

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЛП - 004553 - 231117

ДИДАНОЗИН-НАТИВ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Диданозин-натив

Международное непатентованное наименование: диданозин

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для приема внутрь

Состав на 1 флакон:

| Наименование компонента | Количество, г |
|-------------------------|---------------|
|-------------------------|---------------|

Действующее вещество:

| | |
|-----------|-----|
| Диданозин | 2,0 |
|-----------|-----|

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, ингибирующий обратную транскриптазу ВИЧ. Доказано, что диданозин подавляет репликацию ВИЧ как в культивируемых клетках человека, так и в клеточных линиях *in vitro*.

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

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь диданозин быстро всасывается. Максимальная концентрация препарата в плазме крови (C_{\max}) дозозависима и при приеме в виде капсул дозировкой до 400 мг достигается через 30 - 90 минут. Биодоступность диданозина составляет около 42%.

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

Препарат следует принимать по крайней мере за 30 минут до или через 2 часа после приема пищи. Прием препарата ранее, чем через 2 часа после приема пищи приводит к уменьшению значений C_{\max} и AUC примерно на 55%. При приеме препарата во время еды биодоступность диданозина снижается примерно на 50%.

Распределение

Кажущийся объем распределения диданозина в среднем составляет около 300 л для взрослых и 100 л для детей. Связывание с белками плазмы – не более 5%.

Метаболизм

Метаболизм диданозина в организме человека не изучен. Однако, согласно данным исследований на животных, предполагается, что метаболизм диданозина в организме человека происходит по пути метаболизма эндогенных пуринов.

Выведение

После перорального применения период полувыведения ($T_{1/2}$) диданозина составляет в среднем 1,6 часа, в моче обнаруживается приблизительно 20% принятой дозы. Клиренс диданозина составляет примерно 175 л/ч у взрослых и 90 л/ч у 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 у отдельных групп пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек

После перорального применения период полувыведения диданозина 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 за 3-4 часа процедуры выводится 0,6-7,4% введенной дозы диданозина.

Абсолютная биодоступность диданозина не различается у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек и у пациентов с нормальной функцией почек, однако

клиренс диданозина снижается пропорционально клиренсу креатинина.

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени средние значения C_{\max} и AUC были несколько выше, чем у пациентов с нормальной функцией печени (на 13% и 19% соответственно). Однако коррекция дозы диданозина для данной категории пациентов не требуется, поскольку разброс индивидуальных показателей у пациентов с нарушениями функции печени одинаков.

Дети и подростки

У детей в возрасте от 1 года до 17 лет абсорбция диданозина изменялась в широком диапазоне. Значения C_{\max} и AUC возрастали пропорционально дозе. Абсолютная биодоступность диданозина при пероральном применении препарата составляла приблизительно 36% после приема первой дозы и 47% - в равновесном состоянии.

$T_{1/2}$ диданозина составляет в среднем около 0,8 часа. Концентрация диданозина в моче составила 18% введенной дозы после перорального применения первой дозы диданозина и 21% - в равновесном состоянии. Почечный клиренс составляет около 243 мл/м²/мин, что соответствует 46% от общего клиренса препарата из организма. Как и у взрослых пациентов, у детей наблюдалась активная канальцевая секреция диданозина. При пероральном применении препарата в течение 26 дней кумуляции диданозина у детей не наблюдалось.

Показания к применению

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

Противопоказания

- Гиперчувствительность к диданозину.
- Одновременное применение с аллопуринолом, рибавирином.
- Период грудного вскармливания.

С осторожностью

Препарат *Диданозин-натив* следует применять с осторожностью у пациентов с повышенным риском развития панкреатита, с панкреатитом в анамнезе, у пациентов с факторами риска развития лактоацидоза (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 пациентов пожилого и старшего возраста, при лечении пациентов с нарушениями функции почек (необходима коррекция дозы

препарата), у пациентов с заболеваниями органа зрения (ввиду опасности развития неврита и изменений сетчатки). С особой осторожностью следует применять препарат у пациентов с нарушениями функции печени ввиду риска развития тяжелой гепатомегалии со стеатозом.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Адекватные и контролируемые клинические исследования диданозина у беременных женщин не проводились. Применять препарат *Диданозин-натив* во время беременности следует только при наличии строгих показаний и только в тех случаях, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Во время лечения препаратом *Диданозин-натив* следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

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

Взрослые

Рекомендуемая суточная доза препарата зависит от массы тела пациента (см. таблицу 1). Препарат принимают 1 или 2 раза в день. При двухразовом применении препарата интервал между приемами должен составлять 12 часов.

