МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Диданозин

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001982- 170720
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер: ЛП-001982

Торговое наименование: Диданозин

Международное непатентованное или группировочное наименование: Диданозин

Лекарственная форма: капсулы кишечнорастворимые

Состав

Одна капсула содержит:

действующее вещество: диданозин 250 мг или 400 мг;

вспомогательные вещества: карбоксиметилкрахмал натрия 10 мг/ 16 мг, карбоксиметилцеллюлоза натрия 2,5 мг/ 4 мг, натрия лаурилсульфат 1,25 мг/ 2 мг, тальк 9,33 мг/ 14,93 мг, кремния диоксид коллоидный 0,8 мг/ 1,28 мг, гипромеллоза 12,5 мг/ 20 мг;

состав оболочки пеллет: метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер [1:1] 62,93 мг/ 100,69 мг (в виде 30 % водной дисперсии 233,073 мг/ 372,913 мг), диэтилфталат 9,44 мг/ 15,1 мг;

состав оболочки капсулы: титана диоксид (Е171) 3,4997 %, вода 14-15 %, желатин до 100 %;

состав чернил: шеллак 24-27 %, этанол 23-26 % (удаляется в процессе производства), изопропанол 1-3 % (удаляется в процессе производства), бутанол 1-3 % (удаляется в процессе производства), пропиленгликоль 3-7 %, аммиак водный 1-2 %, краситель железа оксид черный (Е172) 24-28 %, калия гидроксид 0,05-0,1 %, вода 15-18 %.

Описание

Дозировка 250 мг: Твердые желатиновые капсулы. Размер капсулы - № 0. Цвет капсулы: корпус и крышечка белого цвета. На корпусе имеется надпись черными чернилами “10”; на крышечке имеется надпись черными чернилами “D”.

Содержимое капсулы – пеллеты белого или почти белого цвета.

Дозировка 400 мг: Твердые желатиновые капсулы. Размер капсулы - № 00. Цвет капсулы: корпус и крышечка белого цвета. На корпусе имеется надпись черными чернилами “09”; на крышечке имеется надпись черными чернилами “D”.

Содержимое капсулы – пеллеты 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 вируса иммунодефицита человека (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).

Активный метаболит 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, ddАТФ препятствует росту цепи и, тем самым, подавляет репликацию вируса.

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×ч/л для взрослых пациентов и детей. При применении капсул с жирной пищей значения C_{max} и AUC уменьшается на 46 % и 19 % соответственно.

- *распределение.* Кажущийся объем распределения – в среднем около 300 л для взрослых и 100 л – для детей. Связывание с белками плазмы крови – 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 ($T_{1/2}$) диданозина составляет в среднем 1,2 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 ($T_{1/2}$) увеличивается в среднем от 1,4 часа у пациентов с нормальной функцией почек до 4,1 часа у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек. В перитонеальной диализной жидкости диданозин не обнаруживается, в то время как во время гемодиализа через 3-4 часа концентрация диданозина составляет 0,6-7,4 % от 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 коррекция 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 приема первой дозы и 47 % в равновесном состоянии.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет в среднем около 0,8 часов. После первой пероральной дозы концентрация диданозина в моче составляла 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

- Повышенная чувствительность к диданозину и/или любому из вспомогательных веществ препарата.
- Одновременное применение с аллопуринолом, рибавирином.
- Одновременное применение со ставудином.

- Пациенты с массой тела < 60 кг и клиренсом креатинина < 10 мл/мин (для данной лекарственной формы: рекомендовано применение препарата в виде порошка для приготовления раствора для приема внутрь).
- Период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 3 лет и массой тела до 25 кг (для данной лекарственной формы; рекомендовано применение препарата в виде порошка для приготовления раствора для приема внутрь).

