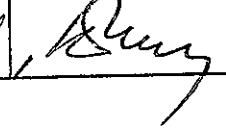


VIDEX EC (didanosine)
стомашно-устойчиви капсули

692/25/09-01



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ:

VIDEX EC (didanosine) стомашно-устойчиви капсули
ВИДЕКС ЕС (диданозин)

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Videx EC 125 mg стомашно-устойчиви капс.: 125 mg didanosine
Videx EC 200 mg стомашно-устойчиви капс.: 200 mg didanosine
Videx EC 250 mg стомашно-устойчиви капс.: 250 mg didanosine
Videx EC 400 mg стомашно-устойчиви капс.: 400 mg didanosine

За помощните вещества вж. т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърди стомашно-устойчиви капсули

Стомашно-устойчивите капсули са матово бели с шамповано обозначение "6671/6672/6673/6674" върху едната половина и "BMS 125 mg/ BMS 200 mg/ BMS 250 mg/ BMS 400 mg" върху другата половина.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

Продуктът е показан като част от комбинираната антивирусна терапия на пациенти, инфектирани с HIV.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Прилага се per os.

За избягване на намаляване на резорбцията на диданозин в присъствието на храна, Videx EC стомашно-устойчиви капсули трябва да се приема поне 2 часа след нахранване (вж. 5.2. Фармакокинетични свойства).

Дозировка:

Videx EC стомашно-устойчиви капсули може да се прилага по схема с 1 или 2 приема дневно (вж. 5.1. Фармакодинамични свойства).

Възрастни: Препоръчваната дневна доза зависи от теглото на пациента:

За пациенти с тегло ≥ 60 кг – 400 mg дневно;

За пациенти с тегло < 60 кг – 250 mg дневно.



На следната таблица са показани схемите на приложение за всички концентрации на стомашно-устойчивите капсули:

Тегло на пациента	Обща дневна доза	Подходящ режим
≥ 60 кг	400 mg	1 капсула от 400 mg (веднаж дневно) или 1 капсула от 200 mg (2 пъти дневно)
< 60 кг	250 mg	1 капсула от 250 mg (веднаж дневно) или 1 капсула от 125 mg (2 пъти дневно)

Деца на възраст над 6 г: Няма конкретни проучвания на употребата на Videx стомашно-устойчиви капсули при деца. Обаче, както при другите лекарствени форми на Videx, препоръчаната дневна доза (на база площ на телесната повърхност) е 240 mg/m² (180 mg/m² в комбинация със zidovudine).

Деца на възраст под 6 г: Тъй като стомашно-устойчивите капсули не трябва да бъдат отваряни, съществува потенциална възможност за неволна аспирация. По тази причина медикаментът е противопоказан за тази възрастова група. Предлагат се други по-подходящи лекарствени форми на Videx.

Корекция на дозата:

Панкреатит: Значително повишени стойности на серумната амилаза изискват прекратяване на лечението и внимателна оценка на възможността за наличие на панкреатит дори при липса на оплаквания. Приемането на съответните дози трябва да се възобнови само след изключване на панкреатит или след връщане към норма на клинично-биологичните показатели, и то само ако лечението се сметне за належащо. Лечението трябва да се възобнови с ниски дози, които да бъдат бавно повишавани, ако е целесъобразно

Бъбречни увреждания: Съответна корекция на дозата се препоръчва при пациенти с креатининов клирънс < 60 мл./мин.

Креатининов клирънс (мл./мин.)	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*

*Videx ЕС стомашно-устойчиви капсули не може да се използва в тези случаи. Трябва да се използва алтернативна форма на препарата. За предпочитане, стомашно-устойчивите капсули трябва да се използват след диализа.



Специални противопоказания и специални предупреждения). Не е нужно след диализа да се прилага допълнителна доза.

Невропатия: Много пациенти, показващи симптоми на невропатия, отзвучаващи след прекъсване приложението на медикамента, ще могат да понесат намалени дози диданозин (вж. 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения).

