini suurentaa solunsisäisiä didanosiinifosfaattipitoisuuksia. Potilailla, jotka ovat saaneet didanosinia yhdessä ribaviriinin kanssa (stavudiinin kanssa tai ilman sitä), on raportoitu kuolemaan johtanutta maksan vajaatoimintaa, perifeeristä neuropatiaa, pankreatiittia ja oireista hyperlaktatemiaa/maitohapposidoosia. Ribaviriinin ja didanosiin yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Toisin kuin Videx-purutabletit/dispergoituvat tabletit Videx-enterokapselit eivät sisällä antasideja. Mahalaukun pH-muutosten välittämiä yhteisvaikutuksia ei siksi ole odotettavissa annettaessa Videx-enterokapselita yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden imeytymiseen mahahappo vaikuttaa. Erityiset interaktiotutkimukset, joissa Videx on yhdistetty siprofloksasiiniin, indinaviiriin,

ketokonatsoliin, itrakonatsoliin ja flukonatsoliin, eivät ole antaneet viitteitä kliinisesti merkittävästä yhteisvaikutuksesta.

Annosteltaessa didanosiiinterokapseleita 2 tuntia ennen tai yhtäaikaisesti tenofoviirisoprosiilifumaraatin kanssa didanosiiin AUC-arvo nousi 48 % ja 60 %. Keskimääräinen didanosiiin AUC-arvon nousu oli 44 %, kun puskuroituja tabletteja annettiin 1 tunti ennen tenofoviiria. Tenofoviirisoprosiilifumaraatin farmakokineettiset arvot eivät muuttuneet kevyen aterian vaikutuksesta kummassakaan tapauksessa. Tenofoviirisoprosiilifumaraatin ja didanosiiin samanaikaista annostelua ei suositella (ks. kohta 4.4).

Didanosiiinia ja allopurinolia samanaikaisen annostelun yhteydessä (14 tervettä vapaaehtoista) didanosiiin AUC ja  $C_{max}$  nousivat merkittävästi, (AUC 105 % ja  $C_{max}$  71 %). Tästä syystä allopurinolin (ksantiinioksidaasia estävä lääkeaine) ja didanosiiin yhteiskäyttöä ei suositella. Didanosiiinia saavat potilaat, jotka tarvitsevat allopurinolilääkitystä tulee vaihtaa muuhun lääkehoitoon (ks. kohta 4.4). Ksantiinioksidaasientsyymi osallistuu didanosiiin metaboliaan elimistössä. Ksantiinioksidaasia estävät lääkeaineet voivat lisätä didanosiiin määrää elimistössä lääkkeitä yhdessä käytettäessä. Tällöin mahdollisuus didanosiiin haittavaikutuksiin kasvaa. Haittavaikutusten esiintymistä tulee seurata huolellisesti didanosiiinihoidon aikana (ks. kohta 4.8).

Kun **didanosiiinterokapseleita** annettiin pitkäaikaisesti metadonia käyttäneille opiaattiriippuvaisille potilaille, oli didanosiiinille altistuminen pienempi kuin ei-metadonilla hoidetuilla verrokeilla. Tämä pieneneminen oli selvempi didanosiiinitableteilla. Tämän vuoksi käytettäessä didanosiiinia samanaikaisesti metadonin kanssa, tulee potilaita seurata huolellisesti riittävän kliinisen vasteen saavuttamiseksi.

Videxin ottaminen ruoan yhteydessä muuttaa didanosiiin farmakokinetiikkaa (ks. kohta 5.2).

#### 4.6. Raskaus ja imetys

**Raskaus:** Ei ole olemassa tarkkoja tietoja didanosiiin käytöstä raskaana oleville naisille, eikä myöskään tiedetä, voiko didanosiiin käyttö raskauden aikana aiheuttaa sikiövaurioita tai vaikuttaa lisääntymiskykyyn. Maitohappoasidoosia (ks. kohta 4.4), joskus fataalia, on raportoitu raskaana olevilla naisilla, jotka saivat didanosiiin ja stavudiinin yhdistelmää mahdollisten muiden retroviruslääkkeiden kanssa. Siksi didanosiiin käyttöä raskauden aikana on harkittava vain silloin kun se on selvästi indisoitu ja vain jos mahdollinen hyöty on mahdollista riskiä suurempi.