Таблица 1

Дозирование препарата в зависимости от массы тела

| 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 |

Дети

Для детей расчет дозы препарата производится по площади поверхности тела.

- *Новорожденные и дети до 8 месяцев:* суточная доза - 100 мг/м² два раза в день с интервалом 12 часов.
- *Дети старше 8 месяцев:* суточная доза - 120 мг/м² два раза в день с интервалом 12 часов.

Приготовление раствора препарата в смеси с антацидами

Перед первым применением препарата врач приготавливает раствор препарата, обучает пациента (или родителей пациента) приготовлению раствора, а также определяет точную дозу для приема конкретным пациентом в зависимости от типа антацида, веса пациента и др. Для дозирования готового раствора препарата возможно использование шприца

соответствующего объема.

Указания по приготовлению раствора препарата в смеси с антацидами

В таблице 2 антацидные препараты разделены на три группы (А, В и С) в зависимости от содержания в них действующих веществ. В левой колонке таблицы указано содержание магния гидроксида в мг на 5 мл антацидного препарата, в средней - количество алюминия гидроксида, которое должно содержаться в препарате, в правой колонке обозначена группа, к которой относится антацидный препарат.

Таблица 2

Антацидные препараты

| Содержание магния гидроксида, мг/5 мл* | Содержание алюминия гидроксида, мг/5 мл** | Группа, к которой относится антацидный препарат |
|--|---|---|
| 400 | 400 до 900 | А |
| 350 | 425 до 900 | А |
| 300 | 450 до 900 | А |
| 250 | 200 до 450 | В |
| 200 | 213 до 450 | В |
| 150 | 225 до 450 | В |
| 125 | 100 до 225 | С |
| 100 | 107 до 225 | С |
| 75 | 113 до 225 | С |

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

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

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

Примеры

1. Если антацидный препарат содержит 325 мг магния гидроксида и достаточное количество алюминия гидроксида, 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 не менее 438 мг.

2. Если антацидный 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 не менее 219 мг.

3. Если антацидный препарат содержит 85 мг магния гидроксида и достаточное количество алюминия гидроксида, препарат относится к группе С. 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 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 не менее 110 мг.

Приготовление раствора с препаратами группы А

Добавить во флакон 100 мл воды до отметки 100 мл, расположенной 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 во флакон 100 мл суспензии антацида до отметки 100 мл, расположенной 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 отметки 100 мл, расположенной 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 добавить к ней еще 200 мл суспензии

антацида. Концентрация диданозина в полученной суспензии - 5 мг/мл. Следует обратить внимание, что полученной в результате суспензии хватит на половину дней меньше, чем при использовании антацидов группы А и В.

Приготовленную смесь следует хранить в плотно закрытой бутылке в холодильнике (при температуре от 2 до 8°C) в течение не более чем 30 дней.

Перед применением взбалтывать.

Неиспользованный препарат после 30 дней хранения выбрасывают.

Применение у особых групп пациентов

Взрослые пациенты с нарушениями функции почек

Рекомендуется снижение дозы и/или увеличение интервалов между дозами в связи с замедлением скорости выведения диданозина (таблица 3).

Таблица 3

Режим дозирования препарата у пациентов с нарушениями функции почек

| Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м ²) | Режим дозирования |
|--|---|
| <i>Масса тела ≥ 60 кг</i> | |
| ≥ 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 |
| <i>Масса тела < 60 кг</i> | |
| ≥ 60 (обычная доза) | 250 мг 1 раз в день или 125 мг 2 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 |

Пациенты, находящиеся на перитонеальном диализе или гемодиализе, должны принимать суточную дозу препарата после диализа, следуя рекомендациям для пациентов, клиренс креатинина у которых составляет менее 10 мл/мин. Необходимость в дополнительной дозе препарата после сеанса гемодиализа отсутствует.

Дети с нарушениями функции почек

Выведение диданозина из организма осуществляется в основном с мочой, поэтому его клиренс может меняться у детей с нарушениями функции 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 нарушениями функции почек.