Чернодробни увреждания: Няма достатъчно данни, за да се препоръча определено коригиране на дозата при пациенти с чернодробни увреждания, но трябва да се обмисли намаляване на дозата (вж. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Метод на приложение:

С оглед оптимизиране на резорбцията, стомашно-устойчивите капсули трябва да се приемат с поне 100 мл. вода. **Стомашно-устойчивите капсули да не се отварят** с оглед по-лесно приложение, тъй като стабилността на гранулите извън капсулната обвивка не е била проучвана.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към диданозин или към някое от помощните вещества.
Деца по-малки от 6 г. (риск от неволна аспирация).

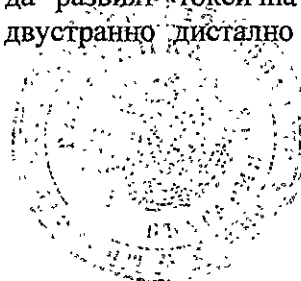
4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:

Специални предупреждения

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 позитивна зависимост между риска от панкреатит и дневната доза.

Винаги когато клиничното състояние налага това, приемът на диданозин трябва да бъде временно преустановен до изключване на диагнозата панкреатит чрез подходящи лабораторни и образни изследвания. Подобно, когато се изисква лечение с други лекарствени средства, за които е известно, че са панкреатотоксични (напр. пентамидин), приемът на диданозин трябва да се прекратява винаги, когато е възможно. Необходимо е интензивно наблюдение, в случай че паралелното лечение е неизбежно. При значимо повишени биохимични маркери за панкреатит, дори при отсъствие на симптоми, трябва да се има предвид намаление на дозата или временно прекратяване на лечението. Значимо повишените нива на триглицеридите е една от известните причини за панкреатита и налага интензивно наблюдение.

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 дланите. Винаги когато клиничното състояние налага това, лечението с диданозин трябва да бъде временно преустановено до отзвучаване на симптоматиката. След отзвучаване на симптомите много пациенти понасят намалените дози.

Хиперурикемия: диданозин се свързва с хиперурикемия. Лечението трябва да се прекъсне, ако настъпи значително увеличение на нивата на пикочната киселина.

Чернодробна недостатъчност с неизвестна етиология се появява рядко при пациенти на диданозин. Пациентите трябва да се наблюдават за повишение на нивата на чернодробните ензими като приемът на диданозин трябва да се прекрати, ако ензимите се увеличат над горната граница на нормата. Възобновяване на приема трябва да се разглежда само, ако потенциалните ползи ясно превишават потенциалните рискове.

Изменения в ретината или зрителния нерв: при деца на диданозин в редки случаи се появяват изменения в ретината или зрителния нерв, особено при дози по-големи от препоръчителните. Има съобщения за депигментация на ретината при възрастни. Особено при деца, трябва да се обмисли провеждането на редовни прегледи на ретината след разширяване на зеницата (на всеки 6 месеца) или ако настъпят промени в зрението.

Лактоацидоза: при използване на нуклеозидни аналози има съобщения за възникване на лактоацидоза (при отсъствие на хипоксемия), понякога фатална, обикновено свързана с тежка хепатомегалия и хепатална стеатоза. Лечението с нуклеозидни аналози трябва да се прекрати при възникване на бързо покачващи се нива на аминотрансферазите, прогресираща хепатомегалия или метаболитна-/лакто-ацидоза с неизвестна етиология. Доброкачествени храносмилателни симптоми като гадене, повръщане и абдоминална болка, респираторни симптоми или неврологични симптоми биха могли да насочат към развитие на лактоацидоза. Тежки случаи, понякога с фатален изход, се свързват с панкреатит, чернодробна недостатъчност/хепатална стеатоза, бъбречна недостатъчност и по-високи нива на серумния лактат. Нуклеозидните аналози трябва да се прилагат с внимание при всеки пациент (особено жени със затлъстяване) с хепатомегалия, хепатит или други известни рискови фактори за чернодробно заболяване. Тези пациенти трябва да се проследяват отблизо. По принцип лактоацидозата се появява след неколкomesечно лечение.

