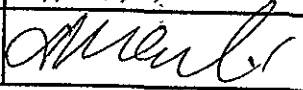


ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Приложение към разрешение за употреба	
№/Дата на КЛП	11-0695/24.09.07 Подпис:
4/07.08.07	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Videx EC 200 mg стомашно-устойчиви твърди капсули.

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда стомашно-устойчива капсула съдържа 200 mg диданозин (*didanosine*).

За пълния списък на помощните вещества виж т. 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчиви капсули, твърди

Стомашно-устойчивите капсули са матово бели с червен надпис "6672" върху едната половина и "BMS 200 mg" върху другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Videx е показан за лечение на инфектирани с HIV-1 пациенти, в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

За перорално приложение.

Тъй като абсорбцията на *didanosine* намалява в присъствието на храна, стомашно-устойчивите капсули Videx EC, трябва да се приемат на празен стомах (най-малко 2 часа преди или 2 часа след хранене) (виж т. 5.2).

Дозировка

Videx EC стомашно-устойчиви капсули може да се приема веднъж (QD) или два пъти (BID) дневно (виж т. 5.1).

Възрастни: Препоръчаната дневна доза зависи от теглото на пациента:

- за пациенти ≥ 60 kg: 400 mg дневно
- за пациенти < 60 kg: 250 mg дневно

На таблицата по-долу са представени схемите на приложение за всички концентрации на стомашно-устойчивите капсули:



Тегло на пациента	Обща дневна доза	Съответстващ режим
≥ 60 kg	400 mg	1 капсула от 400 mg (веднъж дневно) или 1 капсула от 200 mg (два пъти дневно)
< 60 kg	250 mg	1 капсула от 250 mg (веднъж дневно) или 1 капсула от 125 mg (два пъти дневно)

Деца на възраст над 6 години: Употребата на Videx EC стомашно-устойчиви капсули не е специално проучвана при деца. Препоръчаната дневна доза (въз основа на площта на телесната повърхност) е 240 mg/m² (180 mg/m² в комбинация със зидовудин).

Деца на възраст под 6 години: Стомашно-устойчивите капсули не трябва да бъдат отваряни, поради възможност от неволна аспирация. Ето защо, този лекарствен продукт е противопоказан при тази възрастова група. Съществуват други по-подходящи лекарствени форми на Videx.

Адаптиране на дозата

Панкреатит: Значителното повишаване на панкреасната амилаза налага своевременното прекратяване на лечението и внимателна оценка на възможността за наличие на панкреатит, дори при липса на симптоми на панкреатит. Възобновяването на съответната схема на лечение трябва да става само след изключване на панкреатит или след връщане към норма на клинично-биологичните показатели, и то само ако лечението се прецени като належащо.

Бъбречно увреждане: Препоръчва се следната корекция на дозата:

Креатининов клирънс (ml/min)	Тегло на пациента	
	≥ 60 кг. обща дневна доза	< 60 кг. обща дневна доза
≥ 60	400 mg	250 mg
30-59	200 mg	150 mg*
10-29	150 mg*	100 mg*
< 10	100 mg*	75 mg*

*Не съществува Videx стомашно-устойчиви капсули в такава концентрация. Трябва да се използва алтернативна форма на продукта.

За предпочитане е дозата да се прилага след диализа (виж т. 4.4). Не е нужно след хемодиализа да се прилага допълнителна доза.

Периферна невропатия: ако се развият симптоми на периферна невропатия (обикновено характеризираща се с постоянно изтръпване, мравучкане или болки в ходилата и/или дланите) (виж т. 4.4), пациентите трябва да преминават на алтернативен лекарствен режим, ако е подходящо. В редки случаи, когато това е неуместно, може да се обсъди намаляване на дозата на диданозин, когато симптомите на периферната невропатия са под



непосредствено наблюдение и е поддържана задоволителна вирусологична супресия. Задоволителната полза от намаляване на дозата трябва да се балансира при всеки случай, в сравнение с рисковете, които могат да произтекат при тази оценка (напр. по-ниски междуклетъчни концентрации).

Чернодробно увреждане: Не се препоръчва някаква специална корекция на дозата при пациенти с чернодробно нарушение. Тези пациенти трябва да бъдат редовно проследявани за клинични признаци на диданозинова токсичност. Мониторирането на плазмените нива на диданозин може да спомогне за откриване на тези нарушения, но в настоящия момент, няма данни позволяващи даването на някакви специфични препоръки по отношение на таргетните плазмени нива (виж т. 5.2).

Метод на приложение:

С оглед оптимизиране на резорбцията, стомашно-устойчивите капсули трябва да се приемат с най-малко 100 ml вода. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не отварят капсулите с цел по-лесното им приемане, тъй като това може да намали абсорбцията (виж т. 5.2).

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към didanosine или към някое от помощните вещества.
Деца под 6 годишна възраст (риск от неволна аспирация).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Панкреатит: Известно е, че панкреатитът е едно от сериозните усложнения при пациенти, инфектирани с HIV. Също така той се свързва с лечението с диданозин и в някои случаи води до фатален изход. Диданозин трябва да се използва с изключително внимание при пациенти с анамнеза за панкреатит. Установена е положителна зависимост между риска от панкреатит и дневната доза.

