ИНСТРУКЦИЯ
(информация для специалистов)
по медицинскому применению препарата
АКТАСТАВ

Регистрационный номер
Торговое название препарата: Актастав
Международное непатентованное название: ставудин
Лекарственная форма капсулы.
Состав
Активное вещество – ставудин 30 мг
Вспомогательные вещества: лактоза базводная, карбоксиметилкрахмал натрия, натрия лаурилсульфат, магния стеарат, титана диоксид, вода, желатин, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат.
Описание
Твердые желатиновые капсулы № 2 белого цвета, содержащие белый порошок.
Фармакотерапевтическая группа: противовирусное [ВИЧ]средство.
Код АТХ: [J05AF04]
Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Ставудин (2'3'-дидегидро-3'-дезокситимидин) - синтетический аналог нуклеозида тимидина, подавляет репликацию ВИЧ в культивируемых клетках человека и в клеточных линиях *in vitro*. После попадания в клетку ставудин под действием клеточных ферментов превращается в активный метаболит ставудина трифосфат, который подавляет активность обратной транскриптазы ВИЧ за счет конкуренции с природным субстратом диокситимидина трифосфатом и нарушает репликацию ВИЧ. Ставудина трифосфат также усиливает терминацию цепей вирусной ДНК благодаря отсутствию в молекуле 3'-гидроксильных групп, необходимых для построения ДНК. Кроме того, ставудина трифосфат подавляет клеточные ДНК-полимеразы β и γ и заметно снижает синтез митохондриальной ДНК.
Фармакокинетика
Взрослые. Ставудин быстро всасывается при приеме внутрь. Абсолютная биодоступность составляет около 86,4%. После однократно принятой внутрь дозы максимальная концентрация препарата (Cmax) в плазме крови наблюдается менее, чем через 1 час. Значения Cmax возрастают пропорционально увеличению доз препарата. Кумуляции ставудина при его применении каждые 6, 8 или 12 часов не наблюдается. Применение препарата после или во время приема пищи не оказывает заметного влияния на фармакокинетику.
Препарат в равной степени распределяется между эритроцитами и лейкоцитами. Связывание с белками крови незначительно. После однократной пероральной дозы 40 мг концентрация в спинномозговой жидкости (СМЖ)

составляла 63 нг/мл (среднее 44 - 71 нг/мл) на протяжении 4-5 часов. Отношение СМЖ к концентрации в плазме крови составляет около 40% (среднее 31-45%).

После приема внутрь период полувыведения препарата составляет 1,4 часа и не зависит от дозы. Почечный клиренс составляет 40% от общего клиренса и почти в два раза превышает клиренс эндогенного креатинина, что указывает на активную канальцевую секрецию при выведении ставудина через почки наряду с гломерулярной фильтрацией.

Дети. Абсолютная биодоступность препарата у детей составляет в среднем 76,9%. Фармакокинетика после однократного приема препарата сходна с фармакокинетикой взрослых и не зависит от дозы. Концентрации препарата в СМЖ после однократного и многократного приема внутрь составляют от 16 до 125% по отношению к концентрации в плазме крови. Кумуляции ставудина при приеме дозы 0,125 –2 мг/кг каждые 12 часов не наблюдается. Период полувыведения составляет в среднем 1 час. Около 34,5% препарата выводится через почки в неизмененном виде.

При нарушенной функции почек клиренс ставудина снижается. Рекомендуется корректировка дозы (см. Способ применения и дозы). Больным с нарушенной функцией печени в стабильном состоянии корректировки начальной дозы препарата не требуется.

Показания к применению

Лечение ВИЧ - инфекции (в комбинации с другими нуклеозидными и ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы и ингибиторами ВИЧ-протеазы).

Противопоказания

Гиперчувствительность к ставудину и/или любому из вспомогательных веществ препарата, детский возраст до 3 лет (для данной лекарственной формы).

С осторожностью

Алкоголизм, хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 50 мл/мин), печеночная недостаточность, периферическая невропатия, применение в комбинации с диданозином, панкреатит.

Беременность и период лактации

Применение во время беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

При необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Внутрь. Время приема препарата не зависит от времени приема пищи. Доза препарата зависит от массы тела.

Взрослые и дети старше 12 лет.

< 60 кг	30 мг каждые 12 часов

Дети старше 3 лет.

Масса тела	Дозы
< 30 кг	1 мг/кг каждые 12 часов
≥ 30 кг < 60 кг	30 мг каждые 12 часов

Если проглатывание капсул затруднено, следует аккуратно открыть капсулу и принять содержимое с небольшим количеством пищи.

Взрослым с нарушенной функцией почек рекомендуется снижение дозы в зависимости от клиренса креатинина:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Дозировка в зависимости от массы тела	
	≥ 60 кг	< 60 кг
> 50[a]	40 мг каждые 12 часов	30 мг каждые 12 часов[a]
26-50	20 мг каждые 12 часов	15 мг каждые 12 часов
< 25[b]	20 мг каждые 24 часа	15 мг каждые 24 часа
[a] Обычная доза, корректировки дозы не требуется [b] Больным после сеанса гемодиализа рекомендуется принять суточную дозу препарата. В дни, когда диализ не проводится, препарат следует принимать в те же часы, что и в дни проведения гемодиализа.		

