МИНЗДРАВ РОССИИ
№ П015401/02-160316
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Внимательно прочитайте эту Инструкцию, перед тем как начать прием/использование этого лекарства.

• Сохраните Инструкцию, она может потребоваться вновь.

• Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.

• Это лекарство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ЗЕРИТ® (ZERIT®)

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Зерит® (Zerit®)

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ (МНН): ставудин (stavudine)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: порошок для приготовления раствора для приема внутрь

СОСТАВ*

1 флакон с препаратом содержит:

Активное вещество: ставудин – 0,200 г;

Вспомогательные вещества:

метилпарагидроксибензоат 0,300 г, пропилпарагидроксибензоат 0,030 г, кармеллоза натрия 0,499 г, тритурация пеногасителя в сахарозе** 0,499 г, ароматизатор вишневый пульверизованный сухой (FMC# 20194) 0,798 г, сахароза 9,646 г. В 1 мл приготовленного раствора содержится 1 мг ставудина.

** - Фасовка производится с учетом перезакладки в 5%, что необходимо для гарантированного извлечения 200 мл препарата. При этом количество ставудина во флаконе с учетом перезакладки – 210 мг, масса содержимого с учетом перезакладки – 12,6 г.*

*** состав тритурации пеногасителя в сахарозе: сахароза 0,494 г, симетиконовая эмульсия (30%) 0,005 г.*

ОПИСАНИЕ

Кристаллический порошок от почти белого до светло-розового цвета без видимых посторонних включений. При растворении в воде образуется мутный коллоидный раствор, от бесцветного до слабо-розового цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:

Противовирусное [ВИЧ] средство

Код АТХ: J05AF04

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Применение препарата Зерит® в составе комбинированной терапии приводит к снижению активности вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), препятствуя репликации ВИЧ РНК, что приводит к увеличению числа CD4+-клеток. Вирусная супрессия более продолжительна при комбинированной терапии тремя препаратами по сравнению с комбинированной терапией двумя лекарственными средствами.

Механизм действия

Ставудин - противовирусное средство, синтетический аналог нуклеозида тимидина, подавляет репликацию 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 также чувствительна к ингибированию ставудинтрифосфатом, в то время как для ингибирования клеточных ДНК-полимераз α и β требуются количества ставудина, в 4000 и 40 раз (соответственно) превышающие количество ставудина, приводящего к ингибированию обратной транскриптазы.

Изучение ингибирующей активности ставудина в комбинации с **зидовудином** показало, что оба препарата фосфорилируются клеточной тимидинкиназой. Однако, превращение зидовудина в активную форму происходит быстрее, чем превращение ставудина в активный метаболит ставудинтрифосфат. В связи с этим комбинированное лечение этими препаратами не рекомендуется.

Резистентность и перекрестная резистентность

Чувствительность к ставудину изучали на культуре клеток, выделенных у пациентов, получавших ставудин. Выявлено снижение чувствительности к ставудину после длительного курса лечения; при этом обнаружено несколько случаев множественной резистентности к аналогам нуклеозидов. Наблюдались также случаи перекрестной резистентности к ингибиторам обратной транскриптазы. Так, длительное лечение ставудином может индуцировать или поддерживать резистентность к зидовудину. При наличии мутаций гена ВИЧ-1 (особенно M41L и T215Y) в результате лечения аналогами нуклеозидов назначение ставудина не рекомендуется.

Фармакокинетика

Абсорбция

Ставудин быстро всасывается при приеме внутрь. Абсолютная биодоступность составляет около 86,4%. Менее чем через 1 час после многократного приема в дозах 0,5 мг/кг отмечается максимальная концентрация препарата (Cmax) в плазме крови, составляющая около 810 нг/мл. Значения Cmax возрастают пропорционально увеличению дозы препарата. Заметной кумуляции ставудина при его применении каждые 6, 8 или 12 часов не наблюдалось.

Площадь под кривой "концентрация – время" (AUC) ставудина у ВИЧ-инфицированных пациентов без симптомов заболевания не различалась в зависимости от приема натощак или после приема пищи.

