МИНЗДРАВ РОССИИ
П N013843/01-160614
СОГЛАСОВАНО

Внимательно прочитайте эту Инструкцию, перед тем как начать прием этого лекарства.

- *Сохраните Инструкцию, она может потребоваться вновь.*
- *Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.*
- *Это лекарство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.*

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Инструкция по медицинскому применению препарата для медицинского применения ВИДЕКС® (VIDEX®)

Регистрационный номер:
Торговое название: **Видекс® (Videx®)**
Международное непатентованное название: **диданозин (didanosine)**
Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для приема внутрь.

СОСТАВ

Каждый флакон содержит *активное вещество* – диданозин 2 г.
Вспомогательные вещества отсутствуют.

ОПИСАНИЕ

Порошок белого или почти белого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противовирусное (ВИЧ) средство

Код АТХ: J05AF02.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Диданозин (2',3'-дидезоксиинозин или ddI) - синтетический аналог нуклеозида дезоксиаденозина, ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ. Доказано, что диданозин подавляет репликацию ВИЧ в культивируемых клетках человека и в клеточных линиях *in vitro*.

После попадания в клетку диданозин под действием клеточных ферментов превращается в активный метаболит дидезоксиаденозин-5'-трифосфат (ddАТФ). При репликации нуклеиновой кислоты вируса включение 2′,3′-дидезоксинуклеозида приводит к прерыванию роста цепи ДНК и следовательно останавливает репликацию вируса. Дополнительно ddАТФ подавляет активность обратной транскриптазы ВИЧ-1 за счет конкуренции с дезоксиаденозин-5'-трифосфатом (dАТФ) за связывание с активными участками фермента. Связываясь с активным участком фермента, тем самым препятствуя росту цепи провирусной ДНК.

Фармакокинетика

Абсорбция

После приема внутрь диданозин быстро всасывается, максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) дозозависима при приеме в виде капсул дозировкой до 400 мг и отмечается через 30 – 90 минут. Биодоступность составляет около 42%.

Площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) в равновесном состоянии составляет в среднем 2,60 мг х ч/л для взрослых пациентов и детей,

Порошок следует принимать, по крайней мере, за 30 минут до или через 2 часа после еды. Если препарат принимать раньше, чем через 2 часа после приема пищи, значения C_{max} и AUC уменьшаются приблизительно на 55%. При приеме препарата во время еды биодоступность диданозина снижается примерно на 50%.

Кажущийся объем распределения – в среднем около 300 л для взрослых и 100 л – для детей.

Связывание с белками плазмы – не более 5%.

Метаболизм

Метаболизм диданозина у человека не изучен. По данным исследований на животных предполагается, что у человека он происходит по пути метаболизма эндогенных пуринов.

Выведение

После перорального приема период полувыведения диданозина составляет в среднем 1,6 часа, в моче обнаруживается приблизительно 20% принятой дозы. Клиренс составляет примерно 175 л/ч для взрослых и 90 л/ч для детей.

Почечный клиренс составляет 50% от общего клиренса (800 мл/мин), что указывает на активную канальцевую секрецию при выведении диданозина через почки наряду с клубочковой фильтрацией.

Фармакокинетика при нарушении функции почек

После перорального приема период полувыведения увеличивается в среднем от 1,4 часа у больных с нормальной функцией почек до 4,1 часа у больных с тяжелыми нарушениями функции почек. В перитонеальной диализной жидкости диданозин не обнаруживается, в то время как во время гемодиализа за 3-4 часа процедуры гемодиализа выводится 0.6-7.4% введенной дозы.

Абсолютная биодоступность не изменяется у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, однако клиренс диданозина снижается пропорционально клиренсу креатинина.

Фармакокинетика при нарушении функции печени

Средние значения C_{max} и AUC у пациентов с нарушениями функции печени были несколько выше (13% и 19%, соответственно), чем у здоровых пациентов, однако коррекции доз для данной категории пациентов не требуется, так как разброс индивидуальных показателей у пациентов с нарушениями функции печени и без них был одинаковым.

