

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Ставудин, 30 мг, капсулы

Ставудин, 40 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ставудин

Ставудин, 30 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 30 мг ставудина.

Вспомогательные вещества, наличие которых нужно учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий, краситель солнечный закат желтый E110 (см. разделы 4.3 и 4.4).

Ставудин, 40 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 40 мг ставудина.

Вспомогательные вещества, наличие которых нужно учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий, азорубин E122 (см. разделы 4.3 и 4.4). Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы

Ставудин, 30 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 0 корпус капсулы белого цвета, крышечка капсулы оранжевого цвета. Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

Ставудин, 40 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 0 корпус капсулы белого цвета, крышечка капсулы красного цвета. Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапия должна назначаться врачом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Режим дозирования

У пациентов, начинающих лечение ставудином, 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 ставудина, и переводить их на соответствующую альтернативную схему лечения, когда это возможно.

Доза препарата зависит от массы тела пациента.

Взрослые и дети с массой тела не менее 30 кг

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Рекомендуемые дозы с учетом массы тела приведены в таблице ниже.

Клиренс креатинина (мл/мин)	Доза в зависимости от массы тела	
	≥ 60 кг	< 60 кг
> 50 (обычная доза, коррекции дозы не требуется)	40 мг каждые 12 часов	30 мг каждые 12 часов
< 50	применение противопоказано	

Пожилые пациенты

Не проводилось специальных исследований касательно применения ставудина у пациентов старше 65 лет.

Пациенты с периферической нейропатией

При развитии симптомов периферической нейропатии (длительное онемение, шум в ушах, боли в ступнях и/или 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 контролируя симптомы периферической нейропатии и поддерживая

удовлетворительное подавление вируса. Возможные преимущества от снижения дозы должны соотноситься в каждом конкретном случае с риском внутриклеточной концентрации ставудина.

Способ применения

Внутрь. Для обеспечения оптимального всасывания ставудин должен приниматься натощак (по крайней мере за 1 час до еды). Если это невозможно, то допускается прием препарата с небольшим количеством пищи. Если проглатывание капсул затруднено, следует аккуратно открыть капсулу и принять содержимое с небольшим количеством пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ставудину или к любому из вспомогательных веществ препарата, перечисленных в разделе 6.1.
- Дети с массой тела менее 30 кг (для данной лекарственной формы).
- Одновременное применение с гидроксимочевинной.
- Одновременное применение с зидовудином.
- Одновременное применение с диданозином из-за возможности развития серьезных и/или угрожающих жизни нежелательных явлений, в частности лактоацидоза, нарушения функции печени, панкреатита, периферической нейропатии.
- При клиренсе креатинина менее 50 мл/мин (для данной лекарственной формы).
- Период грудного вскармливания.
- Пациенты с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

Особые указания

Хотя было доказано, что эффективное подавление вируса с помощью антиретровирусной терапии существенно снижает риск передачи ВИЧ другим людям при половых контактах, исключить этот риск полностью нельзя. Пациенты должны соблюдать меры предосторожности для предотвращения передачи ВИЧ в соответствии с национальными рекомендациями.

Периферическая нейропатия

Ставудин 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 ставудина, 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 лечение следует немедленно прекратить. Обычно при своевременном прекращении терапии симптомы нейропатии исчезают, в этом случае лечение можно возобновить. Иногда после отмены лечения признаки нейропатии не исчезают, а, напротив, временно усиливаются.

Панкреатит

Панкреатит различной степени тяжести, вплоть до летального исхода, был зарегистрирован у пациентов, получающих терапию комбинацией ставудин + диданозин или ставудин + диданозин + гидроксикарбамид. 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 гидроксикарбамида следует исключить.

Лактоацидоз

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.

Ставудин 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.

Нарушения 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 комбинации с гидроксимочевинной. Большинство летальных случаев отмечалось при комбинированной терапии гидроксимочевинной, диданозином и ставудином, поэтому применения данной схемы следует избегать. При применении комбинации антиретровирусных препаратов, а также при назначении ставудина 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 (АЛТ/АСТ более чем в 5 раз превышает норму, ВГН) необходимо немедленно отменить прием препарата ставудин, а также других сопутствующих гепатотоксичных препаратов.