С осторожностью

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение при беременности

Адекватные и контролируемые исследования у беременных женщин не проводились. Тем не менее отмечалось, что диданозин может быть причиной нарушений развития плода при применении во время беременности. Такие нарушения развития плода отмечались чаще в случае приема диданозина матерью в первом триместре беременности по сравнению со случаями, когда беременная женщина не принимала диданозина. У беременных женщин наблюдались случаи развития лактоацидоза с летальным исходом при приеме

диданозина в комбинации с другими антиретровирусными препаратами. В связи с этим применять диданозин во время беременности следует только при наличии строгих показаний и только в тех случаях, когда потенциальная польза для матери перевешивает возможный риск для плода.

Во время лечения беременных женщин необходим дополнительный мониторинг на предмет ранней диагностики признаков развития лактоацидоза.

Исследования на крысах и кроликах не показали случаев развития тератогенных эффектов, эмбриотоксичности, фетотоксичности, исследования на крысах показали, что диданозин и/или его метаболиты могут проникать через гематоэнцефалический барьер.

Применение в период грудного вскармливания

Не известно, проникает ли диданозин в грудное молоко у людей. При исследовании на крысах диданозин и/или его метаболиты обнаруживались в молоке у крыс. Тем не менее, во время лечения препаратом грудное вскармливание следует прекратить ввиду риска постнатальной передачи ВИЧ-инфекции ребенку, а также развития серьезных побочных эффектов у ребенка.

Способ применения и дозы

Внутрь. Капсулы следует проглатывать целиком, не разжевывая, натощак, за 1,5 часа до или через 2 часа после приема пищи.

Рекомендуемая суточная доза зависит от массы тела (см. таблицу).

Масса тела	**Режим дозирования**
≥ 60кг	400 мг 1 раз в день
25-60 кг	250 мг 1 раз в день

Пациенты с нарушенной функцией почек

При нарушении функции почек рекомендуется снижение дозы и/или увеличение интервалов между дозами в зависимости от клиренса креатинина:

Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м^2)	**Дозы**
Масса тела ≥ 60 кг	
≥ 60 (обычная доза)	400 мг 1 раз в день
30-59	200 мг 1 раз в день (в этом случае следует назначать диданозин в лекарственной форме порошок для приготовления раствора для приема внутрь)
10-29	125 мг 1 раз в день[а]
< 10	125 мг 1 раз в день[а]
Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м^2)	**Дозы**
Масса тела < 60 кг	
≥ 60 (обычная доза)	250 мг 1 раз в день
30-59	125 мг 1 раз в день[а]
10-29	125 мг 1 раз в день[а]
< 10	-[б]

[а] для дозы 125 мг необходимо применение другого препарата, содержащего в качестве действующего вещества диданозин, с дозировкой 125 мг;

[б] Пациенты с массой тела < 60 кг и клиренсом креатинина < 10 мл/мин следует назначать препарат в виде порошка для приготовления раствора для приема внутрь.

Пациенты, находящиеся на перитонеальном диализе или гемодиализе, должны принимать суточную дозу препарата после диализа, следуя указаниям для пациентов с клиренсом креатинина < 10 мл/мин (см. таблицу выше). Необходимости в дополнительной дозе препарата нет.

Дети с нарушенной функцией почек. Точные рекомендации по корректировке дозы препарата у детей отсутствуют. Возможно снижение дозы и/или увеличение интервала между приемами препарата.

Для пожилых пациентов необходим тщательный подбор дозы в виду возможного снижения функции почек. Необходимо проводить контроль функции почек и соответственно корректировку дозы препарата.

Для пациентов с нарушенной функцией печени снижение дозы не требуется. Во время лечения препаратом необходимо контролировать уровень ферментов печени. При клинически значимом превышении уровня ферментов печени необходимо приостановить лечение препаратом. При быстро повышающемся уровне аминотрансфераз может потребоваться прекращение или приостановка лечения любыми нуклеозидными аналогами.