Распределение

Кажущийся объем распределения после внутривенной одночасовой инфузии препарата составляет в среднем 46 литров и не зависит от дозы. Связывание с белками крови незначительно. Препарат в равной степени распределяется между эритроцитами и плазмой крови. После однократного приема ставудина внутрь в дозе 40 мг его концентрация в спинномозговой жидкости (СМЖ) здоровых добровольцев составляла в среднем 63 нг/мл (44 - 71 нг/мл) на протяжении 4-5 часов. Концентрация ставудина в СМЖ составляла в среднем 40% (31-45%) от его концентрации в плазме крови.

Метаболизм и выведение

Метаболизм играет ограниченную роль в клиренсе ставудина. После приема 80 мг [14C] – ставудина, основным компонентом суммарной плазменной радиоактивности был неизмененный ставудин, тогда как метаболиты составляли незначительную часть суммарной радиоактивности. У здоровых добровольцев примерно соответственно 95% и 3% радиоактивности определялись в моче и кале. В моче обнаруживалось 73,7% радиоактивного неизмененного ставудина, а в кале - 62%. Период полувыведения ставудина при однократном и многократном применении внутрь

составляет 1,44 – 2,28 часа и не зависит от дозы. Почечный клиренс ставудина в неизмененном виде составляет приблизительно 272 мл/мин, что соответствует приблизительно 67% кажущегося общего клиренса. Почечный клиренс почти в два раза превышает клиренс эндогенного креатинина, что указывает на активную канальцевую секрецию наряду с клубочковой фильтрацией.

Нарушение функции почек. Отмечено снижение клиренса ставудина при снижении клиренса креатинина. Рекомендуется коррекция дозы у пациентов с нарушенной функцией почек.

Нарушение функции печени. Параметры фармакокинетики препарата у больных с нарушенной и нормальной функцией печени сходны. При стабильном состоянии больных с нарушенной функцией печени коррекции дозы препарата не требуется.

Пожилые больные. Фармакокинетика препарата у пациентов старше 65 лет не изучалась.

Дети. Абсолютная биодоступность препарата у ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 5 недель до 15 лет составляет в среднем 76,9%. При приеме доз 0,125 –2 мг/кг каждые 12 часов фармакокинетические параметры после приема первой дозы и при повторных приемах не различаются, что свидетельствует об отсутствии кумуляции ставудина. Объем распределения после внутривенных инфузий препарата составляет 0,73 л/кг. Концентрации препарата в СМЖ составляют 16 - 125% от концентрации в плазме крови. Кажущийся общий клиренс препарата - 14 мл/мин/кг, период полувыведения в среднем 1 час.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение ВИЧ-инфекции в составе комбинированной терапии в случае, когда другие антиретровирусные препараты не могут быть использованы. Продолжительность терапии препаратом Зерит® должна быть ограничена максимально коротким промежутком времени.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к ставудину или любому другому компоненту препарата;
- Детский возраст до 3-х месяцев;
- Одновременное применение с гидроксимочевиной;
- Одновременное применение с зидовудином;
- Врожденная непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы/изомальтазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Нарушения функции печени, включая хронический гепатит в активной стадии; периферическая нейропатия в анамнезе, панкреатит в анамнезе, совместное применение с доксорубицином и рибаварином, сахарный диабет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Адекватных и хорошо контролируемых исследований применения препарата Зерит® у беременных женщин не проводилось. Сообщалось о случаях лактоацидоза у беременных пациенток, получавших комбинацию ставудина и диданозина с другими антиретровирусными препаратами. Использовать препарат Зерит® в составе комбинированной терапии с диданозином во время беременности следует только в случае крайней необходимости, обоснованной клинической ситуацией. Клинический опыт применения препарата Зерит® ограничен у беременных женщин, но были сообщения о врожденных пороках и выкидышах. Пациентки, принимающие ставудин во время беременности, должны находиться под тщательным наблюдением в связи с возможным развитием лактоацидоза/ стеатоза печени.

Данных о проникновении ставудина в грудное молоко нет. В связи с невозможностью исключить риск побочных эффектов для ребенка и риск передачи инфекции от матери грудному ребенку, рекомендуется прекратить грудное вскармливание во время лечения препаратом.

В исследованиях на крысах не было отмечено случаев неблагоприятного влияния на фертильность при использовании дозы ставудина, в 216 раз превышающей рекомендуемую терапевтическую дозу.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь. Для обеспечения оптимального всасывания препарат Зерит® должен приниматься натощак (по крайней мере за 1 час до еды). Если это невозможно, то с легким завтраком/ужином.