Бъбречни увреждания: Времето на полуелиминиране на диданозин след приложение per os се увеличава от средно 1.4 ч. при индивиди с нормална бъбречна функция до 4.1 ч. при индивиди с тежки бъбречни увреждания, изискващи диализа. Пациенти с креатининов клирънс < 60 мл/мин. могат да са изложени на по-голям риск от токсичност на диданозина поради намаления клирънс на лекарството. За тези пациенти се препоръчва намаляване на дозата (вж. 4.2 Дозировка и начин на приложение).



Перитонеална диализа: След доза per os, диданозин не се открива в течността на перитонеалната диализа.

Хемодиализа: Извличането в хемодиализата е в обхвата от 0.6 до 7.4% от дозата в рамките на период на диализа от 3-4 ч.

Чернодробни увреждания: Не са наблюдавани значими промени във фармакокинетиката на диданозин при хемофилици с хронични персистиращи повишени нива на чернодробните ензими, което може да бъде показателно за увредена чернодробна функция; при хемофилици с нормални или не толкова повишени нива на чернодробните ензими; и при пациенти без хемофилия с нормални ензимни нива след еднократна интравенозна или per os доза. Метаболизмът на диданозин обаче може да бъде променен при пациенти с по-тежки или други форми на чернодробно увреждане; трябва да се има предвид също така и корекция на дозата (вж. 4.2 Дозировка и начин на приложение).

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 наблюдавани отблизо от лекари с опит в лечението на свързаните с HIV болести.

Предпазни мерки при употреба

Пациенти на диета с ограничено съдържание на натрий:

- в една стомашно-устойчива капс. 125 mg се съдържат 0.53 mg натрий;
- в една стомашно-устойчива капс. 200 mg: 0.85 mg натрий
- в една стомашно-устойчива капс. 250 mg: 1.00 mg натрий
- в една стомашно-устойчива капс. 400 mg: 1.7 mg натрий

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Конкретни проучвания на лекарствените взаимодействия са проведени със зидовудин, ставудин, ранитидин, лоперамид, метоклопрамид, фоскарнет, триметоприм, сулфаметоксазол, дапсон и рифабутин без наличие на 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 дава 2 часа преди ганцикловир, но не и когато двата лекарствени продукта се дават едновременно. И при двата продукта няма промени на бъбречния клирънс. Не е известно дали тези промени са свързани с промени в безопасността на Videx или ефективността на ганцикловир. Няма данни, показващи засилване на миелосупресивните ефекти на ганцикловир или зидовудин от диданозин.



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

За разлика от таблетките Videx за дъвчене/диспергиране, Videx ЕС стомашно-устойчиви капсули не съдържа антиацидни вещества. По тази причина не съществува риск от взаимодействие с лекарствени продукти, при които резорбцията се влияе от стомашната киселинност. Конкретни проучвания на лекарствените взаимодействия с ципрофлоксацин и индинавир не показват данни за значими взаимодействия. По тази причина Videx ЕС стомашно-устойчиви капсули може да бъде назначаван едновременно с тези продукти.

Резорбцията на кетоконазол също се влияе от стомашната киселинност. По тази причина не се очаква взаимодействие между двата продукта. В едно проучване при 24 здрави доброволци се наблюдава увеличение от 30% на AUC и C_{MAX} на кетоконазол след едновременно прилагане на кетоконазол и Videx ЕС стомашно-устойчиви капсули (по-конкретно, при три подопитни лица AUC на кетоконазол се увеличава 8 – 16 пъти след едновременно приложение). Следователно формално не може да се изключи взаимодействие с кетоконазол, така че двата продукта трябва да се назначават заедно с внимание.

Приемането на Videx с храна променя фармакокинетиката на диданозин (вж. 5.2. Фармакокинетични свойства).

