

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Веро-ставудин

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Веро-ставудин

Международное непатентованное наименование (МНН): ставудин

Лекарственная форма: капсулы

Состав

Состав на одну капсулу:

Активное вещество:

Ставудин 30,0 мг

Вспомогательные вещества:

Лактозы моногидрат (сахар молочный) 187,6 мг

Крахмал кукурузный 64,55 мг

Магния стеарат 2,85 мг

Масса содержимого капсулы: 285,0 мг

Твердые желатиновые капсулы

Корпус белого цвета:

Титана диоксид 2,0 %

Желатин до 100 %

Крышечка оранжевого цвета:

Железа оксид желтый 0,48 %

Краситель солнечный закат желтый (Е 110) 0,15 %

Желатин до 100 %

Описание

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

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное [ВИЧ] средство

Код АТХ: J05AF04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Применение препарата Веро-ставудин 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 ставудина трифосфат, который подавляет активность обратной транскриптазы ВИЧ за счет конкуренции с природным субстратом тимидина трифосфатом. 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 ставудина трифосфатом, 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 ставудина трифосфат. В связи с этим комбинированное лечение этими препаратами противопоказано.

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

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 с высоким содержанием жира или натоцк у пациентов с ВИЧ без клинических проявлений 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. Незначительная часть связывается с белками плазмы. После однократной пероральной дозы 40 мг концентрация в спинномозговой жидкости (СМЖ) здоровых добровольцев составляла в среднем 63 нг/мл (44-71 нг/мл) на протяжении 4-5 часов. Отношение концентрации в СМЖ к концентрации в плазме крови составляло около 40 % (31-45 %).

Метаболизм ставудина в организме человека остается неизученным. После приема внутрь период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 1,44 часа и не зависит от дозы.

Почечный клиренс ставудина 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 клубочковой 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.

Пожилые пациенты. Фармакокинетика у пациентов старше 65 лет не изучалась.

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.

Показания к применению

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

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 (ХПН) при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин
- одновременное применение с гидроксикарбамидом
- 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

С осторожностью

Нарушения функции печени, включая хронический гепатит в активной стадии; гепатомегалия, гепатит (особенно при ожирении), известные факторы риска заболевания печени и стеатоза печени (включая определенные лекарственные средства и алкоголь); периферическая нейропатия в анамнезе и риск развития; панкреатит в анамнезе; пожилой возраст; совместное применение с доксорубицином и рибавирином.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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 препарат Веро-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. 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

Внутри, 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*
≥30кг <60 кг	30 мг каждые 12 часов

*при назначении пациентам с массой тела более 60 кг следует использовать другие лекарственные препараты с соответствующей дозировкой

Взрослым с нарушенной функцией почек коррекция дозы проводится в зависимости от клиренса креатинина:

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	препарат противопоказан	

*при назначении пациентам с массой тела более 60 кг следует использовать другие лекарственные препараты с соответствующей дозировкой

Детям с нарушенной функцией почек. Точные рекомендации по коррекции дозы препарата у детей отсутствуют. Возможно увеличение интервала между приемами препарата, в том же соотношении, что и у взрослых.

Пожилые пациенты. Не проводилось специальных исследований касательно применения ставудина 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 периферической нейропатии и поддерживая удовлетворительное подавление вируса. Возможные преимущества от снижения дозы должны соотноситься в каждом индивидуальном случае с риском снижения внутриклеточной концентрации ставудина.

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 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, отмечались 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 нуклеозидных аналогов.

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

Ниже приводится частота побочных реакций при применении ставудина в виде комбинированной терапии в соответствии с общепринятой классификацией: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$); 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: очень часто – диарея, тошнота, рвота; часто – абдоминальные боли, диспепсия; 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, 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 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). 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, 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 ставудином.