Режим дозирования при одновременном применении с тенофовиром дизопроксила фумаратом

Для пациентов, которые принимают одновременно диданозин и тенофовира дизопроксила фумарат, требуется снижение суточной дозы диданозина:

для взрослых с массой тела не менее 60 кг и клиренсом креатинина не менее 60 мл/мин - 250 мг 1 раз в день одновременно с легкой пищей (не более 400 ккал, с содержанием жира не более 20 %) или натощак; для взрослых с массой тела менее 60 кг и клиренсом креатинина менее 60 мл/мин - 200 мг 1 раз в день. В этом случае следует назначать диданозин в лекарственной форме порошок для приготовления раствора для приема внутрь. Рекомендации по применению в зависимости от приема пищи указаны в инструкции к диданозину, порошок для приготовления раствора для приема внутрь.

Побочное действие

Клинические исследования

При применении диданозина в комбинации с другими антиретровирусными препаратами наиболее часто наблюдались следующие побочные эффекты: диарея, периферические неврологические симптомы, включая нейропатию, тошнота, головная боль, боль в животе, сыпь, зуд, рвота, усталость, панкреатит (в том числе со смертельным исходом), изменения лабораторных показателей (повышение активности АСТ, повышение активности АЛТ, повышение

концентрации общего билирубина, повышение активности липазы).

У детей до 18 лет частота развития побочных эффектов в клинических исследованиях в основном не отличалась от таковой у взрослых пациентов.

Побочные эффекты препарата и частота их развития у детей и взрослых пациентов схожи. Развитие панкреатита у детей наблюдается в 3 % случаев при приеме в дозах, не превышающих рекомендованные и в 13 % - при лечении повышенными дозами препарата. Отмечались случаи развития ретробульбарного неврита, нарушения функции сетчатки.

Пострегистрационный период

Со стороны пищеварительной системы и печени: анорексия, диспепсия, тошнота, рвота, абдоминальные боли, диарея, повышенное газообразование, гепатит, печеночная недостаточность, портальная гипертензия, не связанная с циррозом печени, панкреатит (в том числе со смертельным исходом), лактоацидоз/тяжелая форма стеатоза с гепатомегалией, гипертрофия околоушной слюнной железы, сиалоаденит, сухость во рту.

Со стороны органов зрения: сухость глаз, ретробульбарный неврит, депигментация сетчатки.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: миалгия (с повышением или без повышения уровня креатинкиназы), артралгия, миопатия, рабдомиолиз (включая острую почечную недостаточность).

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

Метаболические нарушения: сахарный диабет, гипогликемия, гипергликемия.

Лабораторные показатели: гипокалиемия, гиперкалиемия, гиперурикемия, повышение активности амилазы, липазы, АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, гипербилирубинемия.

Прочие: алопеция, анафилактоидные реакции, астения, озноб/лихорадка, боль, нарушение перераспределения/накопления жировой клетчатки.

Побочные эффекты при комбинированной терапии

При одновременном применении диданозина и препарата со сходным

профилем токсичности (ставудина и/или гидроксикарбамида) такие побочные эффекты, как панкреатит, гепатотоксичность (в том числе фатальные), а также тяжелая периферическая невропатия отмечаются чаще, чем в отсутствие таких режимов лечения.

Передозировка

Симптомы: панкреатит, периферическая нейропатия, диарея, гиперурикемия, нарушение функции печени.

Лечение: симптоматическое. Специфический антидот отсутствует. Необходим контроль за основными жизненно важными функциями организма.

Диданозин не удаляется из организма перитонеальным диализом и очень мало гемодиализом. Во время проведения сеансов гемодиализа продолжительностью 3-4 часа удаляется приблизительно 20-35 % диданозина от общей концентрации диданозина, циркулирующей в крови к началу проведения гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При применении диданозина в комбинации с другими препаратами со сходной токсичностью риск развития описанных побочных эффектов значительно возрастает.

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

Метадон. При одновременном применении диданозина и метадона наблюдается уменьшение значения AUC диданозина. При необходимости одновременного применения препаратов рекомендуется использовать диданозин в капсулах. Пациенты должны тщательно обследоваться на предмет адекватности клинического ответа, включая контроль изменений в уровне РНК ВИЧ. Ввиду значительного снижения концентрации диданозина при совместном приеме метадона и диданозина в лекарственной форме порошок для приготовления раствора для приема внутрь, данная комбинация не

рекомендуется для применения.