Винаги когато клиничното състояние налага, приемът на диданозин трябва да бъде временно преустановен до изключване на диагнозата панкреатит чрез подходящи лабораторни и образни изследвания. Подобно на това, когато се налага лечение с други лекарствени продукти, за които е известно, че водят до увреждане на панкреаса (напр. пентамидин), приемът на диданозин трябва да се прекратява винаги, когато е възможно. Необходимо е непрекъснато наблюдение, в случай че едновременното лечение е неизбежно. При значимо повишени биохимични маркери за панкреатит, дори при отсъствие на симптоми, трябва да се обмисли прекратяване на приема. Значителното повишение на триглицеридите е една от известните причини за панкреатит и налага редовно проследяване.

Периферна невропатия: Пациенти на диданозин могат да развият токсична периферна невропатия, обикновено характеризираща се с двустранно дистално изтръпване, мравучкане и болки в ходилата и по-рядко в областта на дланите (вж. точка 4.2).

Изменения в ретината или зрителния нерв: при пациентите на лечение с диданозин в редки случаи се появяват изменения в ретината или зрителния нерв, особено при дози по-високи от препоръчаните. Има съобщения за депигментация на ретината. При пациентите



на лечение с Videx трябва да се обмисли провеждането на редовни прегледи на ретината след разширяване на зеницата.

Лактатна ацидоза: лактатна ацидоза, обикновено свързана с хепатомегалия и чернодробна стеатоза е докладвана при употребата на нуклеозидни аналози. Ранните симптоми (симптоматична хиперлактацемия) включват доброкачествени храносмилателни симптоми (гадене, повръщане и коремна болка), неспецифична отпадналост, загуба на апетит, загуба на тегло, дихателни симптоми (учестено и/или дълбоко дишане) или неврологични симптоми (включително двигателна слабост). Лактатната ацидоза води до висока смъртност и може да бъде свързана с панкреатит, чернодробно или бъбречно нарушение.

Лактатната ацидоза обикновено настъпва скоро или след няколко месеца лечение.

Лечението с нуклеозидни аналози трябва да бъде преустановено при появата на симптоматична хиперлактацемия и метаболитна/лактатна ацидоза, прогресивна хепатомегалия или бързо повишаване нивата на аминотрансферазите. Необходимо е повишено внимание при назначаването на нуклеозидни аналози при всеки пациент (особено при жени със затлъстяване) с хепатомегалия, хепатит или други известни фактори, причиняващи чернодробно заболяване и чернодробна стеатоза (включително някои лекарствени продукти и алкохол). Пациентите инфектирани едновременно с вируса на хепатит С и лекувани с алфа-интерферон и рибавирин са изложени на особен риск. Пациентите с повишен риск трябва да бъдат редовно проследявани (виж също т. 4.6).

Чернодробни заболявания: Чернодробни нарушения с неизвестна етиология се срещат рядко при пациентите лекувани с диданозин. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за повишаване нивата на ензимите, като приема на диданозин трябва да бъде преустановен в случай, че ензимите бъдат повишени над 5 пъти спрямо горната граница на нормата. Повторно приложение трябва да се обмисля само, ако потенциалните ползи ясно превишава потенциалните рискове.

Безопасността и ефективността на Videx при пациенти със значимо съпътстващо чернодробно заболяване не е установена. Пациентите с хроничен хепатит В или С, на които се прилага комбинирано антиретровирусно лечение са с висок риск за тежък и фатален чернодробен инцидент. В случай на едновременно антивирусно лечение за хепатит В или С, моля запознайте се с одобрената информация за тези лекарствени продукти.

При пациентите с предшестващи чернодробни дисфункции, включително хроничен активен хепатит се наблюдава по-висока честота на чернодробните функционални нарушения, по време на комбинираната антиретровирусна терапия и трябва да се проследяват според стандартната практика. В случай на данни за влошаване на чернодробното заболяване при тези пациенти, трябва да се обмисли възможността за прекъсване или преустановяване на лечението.

Синдром на имунна реактивация: При HIV инфектираните пациенти с тежък имунен дефицит към момента на започване на комбинираната антиретровирусна терапия (CART), може да настъпи възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични патогени, която да доведе до тежко клинично състояние или влошаване на симптомите. Обикновено, такива реакции се наблюдават в рамките на първите няколко седмици или месеци от започване на CART. Като такива примери може да се посочат цитомегаловирусния ретинит, генерализираните и/или огнищни микобактериални



инфекции и пневмонията причинена от *Pneumocystis jiroveci* (в миналото известна като *Pneumocystis carinii*). Всички симптоми на възпаление трябва да бъдат оценени и при необходимост да бъде назначено лечение.