Фармакокинетика у детей и подростков

Во время изучения фармакокинетики у детей в возрасте от 1 года до 17 лет всасываемость диданозина изменялась в широком диапазоне. Несмотря на это, значения C_{max} и AUC возрастали пропорционально дозе. Абсолютная биодоступность диданозина при пероральном приеме препарата составляла приблизительно 36% после первой дозы и 47% в равновесном состоянии.

Период полувыведения составляет в среднем около 0,8 часа. После первой пероральной дозы концентрации диданозина в моче составляли 18% и 21% в стационарном состоянии. Почечный клиренс около 243 мл/м^2/ мин, что составило 46% от общего клиренса из организма. Как и у взрослых, у детей наблюдалась активная канальцевая секреция. При пероральном приеме препарата в течение 26 дней кумуляции диданозина у детей не наблюдается.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение ВИЧ-1 инфекции (в комбинации с другими антиретровирусными препаратами).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к диданозину и/или любому из вспомогательных веществ препарата,
- Одновременное применение с аллопуринолом, рибавирином,
- Период грудного вскармливания.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Препарат следует применять с осторожностью у больных с повышенным риском развития панкреатита, с панкреатитом в анамнезе, у пациентов с факторами риска развития лактат-ацидоза (ожирение, длительное лечение нуклеотидными аналогами), при прогрессирующей ВИЧ-инфекции, с периферической нейропатией в анамнезе, у пациентов, принимающих нейротоксичные лекарственные препараты (повышенный риск развития периферической нейропатии), у пожилых больных, при лечении больных с нарушенной функцией почек (необходима коррекция дозы препарата), у пациентов с заболеваниями органа зрения (ввиду опасности развития неврита и изменений сетчатки). С особенной осторожностью следует применять у больных с нарушенной функцией печени ввиду риска развития тяжелой гепатомегалии со стеатозом.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ

Адекватные и контролируемые исследования у беременных женщин не проводились. Применять препарат Видекс® во время беременности следует только при наличии строгих показаний и только в тех случаях, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Во время лечения препаратом грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, натощак, по крайней мере, за 30 минут до или через 2 часа после еды обязательно в смеси с антацидами, содержащими алюминия и магния гидроксиды.

Рекомендованная суточная доза зависит от массы тела. Порошок принимают 1 или 2 раза в день (см. таблицу). При двухразовом приеме препарата интервал между дозами должен составлять 12 часов.

Взрослым

Масса тела	Режим дозирования
≥ 60 кг	400 мг 1 раз в день или 200 мг 2 раза в день
< 60 кг	250 мг 1 раз в день или 125 мг 2 раза в день

Детям

*Расчет по площади поверхности тела – **для детей сразу после рождения**:*

Новорожденным и детям до 8 месяцев: суточная доза - 100 мг/м^2 два раза в день с интервалом 12 часов.

Детям старше 8 месяцев: суточная доза - 120 мг/м^2 два раза в день с интервалом 12 часов.

Перед первым приемом врач приготавливает раствор препарата, обучает пациента (или родителей ребенка) приготовлению раствора, определяет точную дозу для приема конкретным пациентом в зависимости от типа антацида, сопутствующей терапии и пр. Для дозирования готового раствора препарата возможно использование шприца соответствующего объема.

Указания по приготовлению раствора препарата в смеси с антацидами

В таблице ниже антацидные препараты разделены на три группы (A, B и C) в зависимости от содержания в них действующих веществ. В левой колонке таблицы указано содержание магния гидроксида в мг на 5 мл препарата, в средней – количество алюминия гидроксида, которое должно содержаться в препарате, в правой колонке обозначена группа, к которой относится антацидный препарат.

Содержание магния гидроксида *, мг/5 мл.	Содержание алюминия гидроксида, мг/5 мл (**).	Группа, к которой относится антацидный препарат.
400	400 до 900	A
350	425 до 900	A
300	450 до 900	A
250	200 до 450	B
200	213 до 450	B
150	225 до 450	B
125	100 до 225	C
100	107 до 225	C
75	113 до 225	C

Перед приготовлением раствора следует определить, к какой группе антацидных препаратов относится имеющийся в Вашем распоряжении препарат.