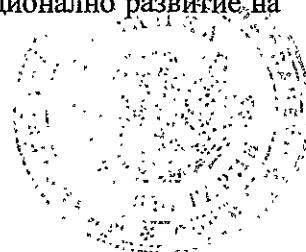
4.6.Бременност и кърмене

Бременност: Не съществуват адекватни и добре контролирани проучвания на бременни жени и не е известно дали диданозин може да причини вреда на плода или да повлияе репродуктивния капацитет, когато се прилага по време на бременност. По тази причина използване на диданозин по време на бременност трябва да се обмисля само, ако е ясно показан и само когато потенциалната полза превишава възможния риск.

Тератологични проучвания върху плъхове и зайци не регистрират данни за ембриотоксичен, фетотоксичен или тератогенен ефект. Едно проучване върху плъхове показва, че диданозин и/или негови метаболити преминава през плацентата до плода.

Лактация: Не е известно дали диданозин се екскретира в майчиното мляко. Препоръчва се жени, приемащи диданозин да не кърмят поради съществуващия потенциал за възникване на сериозни нежелани реакции в кърмачетата.

При дозови нива от 1000 мг/кг/ден при плъхове, диданозин е леко токсичен за женските и малки плъхчета в средата и края на периода на лактация. (намалени прием на храна и наддаване на тегло), но физическото и функционално развитие на



последващото поколение остава неувредено. Едно допълнително проучване показва, че след приложение per os, диданозин и/или негови метаболити се екскретира в млякото на кърмещи плъхове.

Размножаване: При плъхове диданозин не уврежда репродуктивната способност на мъжки и женски родители след третиране преди и по време на оплождане, гестация и лактация при дневни дози диданозин от до 1000 мг/кг/ден. Диданозин не предизвиква токсични ефекти в едно репродуктивно проучване на перинаталното и постнаталното развитие.

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 лекарствени реакции

Възрастни: Повечето наблюдавани сериозни събития по принцип отразяват клиничното протичане на инфекцията с HIV. В проведените проучвания е допуснато едновременно прилагане с различни продукти. По тази причина е трудно да се отличи кои събития са свързани с Videx, със самата болест или с други събития, свързани с терапията.

Посочените по-долу данни се отнасят до схеми на приложение на Videx два пъти дневно, използвайки таблетки както като монотерапия, така и в комбинирани режими. В сравнителни проучвания на Videx, прилаган веднъж и 2 пъти дневно (таблети) не са установени значими различия в честотата на нежеланите ефекти. В провеждащи се в момента клинични проучвания (48 седмици) за оценка на Videx стомашно-устойчиви капсули като част от режим за лечение на пълнолетни индивиди, инфектирани с HIV с 3 продукта, при проведения междинен анализ на 24-тата седмица не са установени нови причини за теровога относно безопасността.

Клинично значимите нежелани ефекти, съобщени в контролирани клинични проучвания, които са възможно свързани с лечението с Videx таблетки 2 пъти дневно при препоръчаната доза включват панкреатит (7%) и повишени серумни нива на амилазата (18%) и липазата.

Панкреатитът, който в някои случаи може да бъде фатален, е пест при пациенти лекувани с дози над препоръчаните (9-13%); пациенти с напреднало заболяване, причинено от HIV или анамнеза за панкреатит също могат да са изложени на повишен риск от развитие на панкреатит.

С Videx се свързва периферна невропатия (9%). Също така има съобщения за абнормни функционални чернодробни проби (13%), както и редки съобщения за чернодробна недостатъчност и смърт. Други явления, които могат да бъдат свързани с Videx включват диария, гадене/повръщане, алергични реакции, захарен диабет, сухота в устата, астения, главоболие и повишени нива на пикочната киселина. Рядко се съобщават изменения в ретината и очния нерв. Има съобщения



за левкопения, тромбоцитопения, анемия със значително по-ниска честота, отколкото при зидовудин, като връзката с диданозин не е установена.

