МИНЗДРАВ РОССИИ
№ N013843/01-020718
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения

Видекс® (диданозин)

порошок для приготовления раствора для приема внутрь 2 г

Бристол-Майерс Сквибб Компани, США

произведено АстраЗенека Фармасьютикалз ЛП, США

Регистрационное удостоверение П N013843/01

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «_____» 020718 20_____ г.

Старая редакция	Новая редакция
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ - Гиперчувствительность к диданозину и/или любому из вспомогательных веществ препарата, - Одновременное применение с аллопуринолом, рибавирином, - Период грудного вскармливания.	**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ** - Гиперчувствительность к диданозину и/или любому из вспомогательных веществ препарата, - Одновременное применение с аллопуринолом, рибавирином, ставудином, - Период грудного вскармливания.
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.*	**ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ** **Беременность.** В международном регистре регистрации исходов беременности у женщин получавших антиретровирусную терапию было сообщено о повышенном риске врожденных аномалий развития у новорожденных с внутриутробной экспозицией препарата Видекс®. Основываясь на опыте применения у людей препарат Видекс® может служить причиной развития врожденных аномалий развития при применении во время беременности. Частота развития врождённых аномалий выше при приеме препарата матерью в первом триместре беременности. 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.

Старая редакция	Новая редакция
	Случаи развития лактоацидоза с летальным исходом были отмечены у беременных женщин при приеме комбинации диданозина и ставудином с другими антиретровирусными препаратами. Не известно, увеличивает ли беременность риск развития лактоацидоза/тяжелой формы стеатоза с гепатомегалией, сообщаемый у небеременных лиц, получающих нуклеозидные аналоги. Применять комбинацию ставудина и препарата Видекс® у беременных противопоказано. ВИЧ-инфицированные беременные женщины, принимающие диданозин, должны тщательно наблюдаться на предмет ранней диагностики лактоацидоза/тяжелой формы стеатоза. **Период грудного вскармливания.** Во время лечения препаратом грудное вскармливание следует прекратить, чтобы предотвратить постнатальную передачу ВИЧ. Исследования показали, что при приеме внутрь диданозин и/или его метаболиты могут проникать в молоко крыс. Не известно, проникает ли диданозин в грудное молоко у людей. Ввиду потенциального риска передачи ВИЧ от матери к ребенку и потенциальной возможности развития серьезных побочных эффектов у детей, следует инструктировать кормящих матерей о необходимости прекращения грудного вскармливания при приеме диданозина.
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	**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ФОРМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ** При применении препарата Видекс® в комбинации с другими препаратами со сходной токсичностью 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

Старая редакция	Новая редакция
нейропатии или панкреатита значительно возрастает.	нейропатии или панкреатита значительно возрастает. Ввиду этого, одновременный прием таких препаратов и препарата Видекс® должен осуществляться с исключительной осторожностью.
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®.	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.	**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. Необходимо контролировать адекватность клинического ответа при совместном применении диданозина с метадоном, включая мониторинг изменений вирусной нагрузки.
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).	**Тенофовира дизопроксила фумарат.** При совместном применении наблюдается повышение концентрации диданозина в плазме, что может приводить к повышению диданозин-зависимой токсичности, включая панкреатит, симтоматическую гиперлактатемию/ лактоацидоз и периферическую нейропатию. Необходимо с осторожностью принимать диданозин совместно с тенофовира дизопроксила фумаратом, а также контролировать пациентов на предмет развития диданозин-зависимых побочных эффектов и клинической эффективности. В случае развития признаков или симптомов панкреатита, симптоматическрой гиперлактатемии или лактоацидоза следует приостановить прием диданозина. При совместном приеме диданозина в дозе 400 мг и тенофовира также наблюдалось уменьшение числа CD4+ клеток. Рекомендуется корректировать дозу препарата при совместном применении с тенофовира дизопроксила фумаратом: для взрослых с массой тела не менее 60 кг и клиренсом креатинина не менее 60 мл/мин -

Старая редакция	Новая редакция
	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.	**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	**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, 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 отсутствии подходящей альтернативы **ганцикловиру** следует с осторожностью принимать его с препаратом Видекс® в форме порошка. При этом необходимо контролировать пациентов на предмет развития диданозин-зависимых побочных эффектов. При приеме препарата Видекс® в форме порошка за 2 часа до приема ганцикловира или одновременно с ним