Teratologisissa tutkimuksissa rotilla ja kaniineilla ei todettu embryotoksisia, fetotoksisia eikä teratogeenisiä vaikutuksia. Yhdessä rottatutkimuksessa todettiin, että didanosiiini ja/tai sen metaboliitit läpäisevät istukan ja pääsevät sikiöön.

**Imetys:** Ei tiedetä, kulkeutuuko didanosiiini äidinmaitoon. Rintaruokinnan keskeyttämistä didanosiiinihoidon ajaksi suositellaan lapselle mahdollisesti koituvien vakavien haittavaikutusten vuoksi.

Annettaessa rotille 1000 mg/kg/vrk didanosiiini oli lievästi toksinen naaraille ja poikasille imetysajan puolivälissä ja lopulla (vähentynyt ravinnonotto ja hidastunut painon kehitys), mutta poikasten fyysisen ja toiminnallisen kehityksen häiriintymistä ei todettu. Toinen tutkimus osoitti, että oraalisen annon jälkeen didanosiiini ja/tai sen metaboliitit erittyvät maitoon imettävillä rotilla.

#### 4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole havaittu.

## 4.8. Haittavaikutukset

**Aikuiset:** Useimmat havaitut vakavat haittavaikutukset heijastelevat yleensä HIV-infektion kliinistä kuvaa.

Aikaisemmin monoterapiasta saadut turvallisuutta koskevat tiedot eivät poikenneet alla esitetyistä kolmoishoitoa koskevista tiedoista. Tutkimuksissa, joissa verrattiin Videx-tabletin kerran ja kaksi kertaa päivässä tapahtuvaa annostelua, ei havaittu merkitsevää eroa haimatulehduksen ja perifeerisen neuropatian esiintyvyyden suhteen.

Haimatulehdusta, joka voi joissakin tapauksissa johtaa kuolemaan, todettiin < 1 %:lla Videx-enterokapseleita saaneista potilaista. Haimatulehduksen riski saattaa olla suurentunut potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-sairaus tai joilla on aikaisemmin ollut haimatulehdus (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Videx-hoitoon on liittynyt perifeerisiä neurologisia oireita (8 %) (ks. kohta 4.4).

Vaikeaa immuunikatoa sairastaville HIV-infektioituneille potilaille voi antiretroviraalista yhdistelmähoitoa aloitettaessa kehittyä tulehdusreaktio oireettoman tai elimistöön pesiytyneen opportunisti-infektion seurauksena (ks. kohta 4.4).

Rasvakudoksen uudelleen jakaantuminen ja aineenvaihdunnan häiriöt: Antiretroviraalisessa yhdistelmähoidossa HIV-potilailla elimistön rasvakudos jakaantuu uudelleen (lipodystrofia) siten, että ihonalainen rasvakudos vähenee kehon ääreisosissa ja kasvojen alueella, vatsaontelon ja sisäelinten rasvakudos lisääntyy, rinnat suurenevät, ja rasvaa kertyy niskaan ('biisonikyhmy'). Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon yhteydessä on esiintynyt aineenvaihdunnan häiriöitä, kuten hypertriglyseridemiaa, hyperkolesterolemiaa, insuliiniresistenssiä, hyperglykemiaa ja hyperlaktatemiaa (ks. kohta 4.4).