Комбинированная антиретровирусная терапия ассоциирована с такими метаболическими нарушениями как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность, гипергликемия и 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 ставудином с другими препаратами:

- комбинированная терапия **ставудин + ламивудин + индинавир**: билирубин $>2,6$ x ВГН (верхняя граница нормы) (7 %); АСТ >5 x ВГН (5 %); АЛТ >5 x ВГН (6 %); липаза >2 x ВГН (6 %); ГГТ >5 x ВГН (2 %); амилаза >2 x ВГН (4 %);

- комбинированная терапия **ставудин + диданозин + индинавир**: билирубин >2,6 x ВГН (16 %); АСТ >5 x ВГН (7 %); АЛТ >5 x ВГН (8 %); липаза >2 x ВГН (5 %); ГГТ >5 x ВГН (5 %); амилаза >2 x ВГН (8 %) (см. раздел «Противопоказания»).

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

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

Отмечена связь между применением ставудина в некоторых ранних исследованиях и развитием макроцитоза (у 30 % пациентов наблюдалось увеличение значения MCV (средний объём 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 пациентов были схожими. Развитие периферической нейропатии у детей наблюдалось реже, чем у взрослых, однако её симптомы у детей сложнее поддаются выявлению.

В постмаркетинговых исследованиях митохондриальная дисфункция отмечалась у новорождённых пациентов и детей, принимающих 1 и более нуклеозидных препаратов. У новорождённых и детей младше 3-х месяцев наблюдался рост таких побочных эффектов как повышение уровня молочной кислоты, нейтропения, анемия, повышение уровня печеночных трансаминаз и липидов, включая гипертриглицеридемию. Число подобных наблюдений у детей старше 3-х месяцев слишком невелико, чтобы отмечать зависимость их появления от приема ставудина.

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 выведению препарата из организма.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Противопоказано одновременное применение ставудина с диданозином, поскольку оба препарата обладают высоким риском развития митохондриальной токсичности.

Противопоказано одновременное применение ставудина с зидовудином, 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, но не с другими лекарственными средствами, используемыми при ВИЧ-инфекции, которые фосфорилированы подобным образом (например, залцитабин, ганцикловир и фоскарнет натрия).

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.

Ставудин не ингибирует основные изоферменты цитохрома P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4), поэтому клинически значимые 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.

Влияние ставудина на кинетику фосфорилирования аналогов нуклеозидов, отличных от зидовудина, не изучалось.

Клинически значимых взаимодействий ставудина с нелфинавиром не наблюдалось. Исследования взаимодействия были проведены только у взрослых.

Особые указания

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

Периферическая нейропатия является серьезным, дозозависимым побочным эффектом применения препарата, чаще он наблюдался 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 ставудином 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 + 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 ставудином с 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 диданозина и гидроксикарбамида 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.

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.

Нарушение функции печени

Гепатит и печеночная недостаточность, иногда с летальным исходом, наблюдались у пациентов, получающих ставудин. Гепатотоксичность и печеночная недостаточность, в отдельных случаях с летальным исходом, наблюдались у пациентов, принимавших антиретровирусные препараты в сочетании с гидроксикарбамидом. Большинство летальных случаев отмечалось при назначении комбинированной терапии гидроксикарбамидом, диданозином и ставудином, поэтому применения данной схемы противопоказано. 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 Вероставудин, 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 антиретровирусную терапию, 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 Веро-ставудин, 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 Веро-ставудин.

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

Синдром восстановления иммунитета отмечался у пациентов, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, в том числе ставудином. У пациентов с тяжелым иммунодефицитом в начале комбинированной антиретровирусной терапии может развиваться 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 jirovecii*. 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.

Не рекомендуемые комбинации

Противопоказано одновременное применение ставудина с диданозином, поскольку оба препарата обладают высоким риском развития митохондриальной токсичности.

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

пациентов, принимающих антиретровирусные препараты и гидроксикарбамид, отмечались случаи гепатотоксичности и печеночной недостаточности со смертельным исходом.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Влияние препарата на способность управлять автомобилем и опасными механизмами не изучалось. Если пациент 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

Капсулы, 30 мг

По 7, 10 или 14 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

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 ячейковые упаковки по 14 капсул вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Производитель

АО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: Россия, 107023, г. Москва, Барабанный пер., д. 3

Адрес производства и принятия претензий: Россия, 308013, г. Белгород, ул. Рабочая,
д. 14

Тел.: (4722) 21-32-26; факс: (4722) 21-34-71