* Если содержание магния гидроксида попадает между указанными значениями, применять препарат возможно в том случае, когда минимальное содержание гидроксида алюминия компенсирует сниженное содержание магния гидроксида.

ПРИМЕРЫ:

1. Если препарат содержит 325 мг магния гидроксида и достаточное количество алюминия гидроксида, то препарат относится к группе А. Минимальное содержание алюминия гидроксида рассчитывают следующим образом: снижение содержания магния гидроксида на 1 мг требует увеличения содержания алюминия гидроксида минимум на 0,5 мг. В нашем примере: снижение содержания магния гидроксида на 75 мг (с 400 мг до 325 мг) требует минимального увеличения содержания алюминия гидроксида на 37,5 мг (если округлять - на 38 мг). Поэтому, содержание алюминия гидроксида в препарате должно быть минимум 438 мг.

2. Если препарат содержит 175 мг магния гидроксида и достаточное количество алюминия гидроксида, препарат относится к группе В. Минимальное содержание алюминия гидроксида рассчитывают следующим образом: снижение содержания магния гидроксида на 1 мг требует увеличения содержания алюминия гидроксида минимум на 0,25 мг. В нашем примере: снижение содержания магния гидроксида на 75 мг (с 250 мг до 175 мг) требует минимального увеличения содержания алюминия гидроксида на 18,75 мг (если округлять - на 19 мг). Поэтому, содержание алюминия гидроксида в препарате должно быть минимум 219 мг.

3. Если препарат содержит 85 мг магния гидроксида и достаточное количество алюминия гидроксида, препарат относится к группе С. Минимальное содержание алюминия гидроксида алюминия рассчитывают следующим образом: снижение содержания магния гидроксида на 1 мг требует увеличения содержания алюминия гидроксида минимум на 0,25 мг. В нашем примере: снижение содержания магния гидроксида на 40 мг (с 125 мг до 85 мг) требует минимального увеличения содержания алюминия гидроксида на 10 мг. Поэтому, содержание алюминия гидроксида в препарате должно быть минимум 110 мг.

** Если препарат содержит алюминия оксид, проводят пересчет его содержания на алюминия гидроксид: 1 мг оксида соответствует 1,53 мг алюминия гидроксида.

Приготовление раствора с препаратами группы А.
Добавить 100 мл воды до метки 100 мл на этикетке флакона, образуется раствор с концентрацией диданозина 20 мг/мл. Хорошо перемешать. Добавить суспензию антацида до метки 200 мл на этикетке флакона. Концентрация диданозина в суспензии составляет 10 мг/мл. Хорошо перемешать.

Приготовление раствора с препаратами группы В.
Добавить 100 мл суспензии антацида до метки 100 мл на этикетке флакона, образуется суспензия с концентрацией диданозина 20 мг/мл. Хорошо перемешать. Добавить суспензию антацида до метки 200 мл на этикетке флакона. Концентрация диданозина в суспензии составляет 10 мг/мл. Хорошо перемешать.

Приготовление раствора с препаратами группы С.
Добавить 100 мл суспензии антацида до метки 100 мл на этикетке флакона. Хорошо перемешать. Добавить суспензию антацида до метки 200 мл на этикетке флакона. Хорошо перемешать. Перенести полученную суспензию в стеклянный или пластиковый флакон подходящего размера и добавьте к ней еще 200 мл суспензии антацида. Концентрация диданозина в полученной суспензии - 5 мг/мл, полученной суспензии хватит на половину дней меньше, чем при использовании антацидов группы А и В.

Приготовленную смесь хранить в плотно закрытой бутылке в холодильнике (от 2 до 8°С) в течение не более 30 дней. Перед применением взбалтывать.
Неиспользованный препарат после 30 дней хранения выбрасывают.