Osteonekroosi: osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen antiretroviraalinen yhdistelmähoito (CART). Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Alla esitettyjen haittavaikutusten yleisyys on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Avoimessa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus-148), jossa 482 potilaalle annettiin Videx-tabletteja yhdessä stavudiiniin ja nelfinaviiriin kanssa, ja kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus-152), jossa Videx-enterokapseleita annettiin osana kolmoishoitoa 255:lle aikaisemmin hoitamattomalle aikuiselle HIV-infektioituneelle potilaalle, raportoitiin seuraavia haittavaikutuksia (kohtalaisia tai vaikeita), joita esiintyi  $\geq 2$  %:lla potilaista ja joiden katsotaan tutkijan arvion perusteella olevan mahdollisesti tutkimuslääkitykseen liittyviä.

Hermosto: yleiset: perifeeriset neurologiset oireet (myös neuropatia), päänsärky

Ruoansulatuselimistö: hyvin yleiset: ripuli  
yleiset: pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu

Iho ja ihonalainen kudokset: yleiset: ihottuma

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat: yleiset: uupumus

### Laboratorioarvojen muutokset:

Tutkimuksissa -148 (tabletit) ja -152 (enterokapselit) raportoituja laboratorioarvojen muutoksia (3–4 aste) olivat lipaasiarvon kohoaminen 7 %:lla ja 5 %:lla, ALAT-arvon kohoaminen 3 %:lla ja 6 %:lla, ASAT-arvon kohoaminen 3 %:lla ja 5 %:lla, virtsahapon pitoisuuden nousu 2 %:lla molemmissa tutkimuksissa ja bilirubiinin nousu 1 %:lla ja < 1 %:lla potilaista. Neutropeniaa (3–4 aste) esiintyi 2 %:lla potilaista tutkimuksissa -148 ja -152, anemiaa < 1 %:lla ja 1 %:lla ja trombositopeniaa 1 %:lla ja < 1 %:lla tutkimusten -148 ja -152 potilaista.

**Lapset:** Turvallisuustiedot olivat lapsilla yleensä samankaltaiset kuin aikuisilla. Hematotoksisuutta on raportoitu enemmän tsidovudiinin yhdistelmähoitolla kuin didanosiinimonoterapialla. Retinan tai näköhermon muutoksia on todettu vähäisessä määrin lapsilla ja yleensä suositusannoksia ylittäviä annoksia käytettäessä (ks. kohta 4.4).

#### **Lääkkeen markkinoilletulon jälkeinen seuranta:**

Nukleosidianalogien käytön yhteydessä on raportoitu maitohappoasidoosia, joka on toisinaan johtanut kuolemaan, ja se on yleensä liittynyt vaikeaan hepatomegaliaan ja rasvamaksa (ks. kohta 4.4). Seuraavia tapahtumia on todettu Videxin markkinoilletulon jälkeen:

Infektiot:	sylkirauhastulehdus
Veri ja imukudos:	anemia, leukopenia, trombositopenia
Immuunijärjestelmä:	anafylaktiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus:	maitohappoasidoosi, anoreksia, diabetes mellitus, hypoglykemia, hyperglykemia
Silmät:	silmien kuivuminen, verkkokalvon depigmentaatio, näköhermotulehdus
Ruoansulatuselimistö:	ilmavaivat, korvasylkirauhasen suureneminen, suun kuivuminen
Maksa ja sappi:	rasvamaksa, maksatulehdus, maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)
Iho ja ihonalainen kudokset:	alopesia
Luusto, lihakset ja sidekudos:	lihaskipu (johon voi liittyä kreatiini-kinaasiarvon kohoaminen), rhabdomyolyysi, johon liittyy hemodialyysia vaativa akuutti munuaisten vajaatoiminta, nivelsärky, myopatia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:	voimattomuus, vilunväristykset ja kuume, kipu
Tutkimukset:	kohonnut/epänormaali seerumin amylaasi, alkalinen fosfataasi ja kreatiini-kinaasi.
Sukupuolielimet ja rinnat:	gynekomastia

#### **4.9. Yliannostus**

Tunnettua antidoottia didanosiinille ei ole. Varhaisista tutkimuksista saadut kokemukset, kun didanosinia annettiin aluksi kymmenkertaisina annoksina suositusannoksiin verrattuna, osoittavat että yliannostus voi johtaa pankreatiittiin, perifeeriseen neuropatiaan, hyperurikemiaan tai mahdollisesti maksan toimintahäiriöön.