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.	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® в форме порошка, 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.	**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/ лактоацидоза. 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.	**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.	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	**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.	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.	Назначение препарата детям до 3 лет рекомендуется только в виде суспензии.
	Нуклеозидные аналоги, в особенности ставудин, диданозин и зидовудин, в различной степени могут влиять на митохондриальную функцию. Терапия с использованием диданозина ассоциирована с тяжелыми побочными эффектами, такими как лактоацидоз, липоатрофия, полинейропатия, в основе развития которых возможно лежит механизм митохондриальной токсичности. Совместное применение ставудина и препарата Видекс® противопоказано.
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 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.	При одновременном применении пентамидина внутривенно или препаратов, повышающих активность диданозина (гидроксикарбамид, аллопуринол), терапию препаратом Видекс® рекомендуется приостановить.
Нарушения зрения	**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.	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.	Решение об изменении терапии может быть принято на основании обследования пациента и оценки отношения польза/риск.
Заболевания печени	**Заболевания печени**

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 совместное применение этих препаратов противопоказано.
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.	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.	**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),	Отмечались случаи аутоиммунных заболеваний (например, болезнь Грейвса),

Старая редакция	Новая редакция
возникавшие при восстановлении иммунитета, однако время начала развития таких заболеваний варьировалось у разных пациентов и могло наступать через много месяцев после начала терапии.	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.	**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. Совместное применение ставудина и препарата Видекс® противопоказано.
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.	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,	**Лактоацидоз/Тяжелая форма стеатоза с гепатомегалией** Лактоацидоз/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,

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 отмечены случаи развития лактоацидоза с летальным исходом при приеме комбинации диданозина со ставудином и другими антиретровирусными препаратами. В связи с этим применять комбинацию этих препаратов у беременных противопоказано.
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.	При появлении клинически подтвержденных симптомов гепатотоксичности или лактоацидоза (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.	**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.

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.	**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. Развитие периферической нейропатии наблюдается чаще у пациентов с запущенной стадией заболевания, с периферической нейропатией в анамнезе, а также у пациентов, применявших препараты с нейротоксическим действием. Есть информация, что течение периферической нейропатии может быть отягощено при совместном приеме антиретровирусных препаратов, включая диданозин, ставудин, и гидроксикарбамида. Совместное применение ставудина и препарата Видекс® противопоказано. При появлении явлений периферической нейропатии терапию диданозином следует прекратить.
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	**Липоатрофия** Ввиду развития митохондриальной токсичности применение препарата Видекс® может быть причиной уменьшения количества подкожной жировой клетчатки, особенно в области лица, конечностей, ягодиц. Частота и тяжесть развития липоатрофии связаны с кумулятивным действием диданозина, и часто липоатрофия является необратимой даже после отмены

Старая редакция	Новая редакция
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.	препарата Видекс®. Пациенты должны часто контролироваться на предмет развития липоатрофии. В случае развития симптомов липоатрофии терапия препаратом Видекс® должна быть прекращена. <u>Масса тела и метаболические параметры</u> Во время антиретровирусной терапии могут наблюдаться увеличение массы тела и концентрации липидов и глюкозы в плазме крови. Такие изменения отчасти могут быть связаны с контролем основного заболевания и образом жизни. В некоторых случаях, например, в отношении липидов, существуют подтверждения влияния терапии, в то время как увеличения массы тела – строгих доказательств такого влияния нет. Необходимо руководствоваться рекомендациями по лечению ВИЧ-инфекции касательно контроля концентрации липидов и глюкозы в плазме крови. Нарушения липидного обмена должны контролироваться в соответствии с клиническими рекомендациями.
Диданозин быстро разрушается в кислом содержимом желудочного сока. Раствор порошка следует принимать только в смеси с антацидами.	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.	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.	Порошок для приготовления раствора для приема внутрь для детей не содержит солей натрия.
Однако содержание натрия должно учитываться при подборе и расчете количества антацидов.	Однако содержание натрия должно учитываться при подборе и расчете количества антацидов.
Не содержит сахарозу, поэтому ограничений для применения препарата **больным сахарным диабетом** нет.	Не содержит сахарозу, поэтому ограничений для применения препарата **больным сахарным диабетом** нет.

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

Общество с ограниченной ответственностью «Бристол-Майерс Сквибб» Отдел регистрации и качества ИНН 7705022542 г. Москва