У пациентов, начинающих лечение препаратом Зерит®, продолжительность терапии должна быть ограничена максимально коротким промежутком времени с последующим переходом на соответствующую альтернативную схему лечения, когда это возможно. Необходимо часто оценивать состояние пациентов, продолжающих прием препарата Зерит®, и переводить их на соответствующую альтернативную схему лечения, когда это возможно.

Взрослые:

Рекомендуемая доза препарата определяется массой тела пациента (см. ниже).

Масса тела	**Дозы**

≥ 60 кг	40 мг (40 мл) каждые 12 часов
< 60 кг	30 мг (30 мл) каждые 12 часов

Дети от 3-х месяцев до 18 лет:

Рекомендуемые дозы с учетом массы тела ребенка приведены в таблице ниже.

Масса тела	**Дозы**
< 30 кг	1 мг/кг каждые 12 часов
≥ 30 кг < 60 кг	30 мг (30 мл) каждые 12 часов.
≥ 60 кг	40 мг (40 мл) каждые 12 часов

Особые группы пациентов

Применение при нарушении функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется.

Применение при нарушении функции почек

Взрослые: коррекция дозы проводится в зависимости от степени нарушения функции почек (см. таблицу ниже).

Клиренс креатинина (мл/мин)	**Доза в зависимости от массы тела**	
	≥ 60 кг	**< 60 кг**
> 50[а]	40 мг (40 мл) каждые 12 часов	30 мг (30 мл) каждые 12 часов
26-50	20 мг (20 мл) каждые 12 часов	15 мг (15 мл) каждые 12 часов
≤ 26[б]	20 мг (20 мл) каждые 24 часа	15 мг (15 мл) каждые 24 часа
[а] Обычная доза, коррекции дозы не требуется [б] Для пациентов на гемодиализе: суточную дозу препарата принимают по окончании сеанса гемодиализа. В дни, когда диализ не проводится, препарат следует принимать в те же часы, что и в дни проведения гемодиализа.		

Дети:

В связи с тем, что ставудин в основном выводится почками, нарушение функции почек у детей может оказывать влияние на клиренс ставудина. Четкие рекомендации по коррекции режима терапии в таких случаях отсутствуют, однако при необходимости следует рассмотреть вопрос о снижении дозы и/или увеличении интервала между приемами препарата в том же соотношении, что и у взрослых.

Пожилые пациенты

Не проводилось специальных исследований касательно применения препарата Зерит® у пациентов старше 65 лет.

Периферическая нейропатия

При развитии симптомов периферической нейропатии (длительное онемение, шум в ушах, боли в ступнях и/или в кистях) пациенты должны быть переведены на соответствующую альтернативную схему лечения, когда это возможно. При невозможности перевода на альтернативную схему лечения принимают решение о снижении дозы ставудина, одновременно тщательно контролируя симптомы периферичексой нейропатии и поддерживая удовлетворительное подавление вируса. Возможные преимущества от снижения дозы должны соотноситься в каждом индивидуальном случае с риском снижения внутриклеточной концентрации ставудина.

Приготовление раствора для приема внутрь

К содержимому флакона добавить 202 мл воды и встряхнуть до полного растворения. Приготовленный раствор может слегка опалесцировать. Извлекаемый объем раствора в одном флаконе составляет 200 мл. Дозу отмеряют вложенным в упаковку препарата мерным колпачком. Перед каждым отмериванием дозы раствор следует взболтать.

При необходимости дозирования объема препарата менее 10 мл используют любой подходящий шприц.

Приготовленный раствор следует хранить в плотно закрытом флаконе, в холодильнике (2-8°С), не более 30 дней.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Перед применением необходимо оценить предполагаемую пользу и возможный риск применения для каждого пациента и тщательно рассмотреть возможность перевода на альтернативную схему лечения.

Побочные эффекты, которые часто отмечаются при использовании различных терапевтических схем с применением препарата Зерит®:

периферическая нейропатия, лактоацидоз, панкреатит, гепатит, печеночная недостаточность, липоатрофия/липодистрофия.

Периферическая нейропатия/ периферические неврологические симптомы: при применении схемы **ставудин + ламивудин + эфавиренз** частота периферических неврологических симптомов составила 19%.