Didanosiini ei ole dialysoitavissa vatsaontelonhuuhtelulla, mutta jossain määrin kyllä hemodialyysillä. (Didanosiiniosuus, joka poistuu keskimääräisen 3-4 tunnin hemodialyysin aikana, oli n. 20-35 % dialyysin alussa elimistössä olleesta annoksesta).

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Käänteiskopioijaentsyymien estäjät, nukleosidirakenteiset: ATC-koodi: J05A F02

Didanosiini (2',3'-dideoksyinosiini) estää HI-viruksen monistumisen viljellyissä ihmisen soluissa ja solulinjoissa *in vitro*. Solun sisällä didanosiini muuttuu entsyymien vaikutuksesta aktiiviseksi metaboliitiksi, dideoksiadenosiinitrifosfaatiksi (ddATP). Viraalisen nukleinihapon monistuksessa tämä 2',3'-dideoksinukleosidi estää ketjun rakentumisen ja siten viruksen monistumisen.

Lisäksi ddATP estää HIV:n käänteiskopioijaentsyymiä kilpailemalla dATP:n kanssa sitoutumisesta entsyymien aktiiviseen kohtaan ja estää siten proviruksen DNA-synteesin.

Yhteyttä HI-viruksen didanosiiherkkyyden *in vitro* ja kliinisen hoitovasteen välillä ei ole selvitetty. Samoin *in vitro* -herkkyys vaihtelee suuresti ja virologisten reaktioiden tutkimusmenetelmiä ei ole vahvistettu.

Videx-tabletteja käytettäessä kaksi kertaa päivässä annostellun Videxin teho, yksinään käytettynä tai yhdistettynä tsidovudiiniin, arvioitiin useiden laajojen satunnaistettujen, kontrolloitujen kliinisten tutkimusten perusteella (ACTG 175, ACTG 152, DELTA, CPCRA 007). Nämä tutkimukset vahvistivat, että HIV-sairauden progression tai kuoleman riski vähenee käytettäessä HIV-infektioituneilla potilailla Videx-tabletteja annettuna yksinään tai yhdistettynä tsidovudiiniin verrattuna tsidovudiinin monoterapiaan. Näiden tutkimusten HIV-potilaat olivat oireisia ja oireettomia aikuisia, joiden CD4 oli < 500 solua/mm<sup>3</sup>, ja lapsia, joilla esiintyi immunosuppressiota. Ensisijainen näyttö didanosiiin kliinisistä eduista ACTG 175 -tutkimuksessa, jossa annettiin kahdesti päivässä puskuroituja Videx-tabletteja. Tutkimus osoitti, että kahdeksan viikon tsidovudiinihoito vähensi plasman HIV RNA:n keskiarvoa 0,26 log<sub>10</sub> kopiolla/ml ja vastaavasti kaksi kertaa päivässä annosteltu Videx-tablettihoito 0,65 log<sub>10</sub> kopiolla/ml ja kaksi kertaa päivässä annostellun Videx-tabletin ja tsidovudiinin yhdistelmähoito 0,93 log<sub>10</sub> kopiolla/ml. Kolmoishoidossa Videxin (200 mg x 2), stavudiiniin ja indinaviirin yhdistelmää verrattiin tsidovudiiniin, lamivudiiniin ja indinaviirin yhdistelmään satunnaistetussa, avoimessa 48 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa (START II, n = 205). Videx-yhdistelmällä tulokset olivat paremmat, mutta muodollista johtopäätöstä näiden kahden hoidon samanvertaisuudesta ei voida vetää.

Koska didanosiinilla on erittäin pitkä solunsisäinen puoliintumisaika (yli 24 h), joka mahdollistaa farmakologisesti aktiivisen ddATP:n kertymisen pitkäksi ajaksi, on Videxin kerran päivässä annostelua selvitetty kliinisissä tutkimuksissa.