Нарушения функции почек

Применение ставудина противопоказано у пациентов с клиренсом креатинина < 50 мл/мин (для данной лекарственной формы).

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 ставудином, 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 ставудина.

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

Синдром восстановления иммунитета

Синдром восстановления иммунитета отмечался у пациентов, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, в том числе при ставудином. У пациентов с тяжелым иммунодефицитом в начале комбинированной антиретровирусной терапии может развиваться воспалительная реакция на присутствующие в организме малоактивные или остаточные резистентные патогенные микроорганизмы, 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 и аутоиммунный гепатит), возникавшие при восстановлении иммунитета, однако время начала развития таких заболеваний варьировалось у разных пациентов и могло наступать через много месяцев после начала терапии.

Не рекомендуемые комбинации

Отмечались случаи развития панкреатита (угрожающего и не угрожающего жизни) и периферической нейропатии у пациентов с ВИЧ, принимающих ставудин совместно с гидроксимочевинной и диданозином. У таких пациентов также очень часты нарушения функции печени со смертельным исходом. В пострегистрационных 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.

Информация о некоторых вспомогательных веществах, входящих в состав препарата

Лактоза

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать этот препарат.

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 40 мг, то есть по сути не содержит натрия.

Красители

Препарат содержит красители солнечный закат желтый E110 и азорубин E122, которые могут вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Комбинация ставудина с диданозином противопоказана, поскольку оба препарата обладают высоким риском митохондриальной токсичности (см. раздел 4.3).

Ставудин 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 рибавирином, так как доксорубин и рибавирин в условиях *in vitro* также ингибируют фосфорилирование ставудина.

При комбинированной терапии ставудином 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, связываемыми с белками плазмы. Специальные исследования лекарственных взаимодействий ставудина и нуклеозидных 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Адекватных и хорошо контролируемых исследований применения ставудина у беременных женщин не проводилось. Сообщалось о случаях лактоацидоза у беременных пациенток, получавших комбинацию ставудина и диданозина с другими антиретровирусными препаратами. Использовать ставудин в составе комбинированной терапии во время беременности следует только в случае крайней необходимости, обоснованной клинической ситуацией. Клинический опыт применения ставудина 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.

Лактация

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

Фертильность

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияние на способность управлять автомобилем и опасными механизмами не изучалось. Если пациент отмечает связанные с лечением симптомы, такие как головокружение и нарушения зрения, 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Перед применением необходимо оценить предполагаемую пользу и возможный риск применения для каждого пациента и тщательно рассмотреть возможность перевода на альтернативную схему лечения. Нежелательные реакции, которые часто отмечаются при использовании различных терапевтических схем с применением ставудина: 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 ставудин в составе комбинированной терапии.

Лактоацидоз: случаи лактоацидоза, иногда с летальным исходом, отмечались при применении нуклеозидных аналогов.

Мышечная слабость отмечалась в редких случаях при применении ставудина в составе комбинированной антиретровирусной терапии.

Гепатит или печеночная недостаточность, иногда с летальным исходом, отмечались при применении ставудина и других нуклеотидных аналогов.

Липоатрофия/липодистрофия: случаи липоатрофии/липодистрофии отмечались при применении ставудина и других нуклеозидных аналогов.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже приводится частота нежелательных реакций при применении ставудина в виде комбинированной терапии в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), включая отдельные сообщения, и частота неизвестна (невозможно оценить частоту исходя из доступных данных).

