ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ВЕРО-СТАВУДИН

Регистрационный номер:
Торговое название препарата: Веро-ставудин
Международное непатентованное название: ставудин
Лекарственная форма: капсулы

Состав
1 капсула содержит:
активное вещество: ставудин – 30 мг;
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный), крахмал кукурузный, магния стеарат; твердые желатиновые капсулы [железа оксид желтый, титана диоксид, желатин, краситель солнечный закат желтый (Е 110)].

Описание
Капсулы №1, корпус белого цвета, крышечка оранжевого цвета. Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное средство [ВИЧ] средство

Код АТХ: J05AF04

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Ставудин - синтетический аналог нуклеозида тимидина, подавляет репликацию вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) в культивируемых клетках человека. После попадания в клетку ставудин под действием клеточных ферментов превращается в активный метаболит - ставудинтрифосфат, который подавляет активность обратной транскриптазы ВИЧ за счет конкуренции с природным субстратом тимидинтрифосфатом. Благодаря отсутствию в молекуле 3'-гидроксильных групп, необходимых для построения ДНК, ставудина трифосфат ингибирует синтез вирусной ДНК. Наряду с обратной транскриптазой, клеточная ДНК-полимераза γ также чувствительна к ингибированию ставудинтрифосфатом, в то время как для ингибирования клеточных ДНК-полимераз α и β требуется количество ставудина, в 4000 и 40 раз (соответственно) превышающие, количество ставудина, приводящего к ингибированию обратной транскриптазы.
Фармакокинетика
Взрослые. Ставудин быстро всасывается при приеме внутрь. Абсолютная биодоступность составляет около 86,4%. После однократно принятой внутрь дозы максимальная концентрация препарата в плазме крови (C_{max}) наблюдается менее чем через 1 час. Значение C_{max} возрастает пропорционально увеличению дозы 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. Кажущийся объем распределения после однократного приема препарата составляет в среднем 46 литров и не зависит от дозы. Незначительная часть связывается с белками плазмы, около половины – с форменными элементами крови. После однократной пероральной дозы 40 мг концентрация в спиномозговой жидкости (СМЖ) составляет в среднем 63 нг/мл (44-71 нг/мл) на протяжении 4-5 часов. Отношение концентрации в СМЖ к концентрации в плазме крови составляет около 40%. Метаболизм играет незначительную роль в клиренсе ставудина. После однократного или многократного приема ставудина , 34±5% и 40±12% неизмененного ставудина соответственно

обнаруживалось в моче. После приема внутрь период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 2 часов и не зависит от дозы. Общий клиренс ставудина в неизмененном виде составляет 594 ± 164 мл/мин. Почечный клиренс ставудина составляет 237 ± 98 мл/мин кажущегося общего клиренса и почти в два раза превышает клиренс эндогенного креатинина, что указывает на активную канальцевую секрецию при выведении ставудина через почки наряду с *клубочковой* фильтрацией.

Нарушение функции почек. Отмечено снижение клиренса ставудина при снижении клиренса креатинина. Рекомендуется коррекция дозы у пациентов с нарушенной функцией почек (см. Способ применения и дозы).

Нарушение функции печени. Фармакокинетика препарата у пациентов с нормальной и нарушенной функцией печени существенно не различается. Пациентам с нарушенной функцией печени в стабильном состоянии корректировки начальной дозы препарата не требуется.

Дети. Абсолютная биодоступность препарата у ВИЧ-инфицированных в возрасте от 5 недель до 15 лет составляет в среднем 76,9%. Фармакокинетика после однократного приема препарата сходна с фармакокинетикой взрослых и не зависит от дозы. Концентрации препарата в спинномозговой жидкости 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. *Кажущийся общий клиренс препарата – 14 мл/мин/кг.* Период полувыведения составляет в среднем 1 час.

Показания к применению

Лечение ВИЧ-инфекции в составе комбинированной терапии.

Противопоказания

- гиперчувствительность к ставудину и/или любому из компонентов препарата;
- редкая наследственная непереносимость лактозы, *дефицит* лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- дети с массой тела менее 30 кг;
- хроническая почечная недостаточность при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин;
- одновременное применение с гидроксикарбамидом;
- одновременное применение с зидовудином.

С осторожностью: *нарушение функции печени, включая хронический гепатит в активной стадии*; периферическая нейропатия *в анамнезе*, панкреатит *в анамнезе*, совместное применение с доксорубицином и рибавирином.