Применение у особых групп пациентов
Взрослые с нарушенной функцией почек: рекомендуется снижение дозы и/или увеличение интервалов между дозами в связи с замедлением скорости выведения диданозина:

Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м^2)	**Режим дозирования**
Масса тела ≥60 кг	
≥ 60 (обычная доза)	400 мг 1 раз в день

	или 200 мг 2 раза в день
30-59	200 мг 1 раз в день или 100 мг 2 раза в день
10-29	150 мг 1 раз в день
< 10	100 мг 1 раз в день
Масса тела <60 кг	
≥ 60 (обычная доза)	250 мг 1 раз в день или 125 мг два раза в день
30-59	150 мг 1 раз в день или 75 мг два раза в день
10-29	100 мг 1 раз в день
< 10	75 мг 1 раз в день

Больные, находящиеся на перитонеальном диализе или гемодиализе, должны принимать суточную дозу препарата после диализа, следуя рекомендациям для пациентов с клиренсом креатинина < 10 мл/мин. Необходимости в дополнительной дозе препарата после сеанса гемодиализа нет.

Дети с нарушенной функцией почек. Диданозин выводится в основном с мочой, поэтому его клиренс может меняться у детей с нарушенной функцией почек. Точные рекомендации по коррекции дозы препарата у детей отсутствуют, Коррекцию режима дозирования (снижение дозы и/или увеличение интервала между приемами препарата) следует проводить в зависимости от клиренса креатинина, используя принцип, аналогичный рекомендованному для взрослых пациентов с нарушенной функцией почек.

Для пожилых больных рекомендован обычный режим дозирования для взрослых пациентов. Однако в виду возможного снижения функции почек необходимо проводить контроль их работы и соответственно корректировать дозу препарата согласно рекомендациям для взрослых пациентов с нарушенной функцией почек.

Для больных с нарушенной функцией печени снижения дозы не требуется. Во время лечения препаратом необходимо исследовать уровень ферментов печени. При клинически значимом превышении активности ферментов печени необходимо приостановить лечение препаратом. При быстро повышающейся активности аминотрансфераз может потребоваться прекращение или приостановка лечения нуклеозидными аналогами.

Режим дозирования при одновременном применении с тенофовиром

Для пациентов, которые принимают одновременно препарат Видекс® и тенофовир, требуется снижение суточной дозы препарата Видекс®:

для взрослых с массой тела не менее 60 кг и клиренсом креатинина не менее 60 мл/мин - 250 мг 1 раз в день натощак вместе с тенофовиром (альтернативно, если тенофовир принимается вместе с пищей, то препарат Видекс® порошок натощак – за 30 мин до или через 2 ч после приема пищи);

для взрослых с массой тела менее 60 кг и клиренсом креатинина не менее 60 мл/мин - 200 мг 1 раз в день натощак вместе с тенофовиром (альтернативно, если тенофовир принимается вместе с пищей, то препарат Видекс® порошок натощак – за 30 мин до или через 2 ч после приема пищи).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы и печени: анорексия, диспепсия, тошнота, рвота, абдоминальные боли, диарея и повышенное газообразование, гепатит, печеночная

недостаточность, портальная гипертензия, не связанная с циррозом печени, панкреатит, симптоматическая гиперлактатемия (лактат-ацидоз)/тяжелая форма стеатоза с гепатомегалией, гипертрофия околоушной слюнной железы, сиалоаденит, сухость во рту, перераспределение/накопление жировой клетчатки (липодистрофия/липоатрофия), включая ожирение по центральному типу, увеличение количества жировой клетчатки в дорсоцервикальной зоне ("буйволиный горб"), уменьшением количества жировой клетчатки конечностей и лица, увеличение груди, "кушингоидное лицо".

Со стороны нервной системы: периферическая нейропатия, парестезии, боль в кистях и стопах, головная боль.

Со стороны органов чувств: сухость глаз, неврит зрительного нерва, депигментация сетчатки.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: миалгия (с повышением или без повышения активности креатинкиназы), артралгия, миопатия, рабдомиолиз.

Со стороны органов кроветворения: анемия, гранулоцитопения, лейкопения, тромбоцитопения.