Липодистрофия и метаболитни нарушения: Комбинираното антиретровирусно лечение и свързано с преразпределение на мастната тъкан в организма (липодистрофия) при пациентите с HIV. Дългосрочните последици от тези случаи в настоящия момент не са известни. Познанията относно механизма са непълни. Връзката между висцералната липоматоза и PIs и липоатрофията и NRTIs е в кръга на хипотезите. По-високият риск от липодистрофия се свързва както с някои индивидуални фактори, като по-голяма възраст, така и с фактори, свързани със самото лекарство, като продължителност на антиретровирусното лечение и свързаните метаболитни нарушения. Клиничното изследване трябва да включва оценка на физическите признаци на мастно преразпределение. Трябва да се има предвид измерването на серумните липиди на гладно и на кръвната захар. Липидните нарушения трябва да се лекуват съгласно клиничните възможности (виж т. 4.8).

Остеонекроза: въпреки, че етиологията се приема за многофакторна (включително употреба на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесната маса), случаи на остеонекроза са съобщавани, особено при пациенти с напреднало HIV-заболяване и/или продължително комбинирано антиретровирусно лечение (CART). Пациентите трябва да бъдат съветвани да потърсят медицинска помощ при появата на ставни болки, скованост на ставите или затруднено движение.

Митохондриална дисфункция: Нуклеозидните и нуклеотидни аналози са показали *in vitro* и *in vivo*, че водят до различна степен на митохондриално увреждане. Съществуват съобщения за митохондриална дисфункция при HIV-отрицателни кърмачета изложени *in utero* и/или постнатално на действието на нуклеозидните аналози. Основните нежелани ефекти са хематологични нарушения (анемия, неутропения), метаболитни нарушения (хиперлактаемия, хиперлипаземия). Тези ефекти често са преходни. Докладвани са и случаи на неврологични нарушения (хипертония, конвулсии, анормално поведение). В настоящия момент не е известно дали неврологичните нарушения са преходни или перманентни. Всяко дете подложено *in utero* на действието на нуклеозидни или нуклеотидни аналози, дори то да е HIV-отрицателно, трябва да бъде подложено на едно клинично и лабораторно наблюдение, както и да бъде направено пълно изследване за евентуална митохондриална дисфункция, в случай на съответни признаци и симптоми. Тези данни не оказват влияние върху съвременните национални препоръки за използване на антиретровирусната терапия при бременни жени, с цел предотвратяване на вертикалното пренасяне HIV.

Опортюнистични инфекции: Пациенти, получаващи диданозин или някакво друго антиретровирусно лечение могат да продължат да развиват опортюнистични инфекции или други усложнения на HIV инфекцията или лечението. По тази причина, те трябва да бъдат редовно проследяване от лекари с опит в лечението на свързаните с HIV заболявания.

Взаимодействие с други лекарствени продукти:

Tenofovir: Едновременното приложение на didanosine и tenofovir disoproxil fumarate води до повишаване на системната експозиция на диданозин с 40-60%, което от своя страна може да повиши риска от свързаните с диданозин нежелани ефекти (виж т. 4.5). Докладвани са редки случаи на панкреатит и лактатна ацидоза, понякога фатални.



Проучвани са намалени дози диданозин (250 mg) с цел избягване на прекомерната експозиция на диданозин, в случай на едновременно приложение с tenofovir disoproxil fumarate, но това е било свързано с висока степен на вирусологичен неуспех и опасност от резистентност в ранните стадии при множество изследвани комбинации

Ето защо, не се препоръчва едновременното приложение на didanosine и tenofovir disoproxil fumarate, особено при пациенти с висок вирусен товар и нисък брой CD4 клетки. Едновременното приложение на tenofovir disoproxil fumarate и didanosine в дози 400 mg дневно е свързано със значително понижаване на броя на CD4 клетките. Ако тази комбинация се прецени като абсолютно необходима, то пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани по отношение на ефективността и свързаните с диданозин нежелани ефекти.

Комбинации, които не се препоръчват: панкреатит (фатален и нефатален) и периферна невропатия (в някои случаи тежка) са докладвани при HIV инфектирани пациенти, приемащи didanosine, заедно с hydroxyurea и stavudine. Хепатотоксичност и чернодробно увреждане, водещи до смърт са докладвани по време на посмаркетинговия период при HIV инфектирани пациенти, лекувани с антиретровирусни средства и hydroxyurea; фатални чернодробни инциденти са докладвани по-често при пациенти лекувани с stavudine, hydroxyurea и didanosine. Ето защо, hydroxyurea не трябва да се използва при лечение на HIV инфекция.

Allopurinol: Едновременното приложение на didanosine и allopurinol води до повишаване на системната експозиция на didanosine, което да доведе до свързана с диданозин токсичност. Ето защо едновременното приложение на allopurinol и didanosine, не се препоръчва. Пациентите на лечение с didanosine, които се нуждаят от прима на allopurinol трябва да преминат на алтернативно лечение (виж т. 4.5).

Не се препоръчва едновременното приложение на рибавирин и диданозин, поради повишен риск от нежелани събития, особено митохондрална токсичност (виж т. 4.5).

Тройна нуклеозидна терапия: Има данни за висока степен на вирусологичен неуспех и опасност от резистентност в ранните стадии при комбинирането на didanosine с tenofovir disoproxil fumarate и lamivudine, в режим веднъж дневно.

Пациенти подложени на диета с ограничен прием на натрий: Всяка стомашно-устойчива капсула съдържа 0.85 mg натрий.