Има съобщения за случаи на лактоацидоза, понякога фатални, свързани обикновено с тежка хепатомегалия и хепатална стеатоза, наблюдавани по време на употреба на нуклеозидни аналози (вж. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Деца: Данните относно безопасността при деца по принцип са сходни на тези, наблюдаващи се при възрастни. При комбинация със зидовудин се наблюдава по-висока хематотоксичност в сравнение със самостоятелно приложение на диданозин. При малък брой деца се наблюдават промени в ретината и зрителния нерв, обикновено при дози над препоръчаните. Препоръчва се деца на лечение с диданозин да бъдат подлагани на преглед на ретината след разширение на зеницата на всеки 6 месеца или при промяна на зрението.

4.9.Предозиране

Не е известен антидот за случаите на предозиране на диданозин. Опитът от предишни проучвания, при които диданозин първоначално е прилаган в дози 10 пъти по-големи от препоръчаните показва, че очакваните усложнения от предозирането са вследствие на хиперурикемия или вероятно на 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, присъстваща в тялото 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 ин витро 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.

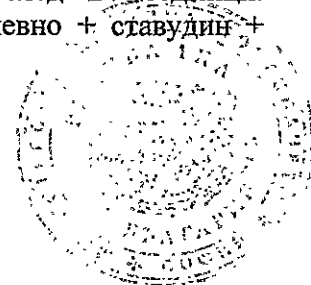


Няма установена зависимост между ин витро чувствителността на HIV към диданозин и клиничния ефект от лечението. Подобно, резултатите от изследванията на ин витро чувствителността варират в широки граници, като методите за установяване на вирусологичните отговори не са изпитани.

Използвайки таблетната форма на Videx е направена оценка на ефекта от схемата на приложение на препарата 2 пъти дневно, самостоятелно или в комбинация със зидовудин, в няколко големи рандомизирани контролирани клинични изпитвания (ACTG 175, ACTG 152, DELTA, CPCRA 007). Тези изпитвания 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 пълнолетни лица с или без симптоматика, с брой на CD4 < 500 клетки/мм³ и деца с данни за имunosупресия. Клиничната полза от започване на лечението с таблетки Videx 2 пъти дневно е демонстрирана при пълнолетни лица с брой на CD4 200-500 кл./мм³, както и при деца. Изпитването ACTG 175 показва, че осем седмици на лечение със зидовудин, Videx таблетки 2 пъти дневно, или Videx таблетки 2 пъти дневно + зидовудин намалява средните плазмени нива на HIV РНК с 0.26, 0.65 и 0.93 log₁₀ копия/мл. респективно. В условия на лечение с три продукта в едно рандомизирано отворено (open label) проучване (START II) се прави сравнение на комбинацията от 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, промяната на средната стойност на HIV РНК в сравнение с изходната е -1.74 log₁₀ копия/мл за схемата съдържаща Videx и -1.65 log₁₀ копия/мл. за сравнителната схема.

Диданозин показва много дълъг вътреклетъчен живот (> 24 ч.), което разрешава кумулиране на неговата фармакологично активна съставка ддАТФ за продължителни периоди от време. Това подкрепя приложението на общата дневна доза Videx по схема с прием веднъж дневно.

Ефективността на Videx таблетки, прилаган веднъж дневно в комбинация със ставудин е оценена за първи път в две рандомизирани проучвания на терапия с два медикамента [двойно сляпо (n=88) и отворено несляпо (open label) (n=89)] в сравнение със схема на прилагане на Videx 2 пъти дневно + ставудин при инфектирани с HIV пълнолетни лица. Показано е в краткорочен план (12 седмици), че прилагането на Videx таблетки веднъж дневно е подобно на прилагането 2 пъти дневно що се отнася до антивирусната активност. По отношение на лечение с три продукта има на разположение данни от две рандомизирани отворени (open label) проучвания (A1454-147 и -148). Проучване - 147 демонстрира, че при повечето асимптомни и относително неподлагани на интензивно антиретровирусно лечение пациенти (n=123) със стабилно състояние при схема на лечение, съдържаща Videx 2 пъти дневно, преминаването към подобна схема с три медикамента, съдържаща Videx веднъж дневно няма ефект върху съществуващата антивирусна ефективност, оценена след 24 седмици. Проучване -148 (n=756) сравнява Videx (400 mg) веднъж дневно + ставудин +