Побочные эффекты при комбинированной терапии: при одновременном применении диданозина и препаратов со сходным профилем токсичности (ставудина и/или гидроксикарбамида) такие побочные эффекты, как панкреатит, гепатотоксичность (в том числе фатальные), а также тяжелая периферическая нейропатия отмечаются чаще, чем в отсутствие таких режимов лечения.

Лабораторные показатели: гипо- и гиперкалиемия, гиперурекимия, повышение активности амилазы и липазы, повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы, гипербилирубинемия, гипо- и гипергликемия.

Прочие: сахарный диабет, алопеция, анафилактоидные/аллергические реакции, астения, усталость, озноб/лихорадка, зуд, кожная сыпь.

Дети.

Побочные эффекты препарата у детей и взрослых больных схожи. Развитие панкреатита у детей наблюдается в 3% случаев при приеме в дозах, не превышающих рекомендованные, и в 13% - при лечении повышенными дозами препарата. Также у детей наблюдались изменения сетчатки и неврит зрительного нерва, однако частота этих побочных эффектов не установлена.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Антидота при передозировке диданозина нет.

При длительном приеме прапарата в дозах значительно превыщающих рекомендованные (в 10 раз) наблюдались следующие явления: панкреатит, периферическая нейропатия, гиперурикемия, нарушения функции печени.

Лечение: симптоматическое, необходим контроль за основными жизненно-важными функциями.

Диданозин не удаляется из организма перитонеальным диализом и в очень слабой степени - гемодиализом. Во время проведения сеансов гемодиализа продолжительностью 3-4 часа удаляется приблизительно 25-30% диданозина от общей концентрации диданозина, циркулирующей в крови к началу проведения гемодиализа.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ФОРМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

При применении препарата Видекс® в комбинации с другими препаратами со сходной токсичностью (например, со ставудином) риск развития описанных побочных эффектов значительно возрастает.

При одновременном применении препарата Видекс® **с лекарственными препаратами с токсическим действием на периферическую нервную систему или поджелудочную железу**, а также у пациентов с периферической нейропатией в анамнезе риск развития периферической нейропатии или панкреатита значительно возрастает.

Риск развития панкреатита может возрастать пропорционально увеличению концентрации диданозина, вызванному совместным применением препарата Видекс® и **аллопуринола**. В связи с этим противопоказано совместное применение аллопуринола и препарата Видекс®.

Метадон. При применении порошка препарата Видекс® у больных с опиоидной зависимостью на фоне длительного лечения метадоном наблюдается уменьшение значения AUC диданозина на 57%. При одновременном применении препаратов дозу препарата Видекс® следует повышать.

Тенофовир. При совместном применении наблюдается повышение концентрации диданозина в плазме, поэтому дозу препарата необходимо корректировать:

для взрослых с массой тела не менее 60 кг и клиренсом креатинина не менее 60 мл/мин - 250 мг 1 раз в день натощак вместе с тенофовиром (альтернативно, если тенофовир принимается вместе с пищей, то препарат Видекс® порошок натощак – за 30 мин до или через 2 ч после приема пищи);

для взрослых с массой тела менее 60 кг и клиренсом креатинина не менее 60 мл/мин - 200 мг 1 раз в день натощак вместе с тенофовиром (альтернативно, если тенофовир принимается вместе с пищей, то препарат Видекс® порошок натощак – за 30 мин до или через 2 ч после приема пищи).

Делавирдин или индинавир следует принимать за 1 час до приема порошка препарата Видекс®. В присутствии препарата Видекс® значение AUC делавирдина или индинавира значительно возрастает.

Нелфинавир следует принимать через 1 час после приема препарата Видекс® при их одновременном назначении. Не наблюдалось клинически значимых изменений фармакокинетических параметров **нелфинавира** при приеме совместно с легкой пищей через 1 час после диданозина в форме порошка.

В специальных исследованиях многократного применения препарата одновременно с препаратами **дапсон, невирапин, рифабутин, фоскарнет, ритонавир, ставудин и зидовудин** и однократного применения одновременно с препаратами **лоперамид, метоклопрамид, ранитидин, сульфаметоксазол, триметоприм** лекарственных взаимодействий не выявлено.