Пациенты пожилого и старшего возраста

Для пациентов пожилого и старшего возраста рекомендован обычный режим дозирования препарата, как для взрослых пациентов. Однако, в виду возможного нарушения у пожилых пациентов функции почек, необходимо проводить контроль их функции и, соответственно, корректировать дозу препарата согласно рекомендациям для взрослых пациентов с нарушениями функции почек.

Пациенты с нарушениями функции печени

Для пациентов с нарушениями функции печени снижение дозы препарата не требуется. Во время лечения препаратом необходимо контролировать активность ферментов печени. При клинически значимом повышении активности ферментов печени необходимо приостановить лечение препаратом. При быстро повышающейся активности аминотрансфераз может потребоваться прекращение или приостановка терапии нуклеозидными аналогами.

Режим дозирования диданозина при одновременном применении с тенофовиром

Для пациентов, которые одновременно применяют диданозин и тенофовир, требуется снижение суточной дозы диданозина:

- для взрослых с массой тела не менее 60 кг и клиренсом креатинина не менее 60 мл/мин доза диданозина составляет 250 мг 1 раз в день натощак вместе с тенофовиром (альтернативно, если тенофовир принимается вместе с пищей, то препарат *Диданозин-натив* – 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 доза диданозина составляет 200 мг 1 раз в день натощак вместе с тенофовиром (альтернативно, если тенофовир принимается вместе с пищей, то препарат *Диданозин-натив* – натощак, за 30 мин до или через 2 ч после приема пищи).

Побочное действие

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диспепсия, тошнота, рвота, абдоминальные боли, диарея и повышенное газообразование, панкреатит, сухость во рту, гипертрофия околоушной слюнной железы, сиалоаденит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатит, печеночная недостаточность, портальная гипертензия (не связанная с циррозом печени), симптоматическая гиперлактатемия (лактоацидоз), тяжелая форма стеатоза с

гепатомегалией.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: анорексия, перераспределение / накопление жировой клетчатки (липодистрофия/липоатрофия), включая ожирение по центральному типу, увеличение количества жировой клетчатки в дорсоцервикальной зоне («буйволиный горб»), уменьшение количества жировой клетчатки конечностей и лица, увеличение груди, «кушингоидное лицо», сахарный диабет.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: анемия, гранулоцитопения, лейкопения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактоидные/аллергические реакции.

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

Нарушения со стороны органа зрения: сухость глаз, неврит зрительного нерва, депигментация сетчатки.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: миалгия (с повышением или без повышения активности креатинкиназы), артралгия, миопатия, рабдомиолиз.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: кожная сыпь, зуд, алопеция.

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

Общие расстройства и нарушения в месте введения: астения, усталость, озноб/лихорадка.

Побочное действие при комбинированной терапии

При одновременном применении диданозина и препаратов со сходным профилем токсичности (ставудина и/или гидроксикарбамида) такие нежелательные явления, как панкреатит, гепатотоксичность (в том числе фатальные), а также тяжелая периферическая нейропатия отмечаются чаще, чем в отсутствие такой комбинированной терапии.

Побочное действие у детей

Побочные эффекты диданозина у детей и взрослых пациентов схожи. Развитие панкреатита у детей наблюдалось в 3% случаев при применении диданозина в дозах, не превышающих рекомендованные, и в 13% - при лечении их 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 применении диданозина в дозах, значительно превышающих рекомендованные (в 10 раз), наблюдались следующие нежелательные 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 удаляется гемодиализом. Во время проведения сеансов гемодиализа продолжительностью 3-4 часа удаляется приблизительно 25-30% от общей концентрации диданозина, циркулирующего в крови на момент начала проведения гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При применении диданозина в комбинации с другими лекарственными средствами, обладающими сходной токсичностью (например, со ставудином) риск развития побочных эффектов значительно возрастает.

При одновременном применении диданозина с лекарственными препаратами, оказывающими токсическое действие на периферическую нервную систему или поджелудочную железу, а также у пациентов с периферической нейропатией в анамнезе, риск развития периферической нейропатии или панкреатита значительно возрастет.

Аллопуринол. Риск развития панкреатита, вызванного совместным применением диданозина и аллопуринола, возрастает пропорционально увеличению дозы диданозина. В связи с этим противопоказано совместное применение аллопуринола и диданозина.