Панкреатит: случаи панкреатита, иногда с летальным исходом, отмечался у более 1% пациентов, получавших препарат Зерит® в составе комбинированной терапии.

Лактоацидоз: случаи лактоацидоза, иногда с летальным исходом, отмечались при применении нуклеозидных аналогов. Мышечная слабость отмечалась в редких случаях при применении препарата Зерит® в составе комбинированной антиретровирусной терапии.

Гепатит или печеночная недостаточность, иногда с летальным исходом, отмечались при применении препарата Зерит® и других нуклеозидных аналогов.

Липоатрофия/липодистрофия: случаи липоатрофии/липодистрофии отмечались при применении препарата Зерит® и других нуклеозидных аналогов.

Ниже приводится частота побочных реакций при применении препарата Зерит® в виде комбинированной терапии в соответствии с общепринятой классификацией: Очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000).

Постмаркетинговые данные о побочных эффектах, зарегистрированных при применении ставудина, в том числе при совместном применении ставудина + ламивудина + эфавиренза:

Со стороны эндокринной системы: нечасто – гинекомастия; частота неизвестна - сахарный диабет, гипергликемия;

Со стороны органов пищеварения: часто –абдоминальные боли, диспепсия; очень часто - диарея, тошнота, рвота; нечасто – панкреатит, гепатит, желтуха;

Метаболические нарушения: часто – липоатрофия, липодистрофия, бессимптомная гиперлактатемия; нечасто – лактоацидоз (иногда с мышечной слабостью), анорексия;

Со стороны опорно-двигательного аппарата: нечасто – артралгия, миалгия;

Со стороны нервной системы: очень часто - периферическая нейропатия, парестезия, периферический неврит, головная боль; часто – депрессия, головокружение, "необычные" сновидения, бессонница, сонливость, "необычные" мысли, тревожность, эмоциональная лабильность; частота неизвестна - выраженная мышечная слабость (чаще всего при гиперлактатемии или лактоацидозе);

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень часто – сыпь, зуд; нечасто – крапивница.

Со стороны системы крови и органов кроветворения: частота неизвестна – макроцитоз, анемия, нейтропения, тромбоцитопения;

Со стороны печени: частота неизвестна - стеатоз печени, гепатит и печеночная недостаточность;

Организм в целом: часто – усталость; нечасто – астения, аллергические реакции.Ниже приведены побочные реакции любой степени тяжести, которые отмечались **в клинических исследованиях** при различных режимах терапии с использованием ставудина с частотой не менее 1%.

Организм в целом: астения, потливость;

Со стороны органов пищеварения: метеоризм, сухость во рту, повышенный аппетит, гастрит, запор;

Со стороны нервной системы: спутанность сознания, эмоциональная лабильность, нервное возбуждение, головокружение, эйфория, беспокойство, ступор, снижение либидо, нарушение координации, галлюцинации;

Метаболические нарушения: гипертриглицеридемия, снижение массы тела;

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, боли в конечностях;

Со стороны органов чувств: извращение вкуса.

Лактоацидоз, панкреатит, гепатит и желтуха в этих исследованиях отмечались у менее 1% пациентов.

Описание отдельных побочных эффектов

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом в начале применения комбинированной антиретровирусной терапии могут развиваться воспалительные реакции в ответ на асимптоматические или остаточные оппортунистические инфекции, которые могут приводить к серьезным клиническим последствиям или отягощению симптомов. Соответствующим примером могут служить цитомегаловирусные ритиниты, генерализованные и/или локальные микобактериальные инфекции и пневмоцистная пневмония. Любые воспалительные реакции должны быть оценены, и назначена соответствующая терапия.

Отмечались также аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса). Однако время возникновения подобных побочных эффектов разное, и может даже быть через несколько месяцев после начала терапии.

Липодистрофия и метаболические нарушения

Применение комбинированной антиретровирусной терапии ассоциировалось с перераспределением подкожной жировой клетчатки (липодистрофией) у ВИЧ-инфицированных пациентов, включая уменьшение количества подкожного жира в периферийных областях, в области лица, увеличение интраабдоминальной и висцеральной подкожной жировой клетчатки, гипертрофия грудной клетки и аккумуляция дорсоцервикального жира («буйволиный горб»).