4.5 Лекарствени и други форми на взаимодействия

Специфични проучвания на лекарствените взаимодействия са проведени със зидовудин, ставудин, ранитидин, лоперамид, метоклопрамид, фоскарнет, триметоприм, сулфаметоксазол, дапсон и рифабутин, без данни за взаимодействие.

Приложението на диданозин 2 часа преди или едновременно с ганцикловир се свързва със средно увеличение от 111% на площта под кривата на плазмената концентрация (AUC) в равновесно състояние (steady-state) на диданозин. Незначително намаление (21%) на AUC на ганцикловир се наблюдава, когато диданозин се прилага 2 часа преди ганцикловир, но не и когато двата лекарствени продукта се приемат едновременно. И при двата продукта няма промени на бъбречния клирънс. Не е известно дали тези промени са свързани с промени в безопасността на диданозин или ефективността на ганцикловир. Няма данни.



показващи засилване на миелосупресивните ефекти на ганцикловир или зидовудин от диданозин. Въпреки, че степента на повишаване експозицията на диданозин при едновременното приложение на валганцикловир не е установена, би могло да се очаква повишение експозицията на диданозин, при едновременното приложение на тези средства. Подходящата доза диданозин при употребата му с ганцикловир или валганцикловир не е установена. Пациентите, приемащи диданозин в комбинация с ганцикловир или валганцикловир трябва да бъдат редовно проследявани за наличието на свързана с диданозин токсичност.

Едновременното приложение на диданозин с лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват периферна невропатия или панкреатит може да повиши риска от появата на тези токсични явления. Пациенти, получаващи тези продукти трябва да бъдат наблюдавани внимателно.

In vitro данните показват, че рибавирин може да повиши вътреклетъчните трифосфатни нива на диданозин. Фатално чернодробно нарушение, както и периферна невропатия, панкреатит и симптоматична хиперлактатемия/лактатна ацидоза, са докладвани при пациенти приемали диданозин и рибавирин, с или без ставудин. Едновременното приложение на рибавирин и диданозин не се препоръчва (виж т. 4.4).

За разлика от дъвчащите/диспергиращите се таблетки Videx, стомашно-устойчивите капсули не съдържа антиацидни вещества. По тази причина, не се очаква взаимодействие с лекарствени продукти, чиято резорбцията се влияе от стомашната киселинност. Конкретни проучвания на лекарствените взаимодействия с ципрофлоксацин, индинавир и флуконазол не показват данни за значими взаимодействия.

При прилагане на didanosine стомашно-устойчиви капсули 2 часа преди или едновременно с tenofovir disoproxil fumarate, AUC на didanosine се увеличава съответно средно с 48% и 60%. Средното повишаване на AUC на didanosine е 44%, когато буферизираните таблетки се прилагат 1 час преди tenofovir. И в двата случая фармакокинетичните параметри на tenofovir прилаган с лека храна, остават непроменени. Едновременното приложение на диданозин и тенофовир дизопроксил фумарат не се препоръчва (виж т. 4.4)

При едновременното приложение на didanosine и allopurinol (14 здрави доброволци), AUC и C_{max} на диданозин се повишават значително, съответно със 105% и 71%. Ето защо, едновременното приложение на allopurinol (ксантинов оксидазен инхибитор) с didanosine не се препоръчва. Пациентите, лекувани с didanosine, при които е необходим прием на allopurinol трябва да преминат на алтернативно лечение (виж. т. 4.4). Xanthine oxidase е ензим, участващ в метаболизма на didanosine. Други инхибитори на ксантин оксидазата може да повишат експозицията на didanosine при едновременното им приложение и по този начин повишават възможността за появата на свързани с диданозин нежелани ефекти. Пациентите трябва да бъдат редовно проследявани за свързаните с didanosine нежелани ефекти (виж т. 4.8).

Приема на Videx с храна променя фармакокинетиката на диданозин (вж. т. 5.2).

4.6. Бременност и кърмене

Бременност: Не съществуват съответни данни относно употребата на диданозин при бременни жени и не е известно дали диданозин може да причини увреждане на плода или да повлияе репродуктивните възможности, когато се прилага по време на бременност.



Лактатна ацидоза (виж т. 4.4), понякога фатална е докладвана при бременни жени, приемали комбинацията диданозин и ставудин, с или без друга антиретровирусна терапия. Ето защо, употребата на диданозин по време на бременност трябва да се прилага при абсолютна необходимост и то само, когато потенциалната полза превишава възможния риск.

Тератогенните проучвания при плъхове и зайци не показват данни за ембриотоксични, фетотоксични или тератогенни ефекти. Проучване при плъхове показва, че диданозин и/или негови метаболити преминава през плацентата в плода.

Кърмене: Не е известно дали диданозин се екскретира в майчиното мляко. Препоръчва се жените, приемащи диданозин да не кърмят поради съществуващата възможност за поява на сериозни нежелани реакции у кърмачетата.