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

Побочное действие

При применении в комбинации с другими лекарственными средствами со сходной токсичностью риск развития побочных эффектов возрастает.

Периферическая невропатия является тяжелым и дозозависимым побочным эффектом применения препарата. Риск развития этого эффекта возрастает при одновременном применении с диданозином. Периферическая невропатия обычно сопровождается двусторонним симметричным чувством онемения конечностей: покалывание и боли в ступнях ног и меньше в кистях рук. В клинических исследованиях частота проявления этих реакций зависела от дозы и/или от стадии заболевания. На ранних стадиях заболевания эти явления менее частые.

Панкреатит различной степени тяжести, включая летальный исход, может развиться у больного на разных этапах лечения и не зависит от того, применяется ли препарат в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами, или от степени иммуносупрессии. При применении препарата в комбинации с диданозином или другими препаратами, обладающими токсическим действием на поджелудочную железу, риск развития панкреатита повышается.

Молочнокислый ацидоз. Тяжелая форма стеатоза с гепатомегалией, включая случаи летального исхода, отмечаются при применении нуклеозидных аналогов при монотерапии или в комбинации с другими антивирусными препаратами, включая ставудин. При применении ставудина в комбинации с диданозином риск нарушения функции печени значительно возрастает. Тошнота, рвота, боли в абдоминальной области, учащенное дыхание или одышка, или мышечная слабость могут указывать на развитие молочнокислого ацидоза.

Другие побочные эффекты: тромбоцитопения, гепатит, нарушения функции печени, астения, головная боль, бессонница, головокружение; сухость во рту, снижение аппетита, диарея, панкреатит; повышение активности «печеночных»

трансаминаз, гипербилирубинемия, нейтропения, аллергические реакции (кожная сыпь, лихорадка), артралгия, миалгия, озноб.

Дети: в клинических исследованиях побочные эффекты препарата у больных детей и взрослых были схожими. Развитие периферической невропатии у детей наблюдалось реже, чем у взрослых. Однако симптомы периферической невропатии у детей было выявить труднее.

Передозировка

Периферическая невропатия и нарушение функции печени.

Лечение: симптоматическое.

Ставудин удаляется при гемодиализе (скорость выведения составляет 120±18мл/мин). Перитонеальный диализ не эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Ставудин не рекоменудется применять одновременно с зидовудином. Превращение ставудина в активный метаболит снижается в присутствии зидовудина, фосфорилирование ставудина также замедляется в присутствии доксорубицина и рибавирина.

Одновременно принимаемые диданозин, ламивудин или нелфинавир не влияют на эффективность препарата. Риск развития побочных эффектов возрастает при одновременном применении с диданозином.

Ставудин почти не связывается с белками крови, что указывает на малую вероятность лекарственных взаимодействий с участием механизма вытеснения из мест связывания.

Не рекомендуется сопутствующий прием препаратов, вызывающих периферические неврологические расстройства (хлорамфеникол, цисплатин, дапсон, этамбутол, этионамид, гидралазин, изониазид, литий, метронидазол, нитрофурантоин, фенитоин, винкристин, залцитабин).

Особые указания

Препарат следует применять с осторожностью у больных с повышенным риском развития периферической невропатии, при прогрессирующей ВИЧ-инфекции, с периферической невропатией в анамнезе, а также при применении в комбинации с диданозином. Чувство онемения, покалывания или боли в конечностях могут указывать на развитие периферической невропатии, которые могут исчезать сразу после прекращения приема препарата. При появлении указанных симптомов следует временно прекратить лечение препаратом. Возобновлять лечение препаратом можно только после полного исчезновения симптомов. Может потребоваться уменьшение дозы до половины рекомендованной.

Препарат следует применять с осторожностью у больных с повышенным риском развития панкреатита, при прогрессирующей ВИЧ-инфекции, при одновременном назначении с диданозином. При появлении симптомов панкреатита лечение препаратом следует приостановить. При повторном назначении препарата исключить одновременное применение диданозина и гидроксимочевины.

Независимо от того, как применяется препарат, в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами, биохимические показатели функции печени могут повышаться. С целью раннего выявления развития панкреатита необходимо чаще проверять функцию поджелудочной железы.

Форма выпуска

Капсулы 30 мг.

По 60 капсул в полиэтиленовый пакет. По 1 пакету в контейнер из полиэтилена высокой плотности с крышкой с отрывным язычком или с навинчивающейся крышкой. По 60 капсул и пакетик с силикагелем в контейнер из полиэтилена высокой плотности с навинчивающейся крышкой из полиэтилена высокой плотности. По 1 контейнеру с инструкцией по применению в картонную пачку. По 112 картонных пачек вместе с инструкциями по применению в коробку из 5-слойного гофрированного картона (для стационаров).

Условия хранения

В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25° С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Производитель

АО «Актавис Групп», Исландия, произведено «Эмкюр Фармасьютикалз Лтд», Индия

Т-184, М.И.Д.С, Бхосари, Пуна-411026, Индия

Представлено в России:

Представительство АО «Актавис» в г. Москве

Претензии потребителей направлять по адресу:

127018, г. Москва, ул. Сущевский Вал, д. 18

Тел. 644-44-14 Факс. 644-44-24

И.о. директора ИДКЭЛС С.В.Буданов

Представитель фирмы Н.А.Кулинченко