Липоатрофия развивается с течением времени, наблюдается у большинства пациентов, и часто не исчезает при отмене терапии препаратом Зерит®.

Комбинированная антиретровирусная терапия ассоциирована с такими метаболическими нарушениями как гипертриглицеридемия; гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность, гипергликемия, гиперлактатемия.

Остеонекроз

Отмечались случаи развития остеонекроза у пациентов с общепризнанными факторами риска, в запущенных случаях ВИЧ-инфекции или при длительной комбинированной антиретровирусной терапии. Частота развития данного побочного эффекта неизвестна.**Изменения лабораторных показателей, зарегистрированные при комбинировании терапии препаратом Зерит® с другими препаратами:**

- Комбинированная терапия **ставудин + ламивудин + индинавир:** билирубин >2.6 х ВГН (верхняя граница нормы) (7%); АСТ >5 х ВГН (5%); АЛТ >5 х ВГН (6%); липаза >2 х ВГН (6%); ГГТ >5 х ВГН (2%); амилаза >2 х ВГН (4%);
- Комбинированная терапия **ставудин + диданозин + индинавир:** билирубин >2.6 х ВГН (16%); АСТ >5 х ВГН (7%); АЛТ >5 х ВГН (8%); липаза >2 х ВГН (5%); ГГТ >5 х ВГН (5%); амилаза > 2 х ВГН (8%).

Изменения лабораторных показателей, зарегистрированные у пациентов, получающих антиретровисную терапию впервые:

- Комбинированная терапия **ставудин + ламивудин + эфавиренз:** АСТ >5 х ВГН (3%), АЛТ >5 х ВГН (3%), липаза >2 х ВГН (3%), нейтропения (ANC <750/мм3) (5%), анемия (гемоглобин <80 г/л) (менее 1%), тромбоцитопения (тромбоциты <50,000/мм3) (2%).

Отмечена связь между применением препарата Зерит® в некоторых ранних исследованиях и развитием макроцитоза (у 30 % пациентов наблюдалось увеличесние значения MCV (средний объем эритроцита) > 112 fl.

Дети от 3-х месяцев до 18 лет

В клинических исследованиях побочные эффекты препарата у детей (с момента рождения и до пубертатного периода) и взрослых больных были схожими. Развитие периферической нейропатии у детей наблюдалось реже, чем у взрослых, однако ее симптомы у детей сложнее поддаются выявлению.

В постмаркетинговых исследованиях митохондриальная дисфункция отмечалась у новорожденных пациентов и детей, принимающих 1 и более нуклеозидных препаратов. У

новорожденных и детей младше 3 месяцев наблюдался рост таких побочных эффектов как повышение уровня молочной кислоты, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, повышение уровня печеночных трансаминаз и липидов, включая гипертриглицеридемию. Число подобных наблюдений у детей старше 3 месяцев слишком невелико, чтобы отмечать зависимость их появления от приема препарата Зерит®.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Дозы препарата, в 12 раз превышающие рекомендуемую дневную дозу, не вызывают у взрослых симптомов острой токсичности. При хронической передозировке могут отмечаться периферическая нейропатия и нарушение функции печени. Клиренс ставудина при гемодиализе составляет 120 мл/мин, при этом неизвестно, в какой степени использование гемодиализа при передозировке способствует ускорению выведения препарата из организма.

Неизвестно, выводится ли ставудин при помощи перитонеального диализа. При передозировке необходимо наблюдение врача и, при необходимости, симптоматическое лечение.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ И ДРУГИЕ ФОРМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Препарат Зерит® не рекомендуется применять одновременно с препаратом зидовудин, поскольку зидовудин может полностью ингибировать внутриклеточное фосфорилирование ставудина.

Следует соблюдать осторожность при совместном применении ставудина с **доксорубицином и рибаварином,** так как доксорубицин и рибаварин в условиях in vitro также ингибируют фосфорилирование ставудина.

При комбинированной терапии препаратом Зерит® с **диданозином, ламивудином** или **нелфинавиром** фармакокинетических взаимодействий между ставудином и этими препаратами не наблюдалось.

Ставудин не ингибирует основные изоформы цитохрома P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4), поэтому взаимодействия ставудина с препаратами, метаболизирующимися при помощи данных ферментов, маловероятны.