При дози от 1000 mg/kg/дневно при плъхове, диданозин е показал слаба токсичност за женските и малките плъхчета в средата и края на периода на лактация (намален прием на храна и наддаване на тегло), но физическото и функционално развитие на последващото поколение остава неувредено. Допълнително проучване показва, че след перорално приложение, диданозин и/или неговите метаболити се екскретира в млякото на кърмещи плъхове.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са наблюдавани ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани ефекти

Възрастни: Повече от наблюдаваните сериозни нежелани ефекти по принцип отразяват клиничното протичане на HIV инфекцията.

По отношение на по-ранните данни, включващи монотерапия, не са наблюдавани различия в сравнение с представените по-долу данни при тройна схема на лечение. В сравнителни проучвания на Videx, прилаган веднъж и 2 пъти дневно (таблетки) не са установени значими различия по отношение честотата на панкреатита и периферната невропатия.

Панкреатит, който в някои случаи може да бъде фатален, се съобщава при < 1% от пациентите, лекувани с Videx стомашно-устойчиви капсули; пациенти с напреднало HIV заболяване или анамнеза за панкреатит също може да са изложени на повишен риск от развитие на панкреатит (виж т. 4.2 и т. 4.4).

С Videx се свързват симптоми на периферна невропатия (8%) (виж т. 4.4).

При HIV инфектираните пациенти с тежък имунен дефицит към момента на започване на комбинираната антиретровирусна терапия (CART), може да настъпи възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични инфекции (виж т. 4.4).

Липодистрофия и метаболитни нарушения: Комбинираната антиретровирусна терапия се свързва с преразпределение на мастната тъкан в организма (липодистрофия) при пациенти с HIV, включително загуба на периферна и лицева подкожна мастна тъкан, повишана



интра-абдоминална мастна тъкан, повишена висцерална мастна тъкан, хипертрофия на млечните жлези и натрупване на дорзо-цервикална мастна тъкан (бизонска гърбица). Комбинираната антиретровирусна терапия е свързана с метаболитни нарушения, напр. хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, инсулинова резистентност, хипергликемия и хиперлактацемия (виж т. 4.4).

Остеонекроза: докладвани са случаи на остеонекроза особено при пациенти с общоизвестни рискови фактори, напреднало HIV заболяване и продължително комбинирано антиретровирусно лечение (CART). Честотата не е известна (виж. т. 4.4).

Честотата на изброените по-долу нежелани реакции е определена както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); много редки ($< 10\ 000$). При всяко едно групиране по честота, нежеланите ефекти са представени в ред според намаляване на тежестта.

В едно отворено клинично проучване (проучване 148) в което участват 482 пациента лекувани с Videx tabl. плюс stavudine и nelfinavir, и в клинично проучване (проучване 152), оценяващо Videx стомашно-устойчиви капсули като част от тройна комбинация при лечение на 255 възрастни инфектирани HIV, са докладвани следните вероятно свързани с лечението нежелани ефекти (средно тежки до тежки), с честота $\geq 2\%$:

Нарушения на нервната система:

Чести: периферни неврологични симптоми (включително невропатия), главоболие

Стомашно-чревни нарушения:

Много чести: диария

Чести: гадене, повръщане, коремна болка

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: обрив

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: умора

Лабораторни промени:

Лабораторните промени (степен 3-4) съобщавани при проучване -148 (таблетки) и -152 (стомашно-устойчиви капсули) включват увеличение на липазата съответно при 7% и 5%, повишение на ALT съответно при 3% и 6%, повишение на AST съответно при 3% и 5%, повишение на пикочната киселина при 2% и при двете проучвания, увеличение на билирубина съответно при 1% и $< 1\%$ от пациентите. Неутропения (степен 3-4) се наблюдава при 2% от пациентите и от двете проучвания (148 и 152), анемия съответно при $< 1\%$ и 1% и тромбоцитопения съответно при 1% и $< 1\%$ от пациентите.

Деца: Данните относно безопасността при деца по принцип са сходни с тези, наблюдавани при възрастни. При комбинация със зидовудин се наблюдава по-висока хематологичност в сравнение със самостоятелно приложение на диданозин. При малък брой деца се



наблюдават промени в ретината и зрителния нерв, обикновено при дози над препоръчаните.

Постмаркетингови данни:

Има съобщения за случаи на лактатна ацидоза, понякога фатални, свързани обикновено с тежка хепатомегалия и хепатална стеатоза, наблюдавани по време на употреба на нуклеозидни аналози (вж. т. 4.4).

Следните събития са отбелязани в постмаркетинговия период:

Инфекции и инфестации: сиалоаденит

Нарушения на кръвта и лимфната система: анемия, левкопения, тромбоцитопения

Нарушения на имунната система: анафилактична реакция

Нарушения на метаболизма и храненето: лактатна ацидоза, анорексия, захарен диабет, хипогликемия, хипергликемия

Нарушения на очите: сухота в очите, депигментация на ретината, възпаление на очния нерв

Стомашно-чревни нарушения: флатуленция, увеличение на паротидната жлеза, сухота в устата

Хепато-билиарни нарушения: чернодробна стеатоза, хепатит, чернодробна недостатъчност (виж т. 4.4)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: алопеция

Нарушения от страна на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан: миалгия (с или без повишаване на креатин фосфокиназата), рабдомиолиза, включително остра бъбречна недостатъчност и хемодиализа, артралгия, миопатия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение : астения, втрисане, болки

Изследвания: повишена/анормална серумна амилаза, алкална фосфатаза и креатин фосфокиназа.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата: гинекомастия

4.9 Предозиране

Не е известен антидот за случаите на предозиране на диданозин. Опитът от ранните проучвания, при които диданозин първоначално е прилаган в дози 10 пъти по-високи от препоръчаните показва, че очакваните усложнения от предозирането може да включват панкреатит, периферна невропатия, хиперурикемия и чернодробна дисфункция.