нелфинавир със зидовудин + ламивудин + нелфинавир. След 48 седмици на лечение, делът на пациентите с HIV РНК копия < 400 копия/мл. е 55% за схемата, съдържаща Videx, и 58% за сравнителната схема. Сравнимостта на приложението Videx 2 пъти дневно и веднъж дневно не е установена при пациенти с напреднало заболяване или при пациенти, подлагани на интензивно антиретровирусно лечение

Ефективността на Videx ЕС стомашно-устойчиви капсули е оценена при лечение на нелекувани инфектирани с HIV пълнолетни лица като част от схема с 3 медикамента, в две непрекъснати (48-седмици) рандомизирани отворени (open label) клинични изпитвания. Проучване-152 (n=466) сравнява Videx ЕС стомашно-устойчиви капсули (веднъж дневно) + ставудин + нелфинавир със зидовудин + ламивудин + нелфинавир. Сравнимостта на Videx ЕС стомашно-устойчиви капсули и таблетки, всяка една форма прилагана веднъж дневно в комбинация със ставудин и нелфинавир, е оценена в проучване-158 (n=134). След 24 седмици проследяване и при двете проучвания има сходни намаления на \log_{10} на плазмената HIV РНК в сравнение с изходните стойности (осреднена във времето разлика) между двете лечебни направления. В един и същ момент от времето и за двете проучвания, процентът пациенти с неоткриваемо съдържание на вируси (граница на откриване < 400 копия/мл.) е с еднаква величина при сравнение между схемите, съдържащи Videx ЕС стомашно-устойчиви капсули и съответните сравнителни схеми. Ефективността на Videx ЕС стомашно-устойчиви капсули не е установена при пациенти с напреднало заболяване или при пациенти, подлагани на интензивно антиретровирусно лечение

Вирусната резистентност е оценена само за приложение на Videx таблетки 2 пъти дневно.

5.2. Фармакокинетични свойства

Възрастни

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

В сравнение с картината на гладно, приемането на Videx ЕС 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 ЕС стомашно-устойчиви капсули заедно с лека храна, 1 ч. преди или 2 ч. след приемане на лека храна има за резултат значително намаляване както на AUC (27%, 24% и 10% респективно), така и на C_{max} на диданозин (22%, 15% и 15% респективно) в сравнение със състоянието на гладно. За минимизиране на ефекта на храната върху фармакокинетиката на диданозин, Videx ЕС стомашно-устойчиви капсули трябва да се прилага поне 2 ч. след хранене.

Еквивалентни стойности на AUC се наблюдават за капсулната и таблетна форма на Videx при здрави доброволци и при подопитни лица, инфектирани с HIV. Скоростта на резорбция при 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 до C_{\max} е приблизително 2 ч. за Videx ЕС стомашно-устойчиви капсули и 0.67 ч. за Videx таблетки.

Разпределение: Обемът на разпределение при динамично равновесие (steady-state) възлиза средно на 54 л., което предполага, известно поемане на диданозин от телесните тъкани.

Нивото на диданозин в цереброспиналната течност един час след инфузия възлиза средно на 21% от плазменото ниво в същия момент. Ин витро, свързването на диданозин с човешки плазмени протеини е < 5%, което показва, че не се очакват лекарствени взаимодействия по линия на заместване в местата на свързване.

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 пурины.

Елиминиране: Средният период на полуживот след интравенозно приложение на диданозин е приблизително 1.4 ч. Бъбречният клирънс представлява 50% от общият телесен клирънс (800 мл./мин.), което показва, че в елиминирането на диданозин през бъбреците участва активната тубулна секреция в допълнение към гломерулната филтрация.

Отделянето на диданозин с урината представлява приблизително 20% от дозата след приемане пер ос. Няма данни за кумулиране на диданозин след приемане пер ос в течение на 4 седмици.