Ставудин не связывается с белками крови, что указывает на малую вероятность фармакокинетических взаимодействий с препаратами, связывающимися с белками плазмы. Специальные исследования лекарственных взаимодействий ставудина и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, таких как эфавиренз или невирапин, не проводились,

однако в связи с тем, что ставудин метаболизируется посредством других путей метаболизма, клинически существенных взаимодействий ставудина с данными препаратами не ожидается.

Поскольку ставудин активно выводится путем канальцевой секреции, возможно взаимодействие с другими подобными препаратами, например, с триметопримом. Вместе с тем не наблюдалось клинически значимых фармакокинетических взаимодействий при совместном приеме с ламивудином.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат следует применять с осторожностью у больных с повышенным риском развития **периферической нейропатии** и периферической нейропатией в анамнезе.

Периферическая нейропатия является серьезным, дозозависимым побочным эффектом применения препарата, чаще он наблюдается у пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией, с периферической нейропатией в анамнезе, а также при применении в комбинации с нейротоксичными препаратами, включая диданозин. Случаи периферической нейропатии, иногда серьезной, отмечались у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших гидроксикарбамид в комбинации с антиретровирусными препаратами, включая диданозин и/или ставудин. Следует вести тщательное наблюдение за пациентами с целью своевременного выявления таких признаков периферической нейропатии, как онемение, покалывание и болезненность в кистях рук и стопах. При появлении этих симптомов пациента следует перевести на альтернативную схему лечения. Иногда после отмены лечения препаратом Зерит® признаки нейропатии не исчезают, а, напротив, временно усиливаются.

Панкреатит различной степени тяжести, вплоть до летального исхода, был зарегистрирован у пациентов, получающих терапию комбинацией ставудин + диданозин или ставудин + диданозин + гидроксимочевина. Риск рецидива повышен у пациентов с панкреатитом в анамнезе: панкреатит при лечении ставудином отмечался у 5% пациентов с панкреатитом в анамнезе и у 2% - без панкреатита в анамнезе.

При появлении симптомов панкреатита комбинированное лечение ставудина с диданозином и другими препаратами, оказывающими токсическое действие на поджелудочную железу, должно быть прекращено. Возобновление терапии ставудином после подтверждения диагноза панкреатита следует проводить с особой осторожностью, пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением, применение и диданозина и гидроксимочевины следует исключить.

Лактоацидоз, иногда с летальным исходом, как и при применении других нуклеозидных аналогов, нечасто отмечался при применении ставудина. Факторами риска являются женский пол, ожирение и длительное использование нуклеозидных аналогов.

Лактоацидоз с летальным исходом был зарегистрирован у беременной женщины при лечении ставудином и диданозином в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Обычно признаки лактоацидоза появляются через несколько месяцев после начала терапии

Препарат Зерит® следует применять с особой осторожностью у пациентов с повышенным риском развития нарушений функции печени (гепатомегалия, гепатит, печеночный стеатоз, употребление алкоголя). Пациенты с сочетанным гепатитом С, принимающие интерферон альфа и рибавирин, подвергаются особому риску.

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, одышка), мышечная слабость (чаще связана с симптоматической гиперлактатемией или синдромом лактоацидоза, в редких случаях отмечалась при лечении ставудином). При появлении описанных симптомов или получении лабораторного подтверждения лактоацидоза или выраженной гепатотоксичности следует прекратить лечение препаратом.

Нарушение функции печени

Гепатит и печеночная недостаточность, иногда с летальным исходом, наблюдались у пациентов, получавших ставудин. Гепатотоксичность и печеночная недостаточность, в отдельных случаях с летальным исходом, наблюдались у пациентов, принимавших антиретровирусные препараты в сочетании с гидроксимочевиной. Большинство летальных случаев отмечалось при назначении комбинированной терапии гидроксимочевиной, диданозином и ставудином, поэтому применения данной схемы следует избегать. При применении комбинации антиретровирусных препаратов, а также при назначении препарата Зерит® пациентам с ранее выявленными заболеваниями печени, включая хронический активный гепатит, следует обеспечить тщательное наблюдение за пациентами; при появлении признаков ухудшения функции печени следует рассмотреть вопрос об отмене или временной приостановке лечения. При сопутствующей терапии гепатита В или С с применением других лекарственных средств следует внимательно изучить инструкции по их применению. Пациенты с хроническими гепатитами В и С, принимающие антиретровирусную терапию, находятся в группе повышенного риска в плане развития тяжелых и угрожающих жизни побочных эффектов со стороны печени. В случае быстрого повышения активности печеночных

трансаминаз (ALT/AST более чем в 5 раз превышает норму, ВГН) необходимо немедленно отменить прием препарата Зерит®, а также других сопутствующих гепатотоксичных препаратов.