Диданозин не подлежи на перитонеална диализа, макар че съществува известен клирънс при хемодиализа. (Частичното отстраняване на диданозин по време на един сеанс на



хемодиализа с продължителност средно от 3 до 4 ч. е приблизително 20-35% от дозата, установена в организма в началото на диализата)

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза: АТС код: J05AF02

Диданозин (2',3'-дидезоксиинозин) е инхибитор на *in vitro* репликацията на HIV в човешки клетъчни култури и клетъчни линии. След навлизане на диданозин в клетката, той претърпява ензимно превръщане в дидезоксиаденозинтрифосфат (ддАТФ), неговият активен метаболит. В процеса на репликация на вирусната нуклеинова киселина, инкорпорирането на този 2',3'-дидезоксинуклеозид предотвратява удължаване на веригата и по този начин подтиска репликацията на вируса.

Освен това ддАТФ инхибира HIV-обратната транскриптаза, конкурирайки се с дАТФ за свързване с активното място на ензима, предотвратявайки синтеза на ДНК на провируса.

Няма установена зависимост между *in vitro* чувствителността на HIV към диданозин и клиничния ефект от лечението. Подобно, резултатите от изследванията на *in vitro* чувствителността варират в широки граници, като методите за установяване на вирусологичните отговори не са доказани.

Използвайки таблетната форма на Videx е направена оценка на ефекта от схемата на приложение на продукта 2 пъти дневно, самостоятелно или в комбинация със зидовудин, в няколко големи рандомизирани контролирани клинични проучвания (ACTG 175, ACTG 152, DELTA, CPCRA 007). Тези проучвания потвърждават намаления риск от прогресиране на заболяването, причинено от HIV или от смърт по време на лечение с Videx таблетки, самостоятелно или в комбинация с зидовудин, в сравнение с монотерапия със зидовудин при инфектирани с HIV индивиди, включително възрастни с или без симптоматика, с брой на CD4 < 500 клетки/мм³ и деца с данни за имunosупресия. Първоначалната клиничната полза от лечението с буферни таблетки Videx 2 пъти дневно е демонстрирана при възрастни, при проучването ACTG 175. Това проучване показва, че осем седмици лечение със зидовудин, Videx таблетки 2 пъти дневно, или Videx таблетки 2 пъти дневно + зидовудин намалява средните плазмени нива на HIV РНК съответно с 0.26, 0.65 и 0.93 log₁₀ копия/мл. В условия на лечение с три продукта в едно рандомизирано отворено (open label) проучване (START II) се прави сравнение на комбинацията Videx (200 мг) 2 пъти дневно + ставудин + индинавир със зидовудин + ламивудин + индинавир. START II (n=205) демонстрира, че в течение на 48 седмици на лечение, резултатите са в полза на схемата с Videx. Въпреки това не може да се направят окончателни изводи въз основа на данните от двата режима.

Диданозин има много дълъг вътреклетъчен живот (> 24 ч.), което позволява кумулиране на неговата фармакологично активна съставка ддАТФ за продължителни периоди от време. Това позволява прилагането на общата дневна доза Videx веднъж дневно.

Проведени са няколко клинични проучвания с Videx (таблетки), прилагани веднъж дневно, а именно:



В условията на тройна терапия, рандомизираното отворено проучване –147 показва, че при повечето асимптомни пациенти (n=123) със стабилно състояние при тяхната първа комбинирана терапия, съдържаща Videx два пъти дневно, преминаването към подобна схема с три продукта, съдържаща Videx, прилаган веднъж дневно, няма ефект върху краткотрайната (24 седмици) съществуващата антивирусна ефективност.

Рандомизираното отворено проучване –148 (n=756) сравнява Videx веднъж дневно + ставудин + нелфинавир със зидовудин + ламивудин + нелфинавир. След 48 седмици лечение, резултатите са в полза на схемата, съдържаща зидовудин (два пъти дневно), ламивудин и нелфинавир, в сравнение със схемата Videx веднъж дневно, ставудин и нелфинавир, по отношение на делът пациенти с неоткриваем вирусен товар (делът пациенти с HIV РНК копия < 400 копия/ml е 53% за схемата, съдържаща Videx, и 62% за сравнителната схема). Въпреки това, поради методологични съображения не може да се направи окончателен извод от това проучване.