Кетоконазол или итраконазол, на всасываемость которых при пероральном приеме влияет кислотность желудочного сока, следует принимать за 2 часа до приема порошка препарата Видекс®.

При приеме препарата Видекс® порошок за 2 часа до приема **ганцикловира** или одновременно с ним показатель AUC в стационарном состоянии диданозина увеличивается в среднем до 111%. Незначительное уменьшение AUC в стационарном состоянии (на 21%) ганцикловира отмечалось в тех случаях, когда больные принимали препарат Видекс® за 2 часа до ганцикловира. Изменений почечного клиренса ни для одного из этих двух препаратов не наблюдалось. Неизвестно, связаны ли эти изменения с изменениями безопасности применения препарата Видекс® или эффективности применения ганцикловира. Нет данных, подтверждающих усиление диданозином миелосупрессивных эффектов ганцикловира.

Концентрации **антибиотиков тетрациклинового ряда** и некоторых **антибиотиков фторхинолонового ряда** (например, ципрофлоксацин), в плазме крови снижаются в

присутствии антацидов, так как образуются хелатные соединения. В связи с этим препарат Видекс® порошок, растворенный в суспензии антацидов, следует принимать, по крайней мере, за 6 часов до или через 2 часа после приема ципрофлоксацина.

Рибавирин может увеличивать уровень внутриклеточных трифосфатов диданозина и потенциально увеличивать риск побочных эффектов. При совместном применении диданозина с рибавирином в комбинации со ставудином или без него сообщалось о случаях печеночной недостаточности с летальным исходом, а также о случаях панкреатита, периферической нейропатии и симптоматической гиперлактатемии/лактат-ацидоза. В связи с этим противопоказано совместное применение диданозина и рибавирина.

Лекарственные препараты, обладающие нейротоксическим действием. При совместном применении с диданозином следует соблюдать осторожность ввиду повышения риска развития нейропатии.

Менее 5% диданозина находится в связанном состоянии с белками плазмы крови, указывая на малую вероятность лекарственных взаимодействий с участием механизма вытеснения из мест связывания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Связь между чувствительностью ВИЧ к диданозину *in vitro* и клиническим ответом на лечение не установлена. Результаты определения чувствительности *in vitro* варьируют в широком диапазоне. Установлена положительная корреляция *in vivo* между результатами измерений вирусной активности (например, определение методом полимеразной цепной реакции РНК ВИЧ) и клиническим прогрессированием заболевания.

Назначение препарата детям до 3 лет рекомендуется только в виде суспензии.

При одновременном применении препарата Видекс® **с лекарственными препаратами с токсическим действием на периферическую нервную систему или поджелудочную железу** риск проявления этих токсических эффектов значительно возрастает.

При одновременном применении пентамидина внутривенно или препаратов, повышающих активность диданозина (гидроксикарбамид, аллопуринол), терапию препаратом Видекс® рекомендуется приостановить.

Нарушения зрения

Необходимо периодически проверять зрение и отмечать любые нарушения зрения, такие как измененное восприятие цвета или расплывчатое видение предметов. Детям следует проводить обследование сетчатки каждые 6 месяцев или при появлении каких-либо изменений зрения.

Решение об изменении терапии может быть принято на основании обследования пациента и оценки отношения польза/риск.

Заболевания печени

Гепатотоксичность и печеночная недостаточность со смертельным исходом были отмечены в постмаркетинговых исследованиях у ВИЧ-инфицированных пациентов во время комбинированной антиретровирусной терапии совместно с гидроксикарбамидом. Случаи нарушения функции печени со смертельным исходом отмечались у таких пациентов при применении комбинации гидроксикарбамид, диданозин и ставудин, в связи с чем следует избегать совместного применения этих препаратов.