Тенофовира дизопроксила фумарат. При совместном применении наблюдается повышение концентрации диданозина в плазме, поэтому дозу диданозина в капсулах 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 одновременно с легкой пищей (не более 400 ккал или с содержанием жира не более 20 %) или натощак;
- для взрослых с массой тела менее 60 кг и клиренсом креатинина менее 60 мл/мин - 200 мг 1 раз в день. В этом случае следует назначать диданозин в лекарственной форме порошок для приготовления раствора для приема внутрь.

Повышенная концентрация диданозина при совместном приеме с тенофовира дизопроксила фумаратом может стать причиной развития или усилить диданозин- зависимые побочные эффекты, включая панкреатит, симптоматическую гиперлактатемию/лактоацидоз и периферическую нейропатию. Ввиду этого совместный прием диданозина и тенофовира дизопроксила фумарата должен осуществляться с осторожностью, и пациенты должны контролироваться на предмет клинического ответа и развития диданозин-зависимых побочных эффектов. Прием диданозина должен быть приостановлен в случае развития у пациента симптомов панкреатита, симптоматической гиперлактатемии или лактоацидоза. Также у пациентов, принимавших диданозин в дозе 400 мг в день и тенофовира дизопроксила фумарат, наблюдалось снижение числа CD4 лимфоцитов.

При отсутствии подходящей альтернативы *ганцикловиру* рекомендуется применять его с осторожностью при одновременном назначении с диданозином в капсулах. Необходимо контролировать появление токсических эффектов, связанных с диданозином, ввиду повышения его концентрации при совместном применении с ганцикловиром.

Рибавирин может увеличивать внутриклеточное содержание трифосфата 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 панкреотоксическим действием

При совместном применении с диданозином следует соблюдать особую осторожность ввиду повышения риска развития панкреатита. Если применение таких препаратов необходимо, применение диданозина следует приостановить.

Нелфинавир. Не наблюдалось клинически значимых изменений фармакокинетических параметров нелфинавира при приеме через I час после приема диданозина в капсулах.

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 измерения вирусной активности (например, методами определения полимеразной цепной реакции РНК ВИЧ) и клиническим прогрессированием заболевания.

Детям до 3 лет и массой тела до 25 кг следует применять диданозин в лекарственной форме порошок для приготовления раствора для приема внутрь.

Нуклеозидные аналоги (в том числе диданозин, ставудин. зидовудин) могут в различной степени влиять на митохондриальную функцию клеток. Терапия с применением диданозина ассоциирована с тяжелыми побочными эффектами, включая лактоацидоз, липоатрофию, полинейропатию, в основе которых лежит развитие митохондриальной токсичности.

Ввиду потенциального риска развития тяжелых и/или жизнеугрожающих

побочных эффектов, особенно лактоацидоза, нарушенной функции печени, панкреатита и периферической нейропатии, противопоказано совместное применение диданозина и ставудина.

При одновременном применении диданозина *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 диданозином рекомендуется приостановить.

Нарушения зрения

Случаи нарушения функции сетчатки и развития ретробульбарного неврита были отмечены при применении диданозина. 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

Эффективность и безопасность диданозина у пациентов с нарушениями функции 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 ферментов печени выше клинически значимого уровня терапия диданозином должна быть приостановлена или отменена.

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.

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.

Липоатрофия

Ввиду развития митохондриальной токсичности применение диданозина. может быть причиной уменьшения количества подкожной жировой клетчатки, особенно в области лица, конечностей, ягодиц. Масштаб и тяжесть развития липоатрофии связаны с кумулятивным действием диданозина, и часто липоатрофия является необратимой даже после отмены диданозина. Пациенты должны часто контролироваться на предмет развития липоатрофии. В случае развития симптомов липоатрофии терапия диданозином должна быть прекращена.