Ефективността на Videx стомашно-устойчиви капсули е оценена при лечение на нелекувани инфектирани с HIV възрастни като част от тройна схема, в две (48-седмици) рандомизирани отворени клинични проучвания. Проучването –152 (n=466) сравнява Videx стомашно-устойчиви капсули (веднъж дневно) + ставудин + нелфинавир със зидовудин + ламивудин + нелфинавир. Определеният от протокола анализ показва, че делът на пациентите с HIV РНК копия < 400 копия/ml, през 48 седмица е подобен при двете схеми на лечение. Сходно намаление на \log_{10} на плазмената HIV РНК спрямо изходните стойности (осреднена във времето разлика) е наблюдавано при двата режима на лечение.

В проучването –158 (n=134). Антивирусната активност и поносимост на Videx стомашно-устойчиви капсули е сравнена с таблетки, като и двете форми са прилагани веднъж дневно в комбинация със ставудин и нелфинавир. След 24 седмици проследяване и при двете схеми на лечение има сходно понижаване на \log_{10} на плазмената HIV РНК в сравнение с изходните стойности (осреднена във времето разлика). Делът пациенти с неоткриваем вирусен товар (граница за откриване < 400 копия/ml) е един и същ и при двете форми на Videx. Поради високата степен на отпадане от това проучване (>50%) не може да се направи окончателен извод. Ефективността на Videx стомашно-устойчиви капсули не е установена при пациенти с напреднало заболяване или при пациенти, подлагани на интензивно антиретровирусно лечение.

Съвременните данни показват, че резистентността към didanosine е рядко срещано явление, с умерена степен. Диданозин-резистентни изолати са били изследвани *in vivo* и са свързани със специфични генотипни изменения в областта на кодона за обратна транскриптаза (кодони L74V (най-често), K65R, M184V и T69S/G/D/N). Клиничните изолати показващи намалена чувствителност към диданозин се дължат на една или повече свързани с диданозин мутации. Мутиралите вируси съдържащи L74V показват намалена вирусна активност, като тези мутанти бързо се връщат към първоначалния тип в присъствието на диданозин. Кръстосана резистентност между диданозин и протеазни инхибитори или нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза е необичайна. Кръстосана резистентност между диданозин и нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза е наблюдавана в изолати съдържащи мулти-резистентни мутации, като Q151M и T69S-XX (на мястото на една аминокиселина са вмъкнати 2 аминокиселини) и множество свързани с нуклеозидните аналози мутации (NAMs).

5.2 Фармакокинетични свойства



Възрастни

Абсорбция: диданозин се разгражда бързо при кисело рН. Гранулите от Videx стомашно-устойчиви капсули освобождават диданозин при по-високото рН на тънките черва.

В сравнение с картината на гладно, приемането на Videx стомашно-устойчиви капсули заедно с храна с високо съдържание на мазнини значимо намалява AUC (19%) и C_{max} (46%) на диданозин. Едновременното приемане на Videx стомашно-устойчиви капсули заедно с лека храна, 1 ч. преди или 2 ч. след приема на лека храна води до значително намаляване както на AUC (съответно с 27%, 24% и 10%), така и на C_{max} на диданозин (съответно с 22%, 15% и 15%) в сравнение със състоянието на гладно.

В друго проучване приема на Videx стомашно-устойчиви капсули 1.5, 2 и 3 часа преди лека храна води до еквивалентни стойности на C_{max} и AUC спрямо тези наблюдавани при приема на гладно.

За минимизиране на ефекта на храната върху фармакокинетиката на диданозин, Videx стомашно-устойчиви капсули трябва да се прилага най-малко 2 часа преди или 2 часа след хранене (виж т. 4.2).

В сравнение с прилагането на цели стомашно-устойчиви капсули Videx на празен стомах, добавянето на обвитите с цел предпазване от разграждането в стомаха гранулки диданозин, към кисело мляко или ябълков сос води до значително понижение на AUC (съответно с 20% и 18%) и C_{max} (съответно с 30% и 24%).

Еквивалентни стойности на AUC се наблюдават за капсулната и таблетна форма на Videx при здрави доброволци и лица, инфектирани с HIV. Скоростта на резорбция на Videx капсули е по-бавна в сравнение с таблетките; стойността на C_{max} за стомашно-устойчивите капсули е 60% от стойността за таблетките. Времето за достигане на C_{max} е приблизително 2 ч. за Videx стомашно-устойчиви капсули и 0.67 ч. за Videx таблетки.

При 30 пациента приемали еднократно диданозин 400 mg, веднъж дневно, на гладно, под формата на Videx стомашно-устойчиви капсули, AUC е 2432 ± 919 ng·h/ml (38%) (средно \pm SD [%CV]), а $C_{max\ 933} \pm 434$ ng/ml (47%).

Разпределение: Обемът на разпределение при равновесно състояние (steady-state) е около 54 l, което предполага, известно поемане на диданозин от телесните тъкани. Нивото на диданозин в цереброспиналната течност един час след инфузия възлиза средно на 21% от съответното плазмено ниво.

Метаболизъм: Метаболизмът на диданозин при човека не е оценяван. На базата на проучвания при животни обаче се допуска, че той се осъществява по същите пътища, както при елиминирането на ендогенни пурини.