Эффективность и безопасность препарата Видекс® у пациентов с серьезными нарушениями работы печени в анамнезе не установлены. Во время комбинированной антиретровирусной терапии у таких пациентов, в том числе у пациентов с активным хроническим гепатитом, частота нарушений функции печени, включая тяжелые и потенциально опасные для жизни, возрастает. Наблюдение за состоянием таких пациентов должно проводиться в соответствии со стандартной практикой. В случае ухудшения состояния таких пациентов, а также при

увеличении активности «печеночных» ферментов выше клинически значимого уровня терапия препаратом Видекс® должна быть приостановлена или отменена.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с выраженным иммунодефицитом во время комбинированной антиретровирусной терапии могут возникнуть признаки воспалительной реакции на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции. Данный синдром наблюдался в течение первых нескольких недель или месяцев после начала антиретровирусной терапии. Возможно возникновение признаков цитомегаловирусных ретинитов, генерализованных или очаговых микобактериальных инфекций и пневмонии, вызванной Pneumocystis jiroveci. При необходимости назначается соответствующая терапия.

Отмечались случаи аутоиммунных заболеваний (например, болезнь Грейвса), возникавшие при восстановлении иммунитета, однако время начала развития таких заболеваний варьировалось у разных пациентов и могло наступать через много месяцев после начала терапии.

Панкреатит

Панкреатит является тяжелым токсическим эффектом применения препарата. Панкреатит различной степени тяжести, нередко с летальным исходом, может развиться у больного на разных этапах лечения и не зависит от того, применяется ли препарат в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами, или от степени иммуносупрессии. Панкреатит является дозозависимым осложнением. Пациенты, принимающие препарат Видекс® в комбинации со ставудином, гидроксикарбамидом, подвержены более высокому риску развития данного побочного эффекта. Риск развития панкреатита возрастает у пожилых пациентов, у пациентов с панкреатитом в анамнезе, с нарушением функции почек при отсутствии соответствующей коррекции дозы препарата, а также у больных с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией.

У пациентов с факторами риска развития панкреатита препарат Видекс® следует применять с осторожностью.

При появлении симптомов панкреатита лечение препаратом следует приостановить, а при подтверждении диагноза лечение следует прекратить. При клинически значимом превышении содержания биохимических маркеров, даже при отсутствии симптомов панкреатита, лечение также следует приостановить.

Лактат-ацидоз/Тяжелая форма стеатоза с гепатомегалией

Лактат-ацидоз/Тяжелая форма стеатоза с гепатомегалией, в том числе с летальным исходом, отмечаются при применении нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы при монотерапии или в комбинации с другими антиретровирусными препаратами, включая диданозин. В основном, данный побочный эффект наблюдался у женщин. Ожирение и длительный прием нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы могут служить факторами риска возникновения данного побочного эффекта. У беременных женщин риск развития лактат-ацидоза с летальным исходом возрастает при приеме диданозина в комбинации со ставудином или другими антиретровирусными препаратами. В связи с этим применять комбинацию этих препаратов у беременных можно с крайней осторожностью.

При появлении клинически подтвержденных симптомов гепатотоксичности или лактат-ацидоза (которые могут включать гепатомегалию и стеатоз даже при отсутствии явных признаков увеличения активности «печеночных» трансаминаз), лечение препаратом следует приостановить. При значительном превышении активности «печеночных ферментов» и билирубина (повышение 3-4 степени: в 5 раз выше нормы для «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы; в 2 раза выше нормы для липазы; в 2,6 раз выше нормы для билирубина) лечение следует прекратить.

Портальная гипертензия, несвязанная с циррозом печени

В постмаркетинговых исследованиях были отмечены случаи портальной гипертензии, несвязанной с циррозом печени, включая случаи, приводящие к трансплантации печени, а также к смертельным исходам. Несвязанная с циррозом печени портальная гипертензия, вызванная приемом диданозина, была подтверждена у пациентов с неподтвержденным вирусным гепатитом. Первые признаки и симптомы портальной гипертензии появлялись в период от нескольких месяцев до нескольких лет после начала терапии диданозином. Общие признаки развития портальной гипертензии включали: повышение активности ферментов печени, варикозное расширение вен пищевода, кровавая рвота, асцит, спленомегалия.
Пациенты, принимающие диданозин, должны регулярно обследоваться на наличие ранних признаков портальной гипертензии (например, тромбоцитопения и спленомегалия) во время плановых визитов к врачу. Соответствующие лабораторные исследования, включающие исследование активности ферментов печени, концентраций билирубина, альбумина в сыворотке, развернутый анализ крови, международное нормализованное отношение (МНО) и ультрасонография, должны быть назначены таким пациентам.
Прием препарата Видекс® должен быть прекращен при появлении у пациента признаков портальной гипертензии, не связанной с циррозом печени.