Деца

Няма на разположение конкретни фармакокинетични данни за 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-голяма доза от максималната препоръчвана доза при човека (таблетки). В проучвания за токсичност при многократно приложение пер ос се установяват данни за дозо-ограничаваща токсичност по отношение на скелетната мускулатура при гризачи (но не и кучета) след продължително (> 90 дни) приемане на диданозин в дози, приблизително 1.2-12 пъти по-големи от разчетената доза при човека. В допълнение, 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. В проучвания за канцерогенност са наблюдавани не-неопластични изменения, включващи миопатия на скелетната мускулатура, чернодробни изменения и екзацербация на спонтанна възрастова обусловена



кардиомиопатия. 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. Върху мишки и плъхове са проведени проучвания за канцерогенност във връзка с третиране през целия живот от 22 или 24 месеца респективно (прилагане на продуктите с храната). Не се наблюдават лекарствено обусловени новообразувания в нито една от третираните с диданозин групи мишки по време или в края на периода на приемане. При плъхове се отбелязва статистически значима повишена заболеваемост от зърнистоклетъчни (яйчникови) тумори при женски, получаващи високата доза, от субкутанни фибросаркоми и хистиоцитарни саркоми при мъжки, получаващи високата доза и хемангиоми при мъжки, получаващи високи и средни дози диданозин. Връзката на лекарството и клиничното значение на тези статистически констатации не са ясни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

VIDEX EC 125 mg стомашно-устойчиви капсули:

Sodium carboxymethylcellulose, diethyl phtalate, 30% methacrylic acid copolymer dispersion (EUDRAGIT L30D-55), sodium starch glycolate, talc.

Капсулна обвивка: gelatin, sodium lauryl sulphate, colloidal anhydrous silica, titanium dioxide (E171).

Обозначения върху капсулната обвивка (годно за поглъщане мастило): shellac, propylene glycol, potassium hydroxide, titanium dioxide (E171), жълт и червен iron oxide (E172).

VIDEX EC 200 mg стомашно-устойчиви капсули:

Sodium carboxymethylcellulose, diethyl phtalate, 30% methacrylic acid copolymer dispersion (EUDRAGIT L30D-55), sodium starch glycolate, talc.

Капсулна обвивка: gelatin, sodium lauryl sulphate, colloidal anhydrous silica, titanium dioxide (E171).

Обозначения върху капсулната обвивка (годно за поглъщане мастило): shellac, propylene glycol, FD&C Blue #2 Aluminium Lake (132), titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172).

VIDEX EC 250 mg стомашно-устойчиви капсули:

Sodium carboxymethylcellulose, diethyl phtalate, 30% methacrylic acid copolymer dispersion (EUDRAGIT L30D-55), sodium starch glycolate, talc.

Капсулна обвивка: gelatin, sodium lauryl sulphate, colloidal anhydrous silica, titanium dioxide (E171).



Обозначения върху капсулната обвивка (годно за поглъщане мастило): shellac, propylene glycol, FD&C Blue #2 Aluminium Lake (132).

VIDEX EC 400 mg стомашно-устойчиви капсули:

Sodium carboxymethylcellulose, diethyl phtalate, 30% methacrylic acid copolymer dispersion (EUDRAGIT L30D-55), sodium starch glycolate, talc.

Капсулна обвивка: gelatin, sodium lauryl sulphate, colloidal anhydrous silica, titanium dioxide (E171).

Обозначения върху капсулната обвивка (годно за поглъщане мастило): shellac, ammonium hydroxide, propylene glycol, simethicone, red iron oxide (E172).

6.2.Физико-механични несъвместимости

Не са известни

6.3.Срок на годност

2 години

6.4.Условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5.Лекарствена форма и опаковка

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

6.6.Препоръки при употреба

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:BRISTOL-MYERS SQUIBB Co., USA

8. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА: 17 юли 2000 г

11. ПРОИЗВОДИТЕЛ: Bristol-Myers Squibb, Champ "Lachaud" – La Goualle, F-19250 Меумас, France