Беременность и период лактации

Данные по применению у беременных и в период лактации отсутствуют. Применять во время беременности возможно только в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости применения ставудина в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

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

Доза препарата зависит от массы тела.

Взрослые и дети с массой тела не менее 30 кг:

Масса тела	Дозы
≥ 60 кг	*40 мг каждые 12 часов
< 60 кг	30 мг каждые 12 часов

* При назначении пациентам с массой тела более 60 кг следует использовать другие лекарственные формы.

Применение при нарушении функции почек
Взрослые: коррекция дозы проводится в зависимости от степени нарушения функции почек

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]
Обычная доза, коррекции дозы не требуется		

* При назначении пациентам с массой тела более 60 кг следует использовать другие лекарственные формы.

Применение при нарушении функции печени
При стабильном состоянии пациентов с печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется. При быстром увеличении активности аминотрансфераз во время лечения терапию следует временно прекратить.

Побочные эффекты
Со стороны нервной системы: депрессия, периферические нейропатии, парестезия, периферический неврит, головокружение, патологические сновидения, головная боль, бессонница, сонливость, патологические мысли, тревожность, эмоциональная лабильность, выраженная мышечная слабость (чаще всего при гиперлактатемии или лактоацидозе), усталость, астения;
Со стороны пищеварительной системы: панкреатит (1%) различной степени тяжести, включая случаи с летальным исходом; диарея; абдоминальные боли, тошнота, диспепсия, рвота, гепатит, желтуха, стеатоз печени, печеночная недостаточность;
Со стороны эндокринной системы и обмена веществ: гинекомастия; сахарный диабет, гипергликемия;
Метаболические нарушения: липоатрофия, липодистрофия, анорексия; ассимптоматическая гиперлактатемия; лактоацидоз;
Со стороны крови и кроветворных органов: анемия, нейтропения, тромбоцитопения;
Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгии, миалгии.
Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница;
Дети: в клинических исследованиях побочные эффекты препарата у детей и взрослых больных были схожими. Развитие периферической нейропатии у детей наблюдалось реже, чем у взрослых.

Передозировка
Дозы препарата, в 12 раз превышающие рекомендуемую дневную дозу, не вызывают у взрослых симптомов острой токсичности.
Симптомы при хронической передозировке: периферическая невропатия, нарушение функции печени.
Лечение: симптоматическое.
Ставудин удаляется при гемодиализе (скорость выведения составляет 120±18мл/мин). Перитониальный диализ неэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Ставудин не рекомендуется 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 не ингибирует основные изоформы цитохрома P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 и

CYP3A4), поэтому взаимодействия ставудина с препаратами, метаболизирующимися при помощи данных ферментов, маловероятны.
Ставудин почти не связывается с белками крови, что указывает на малую вероятность фармакокинетических взаимодействий с препаратами, связывающимися с белками.
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 нейропатии*, при прогрессирующей ВИЧ-инфекции, с периферической нейропатией в анамнезе. Риск развития этого эффекта возрастает при одновременном применении в комбинации с нейротоксичными препаратами, включая диданозин. Чувство онемения, покалывания или боли в конечностях могут указывать на развитие периферической нейропатии. Данные симптомы могут исчезнуть 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 коррекция дозы препарата. Помимо дозы препарата, частота этих явлений зависит и/или от стадии заболевания (на ранних стадиях регистрируются реже).

Препарат следует применять с осторожностью у больных с повышенным риском развития панкреатита, при прогрессирующей ВИЧ-инфекции, при одновременном назначении с диданозином. *Панкреатит* различной степени тяжести, включая случаи с летальным исходом, может развиться у больного на разных этапах лечения вне зависимости от степени иммуносупрессии и дозы. При появлении симптомов панкреатита лечение препаратом следует прекратить. При повторном назначении препарата исключить одновременное применение диданозина и гидроксикарбамида, пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением. Особую группу риска представляют пациенты с панкреатитом в анамнезе. С целью раннего выявления развития панкреатита необходимо чаще проверять функцию поджелудочной железы.