Kerran päivässä tapahtuvaa Videx (-tablettien) annostelua on selvitetty useissa tutkimuksissa. Kolmoishoitoasetelmassa satunnaistettu avoin tutkimus –147 tehtiin pääosin oireettomilla potilailla (n = 123), joiden tila oli vakaa kahdesti päivässä annosteltua Videxia sisältävällä ensilinjan hoidolla. Videx-annostelun muuttaminen kerran päivässä otettavaksi ei vaikuttanut antiviraaliseen tehoon lyhyen (24 vk) seurannan aikana.

Satunnaistetussa, avoimessa tutkimuksessa –148 (n = 756) verrattiin kerran päivässä annosteltua Videxia yhdessä stavudiiniin ja nelfinaviiriin kanssa yhdistelmään, joka koostui tsidovudiinista, lamivudiinista ja nelfinaviirista. 48 viikon hoidon jälkeen niiden potilaiden määrä, joilla virusmäärä oli alle mittausalueen oli suurempi tsidovudiinia (kahdesti päivässä), lamivudiinia ja nelfinaviiria saaneilla kuin Videxia (kerran päivässä), stavudiinia ja nelfinaviiria saaneilla (Videx-potilaista 53

prosentilla oli alle 400 viruskopiota/ml vertailuhaarassa vastaavasti 62 %). Tutkimuksen metodologian vuoksi tästä ei kuitenkaan voida vetää muodollisia johtopäätöksiä.

Videx-enterokapseleiden tehoa tutkittiin kahdessa satunnaistetussa avoimessa 48 viikon tutkimuksessa, joissa aiemmin hoitamattomat HIV-positiiviset aikuiset saivat sitä osana kolmoishoitoa. Tutkimuksessa –152 (n = 466) verrattiin kerran päivässä annettuja Videx-enterokapseleita yhdessä stavudiiniin ja nefinaviiriin kanssa zidovudiiniin, lamivudiiniin ja nefinaviiriin yhdistelmään. Tutkimussuunnitelman mukainen analyysi osoitti, että niiden potilaiden osuus, joilla HIV-RNA-määrä oli < 400 kopiota/ml viikolla 48, oli Videx-enterokapseleita saaneessa tutkimushaarassa sama kuin vertailuvalmistetta saaneessa haarassa. Kummassakin haarassa havaittiin saman suuruisen ( $\log_{10}$ ) plasman HIV-RNA-määrän lasku lähtötilanteeseen verrattuna. Tutkimuksessa –158 (n = 138) Videx-enterokapseleiden antiviraalinen teho ja siedettävyys olivat verrattavissa tablettien vastaaviin ominaisuuksiin, kun molempia annettiin kerran päivässä yhdessä stavudiiniin ja nefinaviiriin kanssa. 24 viikon seurannan jälkeen kummassakin hoitoryhmässä todettiin saman suuruiset ( $\log_{10}$ ) plasman HIV-RNA määrien laskut lähtötilanteeseen verrattuna. Niiden potilaiden osuus, joiden virusmäärä oli alle havaitsemiskynnyksen (< 400/ml), oli samaa suuruusluokkaa kahdessa Videxiä saaneessa tutkimushaarassa. Tässä tutkimuksessa keskeyttäneiden potilaiden osuus oli niin suuri (> 50 %), ettei lopullisia johtopäätöksiä pitkäaikaistuloksista voida tehdä. Videx-enterokapseleiden tehoa ei ole osoitettu pitkälle edennyttä tautia sairastavilla eikä runsaasti antiretroviraalista hoitoa saaneilla potilailla.

