

ИНСТРУКЦИЯ

СОГЛАСОВАНО

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Диданозин

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Диданозин

Международное непатентованное название: 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 таблеток: 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 (E171) 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 (E172) 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 – pellets 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 – pellets 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 (ddATФ).

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

Фармакокинетика.

- *всасывание.* 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/м²/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 другому компоненту препарата, период грудного вскармливания, детский возраст до 6 лет.

С осторожностью

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов в повышенном 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 особой 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

Адекватные и хорошо контролируемые исследования применения препарата при беременности не проводились, поэтому неизвестно, оказывает ли диданозин вредное воздействие на плод и на репродуктивную функцию. Сообщалось о случаях возникновения молочнокислого ацидоза у беременных женщин, принимавших диданозин в комбинации со ставудином. Поэтому применение диданозина во время беременности возможно только при наличии строгих показаний и только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

На время лечения препаратом грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы

Внутрь. Капсулу следует проглатывать целиком, **не разжевывая**, натощак, за 2 часа до или через 2 часа после приема пищи, запивая большим количеством воды.

Капсулу не следует открывать, так как это может уменьшить всасывание диданозина.

Принимают по 1 капсуле 1 раз в сутки или 2 раза в сутки.

Взрослые и дети с массой тела от 25 кг: рекомендуемая суточная доза зависит от массы тела:

- при массе тела ≥ 60 кг – 400 мг/сут;
- при массе тела от 25 до 60 кг – 250 мг/сут.

Пациентам с нарушенной функцией почек при клиренсе креатинина ≥ 60 мл/мин рекомендуемая суточная доза для пациентов с массой тела ≥ 60 кг – 400 мг, для пациентов с массой тела от 25 до 60 кг – 250 мг.

Пациентам с клиренсом креатинина менее 60 мл/мин следует применять препарат в соответствующей лекарственной форме и дозировке. Пациенты, находящиеся на диализе, должны принимать суточную дозу препарата после диализа. Необходимости в дополнительной дозе диданозина после диализа нет.

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

Для пожилых пациентов необходим тщательный подбор дозы из-за возможного снижения функции почек. Необходимо проводить контроль функции почек и соответственно коррекцию дозы препарата.

Нейропатия. При появлении признаков периферической нейропатии следует приостановить терапию диданозином до их исчезновения. В дальнейшем пациент может принимать пониженную дозу препарата.

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

Побочные действия

Со стороны пищеварительной системы: анорексия, диспепсия, гепатит, панкреатит, тошнота, рвота, сухость во рту, боль в животе, печеночная недостаточность, портальная гипертензия, не связанная с циррозом печени, молочнокислый ацидоз, тяжелая форма стеатоза с гепатомегалией, снижение аппетита, диспепсия, метеоризм, диарея, гипертрофия околоушной слюнной железы, сиалоаденит, липодистрофия, липоатрофия.

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

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

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

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

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

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

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 (например, со ставудином) риск развития описанных побочных эффектов значительно возрастает.

Аллопуринол не рекомендуется применять одновременно с диданозином. Риск развития панкреатита возрастает пропорционально увеличению концентрации препарата.

Метадон. При применении диданозина у пациентов с опиодной зависимостью на фоне длительного лечения метадоном наблюдается уменьшение значения AUC диданозина на 57 %. При одновременном применении препаратов дозу диданозина следует повышать.

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

Делавирдин или индинавир следует принимать за 1 час до приема таблеток или порошка диданозина. В присутствии диданозина значение AUC делавирдина или индинавира значительно возрастает. Лекарственного взаимодействия между индинавиром и диданозином в капсулах не выявлено. В специальных исследованиях многократного применения дозы препарата одновременно с препаратами далсон, невирапин, рифабутин, фоскарнет, ритонавир, ставудин и зидовудин и однократного применения дозы

препарата одновременно с препаратами лоперамид, метоклопрамид, ранитидин, сульфаметоксазол, триметоприм лекарственных взаимодействий не выявлено.

Кетоконазол или итраконазол, на всасываемость которых при приеме внутрь влияет кислотность желудочного сока, следует принимать за 2 часа до приема таблеток или порошка диданозина. Капсулы диданозина не содержат антацидов, поэтому риск взаимодействия этих препаратов отсутствует.

При приеме диданозина (порошок) за 2 часа до приема *ганцикловира* или одновременно с ним показатель AUC в равновесном состоянии диданозина увеличивается в среднем до 111 %. Незначительное уменьшение AUC в равновесном состоянии (21%) ганцикловира отмечалось в тех случаях, когда пациенты принимали диданозин 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 диданозина или эффективности применения ганцикловира. Нет данных, подтверждающих усиление диданозином миелосупрессивных эффектов ганцикловира.

Рибавирин может увеличивать содержание 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 системной гиперлактатемии/молочнокислого ацидоза. Совместного применения диданозина и рибавирина следует избегать, если потенциальная польза применения не перевешивает риск возникновения побочных эффектов.

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

Особые указания

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

При одновременном применении препарата 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.

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

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 может наблюдаться 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*.

Панкреатит является тяжелым токсическим эффектом применения препарата. Панкреатит различной степени тяжести, нередко с летальным исходом, может развиваться у пациентов на разных этапах лечения и не зависеть от того, применяется ли препарат в виде монотерапии или 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 коррекции дозы препарата, а также у пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией.

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

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

При появлении клинически подтвержденных симптомов гепатоксичности или молочнокислого ацидоза (которые могут включать гепатомегалию и стеатоз даже при отсутствии явных признаков увеличения активности «печеночных» трансаминаз), лечение препаратом следует приостановить. При значительном повышении 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.

В постмаркетинговых исследованиях были отмечены случаи *портальной гипертензии, не связанной с циррозом печени*, включая случаи, приводящие к трансплантации печени, а также к смертельным исходам. Не связанная с циррозом печени портальная гипертензия, вызванная приемом диданозина, была подтверждена у пациентов с неподтвержденным вирусным гепатитом. 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, концентрации билирубина, альбумина в плазме крови, развернутый анализ крови, международное нормализованное отношение (МНО) и ультрасонография, должны быть назначены таким пациентам.

Прием препарата должен быть прекращен при появлении у пациентов признаков портальной гипертензии, не связанной с циррозом печени.

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 гидроксикарбамид. При появлении признаков периферической нейропатии следует приостановить терапию диданозином до их исчезновения. После исчезновения указанных симптомов пациент может принимать пониженную дозу препарата.

Диданозин быстро разрушается в кислом содержимом желудка. Диданозин в виде гранул находится в капсулах, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, вследствие чего всасываемость диданозина в кишечнике повышается.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

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 использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

Ауробиндо Фарма Лтд.

Юр. адрес: Плот № 2, Майтривихар, Амирпет, Хайдарабад – 500 038, А.П.,
Индия

Адрес производства: Юнит III, Сюрвей № 313, Бачупали Вилладж,
Кватхубулапур Мандал, Ранга Редди Дистрикт, 500 090, Андхра-Прадеш,
Индия

Организация, принимающая претензии

Представительство компании «Ауробиндо Фарма Лтд.»

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

Тел/факс: 8 (495) 601-93-06

Директор по регистрации

ООО «ФармаРег» (по доверенности)



Чорич А.В.