Метадон. При применении диданозина у пациентов с опиоидной зависимостью на фоне длительного лечения метадоном наблюдается уменьшение значения площади под кривой «концентрация – время» (AUC) диданозина на 57%. При одновременном применении с метадоном дозу диданозина следует повышать.

Тенофовир. При совместном применении диданозина и тенофовира наблюдается повышение концентрации диданозина в плазме крови, поэтому дозу препарата необходимо корректировать (см. раздел «Способ применения и дозы. Режим дозирования диданозина при одновременном применении с тенофовиром»).

Делавирдин или индинавир. Делавирдин или индинавир следует принимать за 1 час до приема диданозина. При одновременном применении с диданозином значение AUC делавирдина или индинавира значительно возрастает.

Нелфинавир. Нелфинавир следует принимать через 1 час после приема диданозина. Не наблюдалось клинически значимых изменений фармакокинетических параметров нелфинавира при приеме совместно с легкой пищей через 1 час после диданозина в

форме порошка.

Множественное применение диданозина одновременно с препаратами *дапсон*, *невирапин*, *рифабутин*, *фоскарнет*, *ритонавир*, *ставудин* и *зидовудин*, а также однократное применение диданозина одновременно с препаратами *лоперамид*, *метоклопрамид*, *ранитидин*, *сульфаметоксазол*, *триметоприм* не приводит к возникновению каких-либо лекарственных взаимодействий.

Кетоконазол или *итраконазол*, на абсорбцию которых при пероральном применении влияет кислотность желудочного сока, следует принимать за 2 часа до приема диданозина.

Ганцикловир. При применении диданозина за 2 часа до *ганцикловира* или одновременно с ним показатель AUC диданозина в стационарном состоянии увеличивается в среднем до 111%. Незначительное уменьшение AUC в стационарном состоянии (на 21%) ганцикловира отмечалось в тех случаях, когда пациенты принимали диданозин за 2 часа до приема ганцикловира. Изменений почечного клиренса ни для одного из этих двух препаратов не наблюдалось. Отсутствует какая-либо информация, подтверждающая усиление диданозином миелосупрессивных эффектов ганцикловира.

Концентрации в плазме крови *антибиотиков тетрациклинового ряда* и некоторых *антибиотиков фторхинолонового ряда* (например, ципрофлоксацина) снижаются в присутствии антацидов вследствие образования хелатных комплексов. В связи с этим препарат диданозин, растворенный в суспензии антацидов, следует принимать по крайней мере за 6 часов до или через 2 часа после приема указанных препаратов.

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

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

Менее 5% диданозина находится в связанном состоянии с белками плазмы крови, что свидетельствует о достаточно малой вероятности возникновения лекарственных

взаимодействий с участием механизма вытеснения из мест связывания.

Особые указания

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

Назначение диданозина детям до 3-х лет рекомендуется только в виде суспензии.

При одновременном применении диданозина с лекарственными препаратами, обладающими 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 **Диданозин-натив** 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 чаще в случае обнаружения каких-либо изменений зрения.

Решение об изменении терапии может быть принято на основании обследования пациента и оценки соотношения польза/риск от применения препарата.

Заболевания печени

Гепатотоксичность и печеночная недостаточность со смертельным исходом были отмечены 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 гидроксикарбамида, диданозина и ставудина, в связи с чем следует избегать совместного применения этих препаратов.

Эффективность и безопасность диданозина у пациентов с серьезными 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 «печеночных» ферментов выше клинически значимого уровня терапия диданозином должна быть приостановлена или отменена.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с выраженным иммунодефицитом во время комбинированной антиретровирусной терапии могут возникать признаки воспалительной реакции на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции. Данный синдром наблюдается 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, развивающимся при применении диданозина. Панкреатит различной степени тяжести, нередко с летальным исходом, может развиваться у пациентов на разных этапах лечения и не зависит от того, применяется ли диданозин в виде монотерапии или же в комбинации с другими препаратами, а также вне зависимости от степени иммуносупрессии. Панкреатит является дозозависимым осложнением. Пациенты, принимающие диданозин в комбинации со ставудином или гидроксикарбамидом, подвержены более высокому риску развития данного побочного эффекта. Риск развития панкреатита возрастает у пожилых пациентов, у пациентов с панкреатитом в анамнезе, у пациентов с нарушениями функции почек при отсутствии соответствующей коррекции 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 диданозином следует приостановить, а при подтверждении диагноза - прекратить. При клинически значимом превышении уровня содержания биохимических маркеров, даже при отсутствии симптомов панкреатита, лечение диданозином 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 как в ходе монотерапии данными лекарственными средствами, так и в комбинации с другими антиретровирусными препаратами, включая диданозин. Чаще всего развитие данного нежелательного явления наблюдается у женщин. Ожирение и длительный прием нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы могут служить факторами риска возникновения данного побочного эффекта. У беременных женщин при приеме диданозина в комбинации со ставудином или другими антиретровирусными препаратами риск развития лактоацидоза с летальным исходом возрастает, поэтому применение комбинации этих препаратов у беременных возможно лишь с крайней осторожностью.