Tämänhetkiset tiedot osoittavat, että didanosiiiniresistenssi on harvinaista ja kehittyvä resistenssi on suhteellisen heikko. Didanosiinille resistenttejä isolaatteja on valikoitu in vivo, ja niihin liittyy spesifisiä genotyypin muutoksia käänteiskopioijaentsyymien kodonialueella (kodoneissa L74V (yleisin), K65R, M184V ja T69S/G/D/N). Kliinisissä isolaateissa, joiden herkkyys didanosiinille oli alentunut, todettiin yksi tai useampia didanosiiniiin liittyviä mutaatioita. L74V-substituution omaavien mutanttien virusten elinkelpoisuus ja lisääntymiskyky (fitness) on alentunut, ja nämä mutantit muuttuvat nopeasti takaisin viltiksi tyypeiksi didanosiiniiin poissaollessa. Ristiresistenssi didanosiiniiin ja proteaasimestäjäjen tai ei-nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjäiden välillä on epätodennäköistä. Ristiresistenssiä didanosiiniiin ja nukleosidirakenteisen käänteiskopioijaentsyymien estäjän välillä todetaan isolaateissa, joissa on multiresistenttejä mutaatioita, kuten Q151M ja T69S-XX (aminohapposubstituutio, jossa on 2 aminohapon insertio), ja useita nukleosidianalogeihin liittyviä mutaatioita (NAM).

## 5.2. Farmakokinetiikka

### Aikuiset

**Imeytyminen:** Didanosiiini hajoaa nopeasti happamassa ympäristössä. Siksi Videx-enterokapselien rakeet vapauttavat didanosiiniiin ohutsuolen korkeammassa pH:ssa.

Videx-enterokapselien ottaminen hyvin rasvaisen aterian yhteydessä alentaa AUC-arvoa (19 %) ja  $C_{\max}$ -arvoa (46 %) paastotilaan verrattuna. Paastotilaan verrattuna Videx-enterokapselien antaminen samanaikaisesti, tunti ennen ja kaksi tuntia kevyen aterian jälkeen alensi merkittävästi sekä didanosiiniiin AUC-arvoa (27 %, 24 % ja 10 %) että  $C_{\max}$ -arvoa (22 %, 15 % ja 15 %).

Toisessa tutkimuksessa, jossa Videx-enterokapseleita annettiin 1,5, 2 ja 3 tuntia ennen kevyttä ateriaa,  $C_{\max}$ - ja AUC-arvot olivat verrattavissa tyhjiin mahaan annetun annoksen jälkeen todettuihin arvoihin. Jotta ruoan vaikutus didanosiiniiin farmakokinetiikkaan jäisi mahdollisimman vähäiseksi, Videx-enterokapselit tulisi ottaa tyhjiin mahaan vähintään 2 tuntia ennen ateriaa tai 2 tuntia aterian jälkeen (ks. kohta 4.2).

Kun kapseli avattiin ja päällystetyt rakeet siroteltiin jogurttiin ja omenasoseeseen, AUC- ja  $C_{\max}$ -arvot pienenevät merkittävästi (AUC 20 % ja 18 %;  $C_{\max}$  30 % ja 24 %) verrattuna vastaaviin arvoihin, kun Videx-enterokapselit otettiin kokonaisina tyhjiin mahaan.

Videx-tableteilla ja -kapseleilla on havaittu ekvivalentteja AUC-arvoja terveillä vapaaehtoisilla ja HIV-infektioituneilla henkilöillä. Videx-kapseli imeytyy hitaammin kuin tabletti; enterokapselin  $C_{\max}$  on 60 % tabletin arvosta.  $C_{\max}$ -arvon saavuttamiseen kulunut aika on Videx-enterokapselilla noin 2 tuntia ja Videx-tabletilla 0,67 tuntia.

Kun 30 potilaalle annettiin didanosiaa Videx-enterokapseleina 400 mg kerran päivässä tyhjän mahaan, kerta-annoksen AUC-arvo oli  $2432 \pm 919$  ng·h/ml (38 %) (keskiarvo  $\pm$  SD [%CV]) ja  $C_{\max}$ -arvo oli  $933 \pm 434$  ng/ml (47 %).