Периферическая нейропатия

Периферическая нейропатия обычно сопровождается двусторонним симметричным чувством онемения конечностей: покалывание и боли в стопах и, реже, в кистях. На ранних стадиях заболевания эти явления встречаются реже. Есть информация, что течение периферической нейропатии может быть отягощено при совместном приеме антиретровирусных препаратов, включая диданозин, ставудин, и гидроксикарбамида. При появлении явлений периферической нейропатии следует приостановить терапию диданозином до их устранения. После устранения указанных симптомов пациент может принимать сниженную дозу препарата.

Перераспределение/накопление жировой клетчатки (липодистрофия /липоатрофия)

У пациентов, получающих антиретровирусную терапию, отмечались случаи перераспределения/накопления жировой клетчатки (липодистрофия/липоатрофия), что проявлялось ожирением по центральному типу, увеличением количества жировой клетчатки в дорсоцервикальной зоне ("буйволиный горб"), уменьшением количества жировой клетчатки конечностей и лица, увеличение груди, "кушингоидное лицо". Механизм и долгосрочные последствия, а также причины возникновения этих явлений не известны.

Диданозин быстро разрушается в кислом содержимом желудочного сока. Раствор порошка следует принимать только в смеси с антацидами.
Всасываемость диданозина независимо от лекарственной формы в **присутствии пищи** снижается в среднем на 50%. Порошок следует принимать за 30 минут до или через 2 часа после приема пищи.
Порошок для приготовления раствора для приема внутрь для детей не содержит солей натрия.
Однако содержание натрия должно учитываться при подборе и расчете количества антацидов.
Не содержит сахарозу, поэтому ограничений для применения препарата **больным сахарным диабетом** нет.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Специальных исследований, изучающих влияние препарата Видекс® на **способность управлять транспортными средствами и** механизмами, не проводилось.

ФОРМЫ ВЫПУСКА

Порошок для приготовления раствора для приема внутрь 2 г. По 2 г в круглые стеклянные флаконы прозрачного бесцветного стекла с плотно завинчивающейся полипропиленовой крышкой, недоступной для открывания детьми. На крышку нанесены две стрелки и надписи «Close tightly» и «While pushing down turn», крышка снабжена прокладкой из фольги и целлюлозы, покрытой поливинилиденхлоридной пленкой. 1 флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре от 15 до 30 °С.

ХРАНИТЬ В НЕДОСТУПНОМ ДЛЯ ДЕТЕЙ МЕСТЕ.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не принимать по истечении срока годности.

ОТПУСК ИЗ АПТЕК

По рецепту.

ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

Бристол-Майерс Сквибб Компани, США
345, Парк-авеню, г. Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США
Bristol-Myers Squibb Company, USA
345, Park Avenue, New York, New York, USA

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ, ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)

Бристол-Майерс Сквибб Компани
Bristol-Myers Squibb Company
4601 Хайвэй 62 Ист, Маунт Вернон, Индиана 47620, США
4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620, USA

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ УПАКОВКА), ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Бристол-Майерс Сквибб С.р.Л., Италия
Bristol-Myers Squibb S.r.L., Italy
Локалита Фонтана дел Черазо, 03012 Ананьи (ФР), Италия
Localita Fontana del Ceraso, 03012 Anagni (FR), Italy

Претензии потребителей направлять по адресу Представительства:
ООО «Бристол-Майерс Сквибб», 105064, г. Москва, Земляной вал, д.9
Тел. (495)755-92-67, факс (495) 755-92-62.

Менеджер отдела
регистрации и качества
ООО «Бристол-Майерс Сквибб» Н.А. Кузнецова