Елиминиране: Средният елиминационен полуживот след интравенозно приложение на диданозин е приблизително 1.4 h. Бъбречният клирънс представлява 50% от общият телесен клирънс (800 ml/min), което показва, че в елиминирането на диданозин през бъбреците участва активната тубулна секреция в допълнение към гломерулната филтрация. Възстановяването на диданозин от урината представлява приблизително 20% от дозата при перорално лечение. Няма данни за кумулиране на диданозин след перорално приложение в продължение на 4 седмици.



Чернодробно нарушение: Не са наблюдавани специфични промени във фармакокинетиката на диданозин при пациенти с хемофилия с хронично, персистиращо повишение на чернодробните функционални ензими (n=5), които може да са показателни за нарушение на чернодробната функция; пациентите с хемофилия, с нормални или повишени в по-малка степен чернодробни функционални ензими (n=8), както и при не-хемофилични пациенти с нормални нива на ензимите (n=8) след единична интравенозна или перорална доза. Не може да бъдат направени крайни заключения по отношение на метаболизма на диданозин, които да имат отношение към пациентите с тежко чернодробно нарушение (виж т. 4.2).

Бъбречно увреждане: Полу-живота на диданозин след перорално приложение нараства от около 1.4 часа при пациенти с нормална бъбречна функция на 4.1 часа при пациенти с тежко бъбречно нарушение, изискващи диализа. След перорално приложение, диданозин не се открива в перитонеалния диализат; възстановяването при хемодиализа варира от 0.6% до 7.4% от дозата при 3-4 часова диализа. Пациентите с креатининов клирънс < 60ml/l може да са с повишен риск от диданозивна токсичност, поради намаления клирънс на лекарството. При тези пациенти се препоръчва намаляване на дозата (виж т. 4.2).

Деца

Няма специфични фармакокинетични данни при деца, лекувани с Videx стомашно-устойчиви капсули.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Най-ниската летална доза в проучвания за остра токсичност върху мишки, плъхове и кучета е по-голяма от 2000 mg/kg, което е еквивалентно приблизително на 300 пъти по-висока доза от максималната препоръчвана доза при човека (таблетки).

Токсичност при многократно приложение: В проучвания за токсичност при многократно перорално приложение се установяват данни за дозо-зависима токсичност по отношение на скелетната мускулатура при гризачи (но не и при кучета) след продължително (> 90 дни) приемане на диданозин в дози, приблизително 1.2-12 пъти по-високи определени при човека.

Освен това, в проучвания за многократно приложение при кучета и плъхове се установява левкопения, както и стомашно-чревни нарушения (редки изпражнения, диария) при кучета, при дози приблизително 5-14 пъти по-големи от максималната доза при човека.

Канцерогенност: В проучвания за канцерогенност са наблюдавани не-неопластични изменения, включващи миопатия на скелетната мускулатура, чернодробни изменения и екзацербация на спонтанна възрастово обусловена кардиомиопатия.

Върху мишки и плъхове са проведени проучвания за канцерогенност съответно 22 и 24 месеца (прилагане на продукта с храната). Не се наблюдават лекарствено обусловени новообразувания в нито една от третираниите с диданозин групи мишки по време или в края на периода на приемане. При плъхове се отбелязва статистически значима повишена заболяемост от зърнистоклетъчни тумори при женските, получавали висока доза от подкожен фибросарком и хистиоцитен сарком при мъжките, получавали високата доза и хемангиом при мъжките, получавали високи и средни дози диданозин. Връзката на лекарството и клиничната значимост на тези статистически данни не са ясни.



Генотоксичност: Резултатите от проучванията за генотоксичност показват, че диданозин не е мутагенен в биологично и фармакологично релевантни дози. В значимо повишени концентрации ин витро, генотоксичните ефекти на диданозин са сходни по величина с тези, които се наблюдават при естествените ДНК нуклеозиди.

Репродуктивност: При плъхове, диданозин не нарушава репродуктивната способност на мъжките и женски родители при лечение преди и по време на оплождането, бремеността и кърменето при дневни дози диданозин до 1000 mg/kg. При проучвания върху пренаталната и постнаталната токсичност на диданозин при плъхове, не са установени токсични ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Sodium carmellose,
Diethyl phtalate,
30% methacrylic acid copolymer dispersion (EUDRAGIT L30D-55),
Sodium starch glycolate,
Talc.

Състав на капсулата:

Gelatin,
Sodium laurylsulphate,
Scolloidal anhydrous silica,
Titanium dioxide (E171).

Състав на мастилото (годно за поглъщане мастило):

Shellac,
Prpropylene glycol,
FD&C Blue #2 Aluminium Lake (E132).
titanium dioxide (E171) and yellow iron oxide (E172)

6.2 Несъвместимости

Не са известни

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

По 10 броя твърди капсули в блистери от PVC/полиетилен/ACLAR/алуминиево фолио. По 3 блистера (30 капсули) в една опаковка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне



Неизползваният продукт или остатъчните материали трябва да бъдат изхвърлени съгласно местните изисквания.

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

**Bristol-Myers Squibb Kft; Szatadsag ter 7;
1054 Budapest, Унгария**

**8 РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА ПО Ч. 28 ОТ ЗЛАХМ
20010969**

**9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ (ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО)**

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