**Jakaantuminen:** Jakautumistilavuus vakaassa tilassa on keskimäärin 54 litraa, mikä viittaa siihen, että jonkin verran didanosiaa jakautuu kudoksiin. Didanosiaa pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä (CSF) tunnin kuluttua infuusiosta on noin 21 % senhetkisestä pitoisuudesta plasmassa.

**Metabolia:** Didanosiaa metaboliaa ihmisellä ei ole tutkittu. Eläintutkimusten perusteella sen otaksutaan tapahtuvan samoja reittejä kuin endogeenisten puriinien eliminaatio.

**Eliminaatio:** Didanosiaa keskimmäinen eliminaation puoliintumisaika laskimonsisäisen annostelun jälkeen on n. 1,4 tuntia. Renaalinen puhdistuma on 50 % kokonaispuhdistumasta (800 ml/min), mikä viittaa aktiiviseen tubulussekreetioon glomerulusfiltraation lisäksi didanosiaa renaalissa eliminaatiossa. Virtsaan erittyy noin 20 % suun kautta otetusta didanosiaa-annoksesta. Didanosiaa kumuloidumisesta neljän viikon oraalisen annostelun jälkeen ei ole viitteitä.

**Maksan vajaatoiminta:** Didanosiaa farmakokinetiikassa ei havaittu merkitseviä muutoksia laskimoon tai suun kautta annetun kerta-annoksen jälkeen hemofiliapotilailla, joiden maksaentsyymi-arvot olivat kroonisesti ja jatkuvasti koholla (n = 5), mikä saattaa viitata maksan toiminnan heikkenemiseen, eikä hemofiliapotilailla, joiden maksaentsyymi-arvot olivat normaalit tai lievemmin koholla (n = 8), eikä myöskään potilailla, joilla ei ollut hemofiliaa ja joiden maksaentsyymi-arvot olivat normaalit (n = 8). Didanosiaa farmakokinetiikkaa on tutkittu myös 12 potilaalla, joilla ei ollut HIV-infektiota mutta joilla oli kohtalainen (n = 8) tai vaikea (n = 4) maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B tai C). Didanosiaa 400 mg:n kerta-annoksen jälkeen AUC-arvojen keskiarvo oli noin 13 % ja  $C_{\max}$ -arvojen keskiarvo noin 19 % suurempi maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kuin vastaavilla terveillä tutkittavilla Näiden maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden AUC- ja  $C_{\max}$ -arvot vastasivat muissa tutkimuksissa saatuja terveiden tutkittavien arvoja, ja ne ovat didanosiaa farmakokineettisen vaihtelun rajoissa (ks. kohta 4.2).

**Munuaisten vajaatoiminta:** Didanosiaa puoliintumisaika suun kautta tapahtuneen annostelun jälkeen pitenee keskimääräisestä 1,4 tunnista (potilaat, joiden munuaisten toiminta oli normaalia) 4,1 tuntiin potilailla, joilla oli dialyysia vaativa vakava munuaisten vajaatoiminta. Suun kautta tapahtuneen annostelun jälkeen didanosiaa ei voitu havaita peritoneaalidialyysinesteessä. Hemodialyysaattissa sen pitoisuus oli 0,6–7,4 % käytetystä annoksesta 3–4 tunnin dialyysijakson aikana. Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 60 ml/min, voi olla suurempi didanosiaa-toksisuusriski lääkeaineen alentuneen puhdistuman vuoksi. Näille potilaille suositellaan annoksen pienentämistä (ks. kohta 4.2).

## Lapset

Videx-enterokapseleilla hoidetuista lapsista ei ole erityisiä farmakokineettisiä tietoja.

### 5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Hiirellä, rotalla ja koiralla tehdyissä akuuttia toksisuutta tutkivissa kokeissa alhaisin kuolemaa aiheuttava annos oli yli 2000 mg/kg, joka on noin 300-kertainen ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (tabletti) verrattuna.