Вес тела и метаболические параметры

Во время антиретровирусной терапии могут наблюдаться увеличение массы тела и концентрации липидов и глюкозы в плазме крови, в некоторых случаях, например, в отношении липидов, это является показателем эффективности терапии, касательно увеличения массы тела - нет доказательств такой зависимости. 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.

Панкреатит

Панкреатит является тяжелым токсическим эффектом применения препарата. Панкреатит различной степени тяжести, нередко с летальным исходом, может развиться у пациента на разных этапах лечения и не зависит от того, применяется ли препарат в виде монотерапии и в комбинации с другими препаратами, или от степени иммуносупрессии. Панкреатит является дозозависимым осложнением. Пациенты, принимающие диданозин 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 корректировки дозы препарата, а также у пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией.

У пациентов с факторами риска развития панкреатита диданозин 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.

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, 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 лактоацидоза с летальным исходом возрастает при приеме диданозина в комбинации со ставудином или другими антиретровирусными препаратами. Особую осторожность следует соблюдать также при применении диданозина у пациентов с нарушениями функции печени в анамнезе, однако случаи развития лактоацидоза и стеатоза отмечались у пациентов без каких-либо известных факторов риска.

При появлении клинически подтвержденных симптомов симптоматической гиперлактатемии, гепатотоксичности или лактоацидоза (которые могут включать гепатомегалию и стеатоз даже при отсутствии явных признаков увеличения активности «печеночных» трансаминаз) с изменением или без изменения лабораторных показателей, лечение препаратом следует приостановить. При значительном превышении активности ферментов печени 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, не связанная 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 диданозина 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. Эти явления встречаются чаще на поздних стадиях заболевания, у пациентов с нейропатией в анамнезе или с предшествующей нейротоксической терапией, включая ставудин. При появлении явлений периферической нейропатии следует прекратить терапию диданозином.

Диданозин быстро разрушается в кислом содержимом желудочного сока. В капсулах диданозин содержится в виде гранул, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, вследствие чего всасываемость диданозина в кишечнике повышается.

Всасываемость диданозина независимо от лекарственной формы в присутствии пищи снижается в среднем на 50 %.

При назначении препарата пациентам, находящимся на диете с ограничением потребления соли, следует учитывать, что в 100 г содержимого капсул содержится не менее 0,424 мг натрия.

Не содержит сахарозу, поэтому ограничений для применения препарата пациентам с сахарным диабетом нет.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Специальных исследований, изучающих влияние диданозина на способность управлять транспортными средствами и механизмами, не проводилось.

Форма выпуска

Капсулы кишечнорастворимые 250 мг, 400 мг. По 30 капсул в полиэтиленовых флаконах белого цвета, укупоренных навинчивающейся полипропиленовой крышкой с защитой от вскрытия детьми, заполненных ватой и запаянных алюминиевой фольгой. Каждый флакон содержит пакетик с силикагелем. По 1 флакону по 30 капсул вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

По 500 капсул в полиэтиленовых флаконах белого цвета, укупоренных навинчивающейся полипропиленовой крышкой с защитой от детей, заполненных ватой и запаянных алюминиевой фольгой. Каждый флакон содержит пакетик с силикагелем. Каждый флакон снабжен инструкцией по применению.

По 5 или 10 капсул в блистер из Al/Al фольги. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Ауробиндо Фарма Лимитед

Индия, штат Телангана, округ Медчал-Малкаджгири, Бачупалли Мандал, Бачупалли, участки №313 и 314, Подразделение 3

Владелец регистрационного удостоверения/ Организация, принимающая претензии от потребителей

Владелец регистрационного удостоверения

Ауробиндо Фарма Лимитед

Участок №2, Майтривахар, Амирпет, Хайдерабад – 500038, Телангана, Индия

Претензии потребителей направлять по адресу:

Представительство компании «Ауробиндо Фарма Лтд.»

125438, г. Москва, ул. Михалковская, д. 63б, стр.1

Тел/факс: 8 (495) 601-93-06

Представитель компании Хоссан Ш. М.