

ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)

по медицинскому применению препарата

СТАГ

Торговое название препарата: СТАГ

Международное непатентованное название: ставудин (stavudine)

Химическое название: 1-(2,3-Дидезокси-бета-D-глицеропент-2-енофуранозил) ТИМИН.

Лекарственная форма: капсулы.

Состав:

активное вещество – ставудин 30 мг или 40 мг;

вспомогательные вещества: лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, карбоксиметилкрахмал натрия.

Описание:

Капсулы по 30 мг: твердые желатиновые капсулы № 2, корпус - белого цвета, крышечка – синего цвета.

Капсулы по 40 мг: твердые желатиновые капсулы № 2, корпус – темно-розового цвета, крышечка – черного цвета.

Содержимое капсул – гранулированный порошок белого или почти белого цвета.

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 в плазме крови наблюдается менее, чем через 1 час. Значения C_{max} 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.

Кажущийся объем распределения после однократного приема препарата составляет в среднем 66 литров и не зависит от дозы. Препарат в равной степени распределяется между красными и белыми клетками крови. 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 1,44 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 неизменном 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 месяцев.

С осторожностью

Алкоголизм, хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 50мл/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

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

Дети старше 3 месяцев.

Масса тела	Дозы
< 30 кг	1 мг/кг каждые 12 часов
≥ 30 кг < 60 кг	30 мг каждые 12 часов
≥ 60 кг	40 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, корректировка 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.

Побочные эффекты

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 развиваться 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 противовирусными 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 детей и взрослых больных 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 ± 18 мл/мин). Перитониальный диализ не эффективен.

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 доксорубина 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 по 30 и 40 мг. По 10, 14 или 15 капсул в контурной ячейковой упаковке (блистере). По 60 капсул в банке полимерной. Каждую банку или 6 блистеров по 10 капсул или 4 блистера по 14 или 15 капсул вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения В сухом, защищенном от света месте, при температуре от 15 до 30°C. 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

«Хетеро Драгс Лимитед», Индия. «Хетеро Хаус» дом 8-3-166/7/1, Эррагадда, Хайдерабад, 200018, Индия.