Нарушения функции почек

Клиренс ставудина снижается при снижении клиренса креатинина, поэтому дозу ставудина для пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин) следует корректировать.

Перераспределение жировой клетчатки

У пациентов, получающих антиретровирусную терапию, отмечались случаи перераспределения/ аккумуляции жировой клетчатки (липодистрофия/ липоатрофия), что проявлялось ожирением по центральному типу, увеличением количества жировой клетчатки в дорсоцервикальной зоне ("буйволиный горб"), уменьшением количества жировой клетчатки конечностей и лица, увеличение груди, "кушингоидное лицо". В рандомизированных сравнительных клинических исследованиях выявлено, что у пациентов, ранее не принимавших антиретровирусной терапии, липодистрофия/липоатрофия отмечаются чаще при лечении ставудином, чем при назначении других аналогов нуклеозидов (тенофовира или абакавира).

Данные явления носят кумулятивный характер, усиливаясь по мере длительности применения ставудина.

Выраженность липодистрофии у пациентов, принимавших ставудин, уменьшается при переводе их на лечение тенофовиром или абакавиром; однако, клинические проявления липоатрофии при этом не уменьшаются. В каждом конкретном случае следует учитывать соотношение риска развития липодистрофии/липоатрофии и пользы от лечения ставудин-содержащими схемами; при высокой степени риска следует рассмотреть вопрос о применении альтернативных схем лечения. Необходим тщательный мониторинг симптомов липодистрофии/липоатрофии у всех пациентов, принимающих ставудин.

Высокий риск развития липодистрофии ассоциирован с индивидуальными факторами (пожилой возраст), длительным применением антиретровирусной терапии, с метаболическими расстройствами.Необходимо измерять уровень липидов натощак и глюкозы в крови. Пациенты должны подвергаться тщательному клиническому наблюдению, и при появлении симптомов липодистрофии/липоатрофии переводиться на альтернативные схемы лечения.

Неврологические нарушения

В редких случаях при использовании комбинированной антиретровирусной терапии с применением ставудина развивается мышечная слабость. В большинстве подобных случаев отмечались симптоматическая гиперлактатемия или лактоацидоз.

Симптомы мышечной слабости могут маскироваться сходными клиническими признаками синдрома Гийена – Барре (включая дыхательную недостаточность). При появлении мышечной слабости лечение следует прекратить.

Симптомы могут сохраниться или ухудшиться после прекращения терапии.

Остеонекроз

Случаи остеонекроза отмечались у пациентов, принимавших ставудин, особенно при длительном лечении антиретровирусными препаратами. В этиологии остеонекроза важную роль играют такие факторы, как лечение глюкокортикостероидами, злоупотребление алкоголем, выраженная иммуносупрессия, ожирение.

Пациенты должны обратиться к лечащему врачу при появлении болей и тугоподвижности в суставах.

Митохондриальная дисфункция

В условиях in vitro и in vivo выявлена способность нуклеотидных и нуклеозидных аналогов вызывать повреждение митохондрий различной степени. Есть сообщения о митохондриальной дисфункции у ВИЧ-негативных детей, подвергшихся влиянию нуклеозидных аналогов внутриутробно или сразу после рождения. Основными проявлениями митохондриальной дисфункции, часто преходящими, были анемия, нейтропения, гиперлактатемия и гиперлипаземия. Дети, получающие терапию нуклеозидами и нуклеозидными аналогами в утробе матери, даже ВИЧ-негативные, должны находиться под клиническим и лабораторным наблюдением и быть полностью обследованными на предмет возможной митохондриальной дисфункции в случае появления соответствующих симптомов.

Отмечались также более поздние проявления данного нарушения: гипертонус мускулатуры, судороги, аномалии поведения.