Пострегистрационные данные о нежелательных реакциях, зарегистрированных при применении ставудина, в том числе при совместном применении ставудина + ламивудина + эфавиренза:

Системно-органный класс	
Категория частоты	Нежелательная реакция
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Частота неизвестна	Макроцитоз, анемия, нейтропения, тромбоцитопения
<i>Эндокринные нарушения</i>	
Нечасто	Гинекомастия
Частота неизвестна	Сахарный диабет, гипергликемия
<i>Нарушения со стороны метаболизма и питания</i>	
Часто	Липоатрофия, липодистрофия, бессимптомная гиперлактатемия
Нечасто	Лактоацидоз (иногда с мышечной слабостью), анорексия
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
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)
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Очень часто	Диарея, тошнота, рвота
Часто	Абдоминальные боли, диспепсия

Системно-органный класс	
Категория частоты	Нежелательная реакция
Нечасто	Панкреатит
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Частота неизвестна	Стеатоз печени, гепатит и печеночная недостаточность
Нечасто	Гепатит, желтуха
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Очень часто	Сыпь, зуд
Нечасто	Крапивница
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
Нечасто	Артралгия, миалгия
Часто	Артралгия, боли в конечностях
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Часто	Усталость
Нечасто	Астения, аллергические реакции

Ниже приведены нежелательные 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 нежелательных реакций

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 ретиниты, 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 и аутоиммунный гепатит). Однако время возникновения подобных нежелательных реакций 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 ставудин. 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 данной нежелательной реакции неизвестна.

Изменения лабораторных показателей, зарегистрированные при комбинированной терапии препаратом ставудин с другими препаратами

- Комбинированная терапия *ставудин + ламивудин + индинавир*:
билирубин > 2,6×ВГН (верхняя граница нормы) (7%); аспартатаминотрансфераза > 5×ВГН (5%); аланинаминотрансфераза > 5×ВГН (6%); липаза > 2×ВГН (6%), гамма-глутамилтранспептидаза > 5×ВГН (2%); амилаза > 2×ВГН (4%).
- Комбинированная терапия *ставудин + диданозин + индинавир*:

билирубин > 2,6×ВГН (16%); аспартатаминотрансфераза > 5×ВГН (7%); аланинаминотрансфераза > 5×ВГН (8%); липаза > 2×ВГН (5%), гамма-глутамилтранспептидаза > 5×ВГН (5%); амилаза > 2×ВГН (8%).

Изменения лабораторных показателей, зарегистрированные у пациентов, получающих антиретровирусную терапию впервые

- Комбинированная терапия *ставудин + ламивудин + эфавиренз*:

аспартатаминотрансфераза > 5×ВГН (3%); аланинаминотрансфераза > 5×ВГН (3%); липаза > 2×ВГН (3%), нейтропения (ANC < 750/ мм³) (5%), анемия (гемоглобин < 80%) (менее 1%), тромбоцитопения (тромбоциты < 50,000/ мм³) (2%).

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

Дети

В клинических исследованиях нежелательные реакции 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 пострегистрационных 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 нежелательных реакций, 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 ставудина.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, Российская Федерация, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Тел.: +7 (499) 578-06-70, +7 (499) 578-02-20

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

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.

Лечение

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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы.

Код АТХ: J05AF04

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Применение ставудина 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.

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

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 ($C_{\max}$) в плазме крови, составляющая около 810 нг/мл. Значения $C_{\max}$ 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 однократной 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.

Биотрансформация

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.

Элиминация

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.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением 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 пациенты

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактоза

Крахмал кукурузный

Карбоксиметилкрахмал натрия (примогель)

Натрия лаурилсульфат

Кремния диоксид коллоидный (аэросил марка А-300)

Магния стеарат

Тальк

Состав твердых желатиновых капсул:

Ставудин, 30 мг, капсулы

Титана диоксид

Краситель солнечный закат желтый Е 110

Желатин

Ставудин, 40 мг, капсулы

Титана диоксид

Азорубин Е 122

Краситель хинолиновый желтый Е 104

Желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке производителя при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Капсулы по 30 мг, 40 мг.

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 28, 56, 60 или 100 капсул в банку полимерную с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполняют ватой медицинской. На банки

наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

По 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары подгруппы хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества. Пачки помещают в транспортную тару.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества. Пачки помещают в транспортную тару.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664007, г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, оф. 3

Тел.: (3952) 55-03-55

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Тел.: 8-800-100-1550

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ставудин доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>