**Toistuvaisannosten toksisuus.** Toistoannoksella tehdyt oraalisen toksisuuden tutkimukset antavat viitteitä annosta rajoittavasta luurankolihastoksisuudesta jyrksijöillä (mutta ei koirilla) kun didanosiaa

annettiin pitkäaikaisesti (> 90 päivää) annoksina, jotka olivat noin 1,2-12-kertaisia arvioitua ihmisen annokseen verrattuna. Lisäksi toistoannostutkimuksissa, leukopeniaa havaittiin koirilla ja rotilla ja gastrointestinaalihäiriöitä (pehmeä uloste, ripuli) nähtiin koirilla annoksilla, jotka olivat noin 5-14-kertaisia ihmisen enimmäisannokseen verrattuna.

**Karsinogeenisuus.** Karsinogeenisuustutkimuksissa havaittiin ei-neoplastisia muutoksia, joita olivat luurankolihasmyopia, maksamuutokset ja spontaanin ikään liittyvän kardiomyopatian paheneminen. Eliniän kestäneitä karsinogeenisuustutkimuksia on tehty hiirellä 22:n ja rotilla 24 kuukauden ajan. Lääkkeen aiheuttamia kasvaimia ei todettu hiirellä yhdessäkään didanosiinilla hoidetussa ryhmässä annostelun aikana eikä sen jälkeen. Rotilla todettiin tilastollisesti merkitsevä granuloosolukasvainten lisääntyminen suurta annosta saavilla naarailta, ihonalaisten fibrosarkoomien ja histiosyyttisarkoomien lisääntymistä suurta annosta saavilla uroksilla sekä hemangioomien lisääntymistä keskisuurta ja suurta didanosiiinannosta saavilla uroksilla. Näiden tilastollisten löydösten kliininen merkitys ja yhteys lääkkeeseen oli epäselvä.

**Geenitoksisuus.** Tulokset genotoksisuustutkimuksesta viittaavat siihen, että didanosiiini ei ole mutageeninen biologisesti ja farmakologisesti relevanteilla annoksilla. Didanosiiinin genotoksiset vaikutukset merkittävästi kohonneiden *in vitro* -pitoisuuksien yhteydessä ovat samaa suuruusluokkaa kuin luonnollisten DNA-nukleosidien.

**Lisääntyminen:** Rotilla tehdyissä kokeissa didanosiiini ei heikentänyt urosten eikä naaraiden lisääntymiskykyä, kun sitä annettiin ad 1000 mg/kg/vrk ennen parittelua, raskautta ja imetystä tai niiden aikana. Perinataalisessa ja postnataalisessa lisääntymistutkimuksessa rotilla didanosiiini ei aiheuttanut toksisia vaikutuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1. Apuaineet**

Karmelloosinatrium  
Dietyyliiftalaatti  
30 % metakryylihapo kopolymeeri dispersio (EUDRAGIT L30D-55)  
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)  
Talkki

Kapselikuori:  
Liivate  
Natriumlauryylisulfaatti  
Titaanidioksidi (E171)

Kapselikuoren painatus (elintarvikeväriksi hyväksytty painoväri):  
Sellakka  
Propyleeniglykoli  
Ammoniumhydroksidi  
Simetikoni  
Punainen rautaoksidi (E172)

### **6.2. Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3. Kesto aika**

2 vuotta.

#### **6.4. Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

#### **6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Polyvinyylidikloridi/polyetyleeni/ACLAR/alumiini-läpipainopakkaus (läpipainolevyssä 10 kovaa kapselia ja 3 levyä (30 kapselia) pakkauksessa). Polyvinyylidikloridi/polyetyleeni/ACLAR/alumiini-läpipainopakkaus (läpipainolevyssä 10 kovaa kapselia ja 6 levyä (60 kapselia) pakkauksessa).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Bristol-Myers Squibb AB  
Box 15200  
SE-167 15 Bromma, Ruotsi

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

15656

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

14.08.2000

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

08.12.2009