Пациенты старше 65 лет

Следует тщательно наблюдать за пожилыми пациентами при назначении им лечения препаратом Зерит®, так как 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 препарата Зерит®.

Специальные клинические исследования на популяции пациентов старше 65 лет не проводились.

Синдром восстановления иммунитета отмечался у пациентов, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, в том числе препаратом Зерит®. У пациентов с тяжелым иммунодефицитом в начале комбинированной антиретровирусной терапии может развиться воспалительная реакция на присутствующих в организме возбудителей бессимптомных или остаточных оппортунистических инфекций, что может значительно ухудшить общее состояние пациента или усилить симптомы заболевания. В качестве примеров можно привести цитомегаловирусный ретинит, генерализованную или очаговую микобактериальную инфекцию, а также пневмонию, вызванную Pneumocystis jiroveci. Следует тщательно контролировать состояние пациентов с целью своевременного выявления любых воспалительных заболеваний и их лечения. Отмечались случаи аутоиммунных заболеваний (например, болезнь Грейвса), возникавшие при восстановлении иммунитета, однако время начала развития таких заболеваний варьировалось у разных пациентов и могло наступать через много месяцев после начала терапии.

Сахарный диабет

1 мл приготовленного раствора для приема внутрь содержит 50 мг сахарозы. В средней суточной дозе (80 мл раствора = 4 г сахарозы) содержится 0,33 хлебных единицы.

Не рекомендуемые комбинации

Отмечались случаи развития панкреатита (угрожающего и не угрожающего жизни) и периферической нейропатии у пациентов с ВИЧ, принимающих ставудин совместно с гидроксимочевиной и диданозином. У таких пациентов также очень часты нарушения функции печени со смертельным исходом. В постмаркетинговых исследованиях у пациентов, принимающих антиретровирусные препараты и гидроксимочевину отмечались случаи гепатотоксичности и печеночной недостаточности со смертельным исходом.

Исходя из указанной информации, не следует назначать гидроксимочевину при лечении ВИЧ-инфекции.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Влияние препарата на способность управлять автомобилем и опасными механизмами не изучалось. Если больной отмечает связанные с лечением симптомы, такие как головокружение и сонливость, влияющие на его способность к концентрации и быстроту реакции, рекомендуется отказаться от управления автомобилем и выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА

Порошок для приготовления раствора для приема внутрь, 1 мг/мл.

По 12,6 г порошка во флакон из полиэтилена высокого давления объемом 260 мл (для получения 200 мл раствора для приема внутрь), с горлышком, запаянным фольгой с логотипом BMS, укупоренный завинчивающейся полипропиленовой крышкой, недоступной для открывания детьми. На крышку флакона нанесены две стрелки и надписи "Close tightly" и "While pushing down turn". Один флакон в комплекте с мерным колпачком и инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

ХРАНЕНИЕ

Хранить при температуре от 15 до 30°С.

Приготовленный раствор хранить в холодильнике (2-8°С) не более 30 дней.

ХРАНИТЬ В НЕДОСТУПНОМ ДЛЯ ДЕТЕЙ МЕСТЕ!

СРОК ГОДНОСТИ

2 года

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

Бристол-Майерс Сквибб Компани, США

345, Парк-авеню, г. Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США

Bristol-Myers Squibb Company, USA

345, Park Avenue, New York, New York, USA

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ, ФАСОВЩИК (Первичная упаковка)

Бристол-Майерс Сквибб Компани, США

4601 Хайвэй, 62 Ист, Маунт Вернон, Индиана 47620, США

Bristol-Myers Squibb Company, USA

4601 Highway, 62 East, Mount Vernon, Indiana, 47620 USA

УПАКОВЩИК (Вторичная упаковка), ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Бристол-Майерс Сквибб С.р.Л., Италия

Локалита Фонтана дель Черазо, 03012, Ананьи (ФР), Италия

Bristol-Myers Squibb S.r.L., Italy

Localita Fontana del Ceraso, 03012, Anagni (FR), Italy

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ

ООО "Бристол-Майерс Сквибб", Россия

105064, Москва, ул. Земляной вал, д. 9,

Тел.: +7 (495) 755-92-67, факс: +7 (495) 755-92-62

Менеджер отдела регистрации и качества
ООО «Бристол-Майерс Сквибб»



Н.А. Кузнецова