При появлении клинически подтвержденных симптомов гепатотоксичности или лактоацидоза (которые могут включать гепатомегалию и стеатоз даже при отсутствии явных признаков увеличения активности «печеночных» трансаминаз), лечение диданозином 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 диданозином следует прекратить.

Портальная гипертензия, не связанная с циррозом печени

Отмечаются случаи развития портальной гипертензии, не связанной с циррозом печени, в том числе и случаи, приводящие к необходимости трансплантации печени, а также к смертельным исходам. Несвязанная с циррозом печени портальная гипертензия, вызванная приемом диданозина, наблюдалась у пациентов с неподтвержденным вирусным гепатитом. Первые признаки и симптомы портальной гипертензии проявляются в период от нескольких месяцев до нескольких лет после начала терапии диданозином. Общие признаки развития портальной гипертензии включают повышение активности ферментов печени, варикозное расширение вен пищевода, кровавую рвоту, асцит и спленомегалию.

Пациенты, принимающие диданозин, во время плановых визитов к врачу должны регулярно обследоваться на наличие ранних признаков портальной гипертензии (например, тромбоцитопении и спленомегалии). Таким пациентам должны быть назначены соответствующие лабораторные исследования, включающие исследование активности ферментов печени, концентраций билирубина, альбумина в сыворотке, развернутый анализ крови, международное нормализованное отношение (МНО) и ультрасонография.

При появлении у пациента признаков портальной гипертензии, не связанной с циррозом печени, применение диданозина должно быть прекращено.

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. Существуют данные о том, что течение периферической нейропатии может быть отягощено при совместном применении антиретровирусных препаратов, включая диданозин, ставудин и гидроксикарбамид. При возникновении симптомов периферической нейропатии терапию диданозином следует приостановить до их устранения. После устранения указанных симптомов пациент снова может принимать сниженную дозу диданозина.

Перераспределение/накопление жировой клетчатки (липодистрофия/липоатрофия)

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

Диданозин быстро разрушается в кислом содержимом желудочного сока. Раствор порошка следует принимать только в смеси с антацидами.

Абсорбция 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 не содержит солей натрия, однако содержание натрия должно учитываться при подборе и расчете количества антацидов.

Порошок для приготовления раствора для приема внутрь не содержит сахарозу, поэтому ограничения для применения препарата больным сахарным диабетом отсутствуют.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Отсутствует информация о способности диданозина влиять на способность управлять транспортными средствами и механизмами. В случае развития таких нежелательных реакций, как головная боль, парестезии, боль в кистях и стопах и др. необходимо воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами, а также от занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими

повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для приема внутрь.

По 2 г во флаконы из бесцветного стекла с навинчивающейся крышкой вместимостью 250 мл. На флакон наклеивают этикетку.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности

2 года. Не использовать позже срока, указанного на упаковке.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения: ООО «Натива», Россия

Юридический адрес: 143402, Россия, Московская область, г. Красногорск,
ул. Октябрьская, д. 13.

Тел.: (495) 644-00-59

Факс: (495) 502-16-43

e-mail: info@nativa.pro

www.nativa.pro

Производитель/организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «Натива», Россия

Юридический адрес: 143402, Россия, Московская область, г. Красногорск,
ул. Октябрьская, д. 13.

Тел: (495) 644-00-59

Факс: (495) 502-16-43

e-mail: info@nativa.pro

www.nativa.pro

Адрес производственной площадки:

Московская область, Красногорский район, с. Петрово-Дальнее

Генеральный директор

ООО «Натива»



А.А. Малин