Лактоацидоз и тяжелая форма стеатоза печени с гепатомегалией, включая случаи с летальным исходом, отмечаются при применении нуклеозидных аналогов в комбинации с другими антиретровирусными препаратами. При применении ставудина в комбинации с диданозином риск нарушения функции печени значительно возрастает. Факторами риска являются женский пол, ожирение и длительное использование нуклеозидных аналогов. Особую группу риска представляют беременные женщины. Признаками развития симптоматической гиперлактатемии или лактоацидоза могут быть общая усталость, симптомы со стороны пищеварительной системы (тошнота, рвота, боль в брюшной полости, внезапное необъяснимое снижение массы тела), симптомы со стороны дыхательной системы (учащенное дыхание, отдышка), мышечная слабость, чаще связанная с симптоматической гиперлактатемией или синдромом лактоацидоза, в редких случаях отмечались при лечении ставудином. При появлении описанных симптомов или получении лабораторного подтверждения лактоацидоза или выраженной гепатотоксичности следует прекратить лечение препаратом.

При применении комбинации антиретровирусных препаратов в сочетании с гидроксикарбамидом, а также при назначении ставудина пациентам с *заболеваниями печени* следует обеспечить тщательное наблюдение за пациентами, при появлении признаков ухудшения функции печени следует рассмотреть вопрос об отмене лечения. В связи с

частотой случаев летального исхода при назначении комбинированной терапии гидроксикарбамидом, диданозином и ставудином назначение данной схемы следует избегать.

В связи с тем, что клиренс ставудина снижается при снижении клиренса креатинина, дозу ставудина для пациентов *с нарушением функции почек* (клиренс креатинина $\leq$ 50 мл/мин) следует корригировать.
Перераспределение жировой клетчатки отмечается у пациентов, получающих антиретровирусную терапию – ожирение по центральному типу, увеличение количества жировой клетчатки в дорсоцервикальной зоне («буйволиный» горб), уменьшении жировой клетчатки конечностей и лица, «кушингоидное лицо», увеличение молочных желез.

В редких случаях при лечении ставудином развивается *мышечная слабость* с симптомами сходными с клиническими признаками синдрома Гийена-Барре (включая дыхательную недостаточность). Симптомы могут сохраниться или ухудшиться после прекращения терапии.

У пациентов принимавших ставудин, особенно при длительном лечении антиретровирусными препаратами, отмечались случае *остеонекроза*, в этиологии которого важную роль играют такие факторы как лечение кортикостероидами, злоупотребление алкоголя, выраженная иммуноспрессия, ожирение.

Существуют сообщения о *митохондриальной дисфункции* (часто переходящие, анемия, нейтропения, гиперлактатемия, гиперлипаземия) у ВИЧ-негативных детей, подвергшихся влиянию нуклеозидных аналогов внутриутробно или сразу после рождения. К более поздним проявлениям данного нарушения являются гипертонус мускулатуры, судроги, аномалии поведения.

Следует тщательно наблюдать за пациентами старше 65 лет, т.к. они представляют группу повышенного риска развития периферической нейропатии, кроме того у данной возрастной группы в среднем выше частота нарушений функции почек, что следует учитывать при назначении ставудина.

Синдром реактивации иммунитета проявляется обострением вялотекущих инфекций и активизацией условно-патогенной флоры и также наблюдается на начальном этапе лечения. Следует тщательно контролировать состояние пациентов с целью своевременного выявления любых воспалительных заболеваний и их лечения.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и опасными механизмами
ВАлияние препарат на способность управлять транспортными средствами и опасными механизмами не изучалось, однако исходя их фармакодинамики препарата, можно предположить, что он не оказывает влияние на способность концентрации внимания.

Форма выпуска
Капсулы по 30 мг. По 7, 10 или 14 капсул в контурную ячейковую упаковку. По 28 или 56 капсул в банку из полимерных материалов. Каждую банку или 8 контурных ячейковых упаковок по 7 капсул, или 27 контурных ячейковых упаковок по 10 капсул, или 4 контурные

Условия хранения
При температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
2 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Производитель: ОАО «ВЕРОФАРМ»
Юридический адрес: 107023 г. Москва, Барабанный пер., д. 3
Адрес производства и принятия претензий: 308013 г. Белгород, ул. Рабочая, д.14
Тел. (4722) 21-32-26 Факс (4722) 21-34-71

Начальник Медицинского управления

Открытое Акционерное Общество "ВЕРОФАРМ" "VEROPHARM" ОГРН 1027739148820 ОАО Дирекция по развитию * МОСКВА *

Т.И. Скоблик

ФГБУ МЗСР ЭКСПЕРТНЫЙ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1

52598