

80  
26.05.04г.

03/05/04

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАЗЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-9443/03.06.07	
658/15.06.04	<i>Mevna</i>

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

**1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Zerit 37.5 mg твърди капсули с удължено освобождаване.

**2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка твърда капсула с удължено освобождаване съдържа 37.5 mg stavudine. За помощните вещества виж т.6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Твърди капсули с удължено освобождаване.

Твърдите капсули са половината червени, половината жълти, непрозрачни, като на едната половина има надпис BMS / 37.5 mg, а на другата 1555.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Показания**

Zerit 37.5 твърди капсули с удължено освобождаване, е показан за лечение на - инфектирани с HIV възрастни пациенти, в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти.

**4.2 Дозировка и начин на употреба**

Перорално приложение.

Лечението трябва да започне под ръководството на лекар, имащ опит в лечението на HIV инфекцията.

*Възрастни пациенти:* препоръчителна доза:

Тегло на пациента	на	Доза на Zerit твърди капсули с удължено освобождаване
< 60 kg		75 mg веднъж дневно
≥ 60 kg		100 mg веднъж дневно

Zerit твърди капсули с удължено освобождаване може да се приема независимо от режима на хранене (с или без храна) (виж т. 5.2 Фармакокинетични свойства). В случай на затруднено гълтане на капсулите, пациента може да отвори внимателно капсулата и да изсипе гранулите в кисело мляко или ябълково пюре. Гранулите не трябва да се мачкат или дъвчат.



*Юноши, деца и кърмачета:* Zerit твърди капсули с удължено освобождаване не е проучван в педиатричната практика. Формите на Zerit (stavudine) с незабавно освобождаване (капсули и прах за перорален разтвор) се прилагат при тази популация.

*Пациенти в напреднала възраст:* Zerit твърди капсули с удължено освобождаване не е специално проучван при пациенти > 65 годишна възраст.

#### *Промяна на дозата*

*Периферна невропатия:* при поява на симптоми на периферна невропатия (характеризираща се обикновено с персистираща скованост, изтръпване или болка в стъпалата и/или ръцете) (виж т. 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба), трябва да се обмисли преминаването на пациента към друг алтернативен режим на лечение. Ако това не е подходящо или ако след временно прекратяване приема на Zerit симптомите преминават в значителна степен, то лечението със Zerit може да бъде възстановено, като се прилага 50% от предишната доза.

*Чернодробно увреждане:* не е необходимо промяна на дозата.

*Бъбречно увреждане:* препоръчва се следната промяна на дозата:

Тегло на пациента	Доза на Zerit твърди капсули с удължено освобождаване, (в зависимост от креатининовия клирънс)	
	26-50 ml/min	≤25 ml/min (включително пациенти на диализа*)
< 60 kg	37.5 mg веднъж дневно	37.5 mg всеки 48 часа
≥60 kg	50 mg веднъж дневно	50 mg всеки 48 часа

\* Пациентите на хемодиализа трябва да приемат Zerit твърди капсули с удължено освобождаване след приключване на хемодиализната процедура и по същото време в дните без хемодиализа.

#### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към stavudine или към някое от помощните вещества (виж т. 6.1 Списък на помощните вещества).

#### **4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**

*Периферна невропатия:* пациентите с данни за периферна невропатия са с повишен риск за развитие на невропатия. Ако Zerit трябва да се прилага в този случай, е необходимо внимателно клинично проследяване. Симптомите на



периферната невропатия се характеризират с персистираща скованост, изтръпналост или болка в стъпалата и/или ръцете.

*Панкреатит:* пациентите с повишен риск от панкреатит или тези, приемащи лекарства, за които се знае, че са свързани с появата на панкреатит, трябва внимателно (често) да се проследяват за симптомите на това състояние.

*Лактатна ацидоза:* при употребата на нуклеозидни аналози е докладвана, лактатна ацидоза, обикновено свързана с хепатомегалия и чернодробна стеатоза. Ранните симптоми (симптоматична хиперлактатемия) включват леки симптоми от страна на храносмилателната система (гадене, повръщане и коремни болки), не-специфично неразположение, загуба на апетита, загуба на телло, респираторни симптоми (учестено и/или дълбоко дишане) или неврологични симптоми (включително моторна слабост). Лактатната ацидоза води до висока смъртност и може да бъде свързана с панкреатит, чернодробно увреждане, бъбречно увреждане или моторна парализа.

Лактатната ацидоза обикновено се появява след няколко месеца лечение.

Лечението с нуклеозидни аналози трябва да бъде преустановено в случай на симптоматична хиперлактатемия или метаболитна/лактатна ацидоза, прогресивна хепатомегалия или бързо повишение нивата на аминотрансферазите. Необходимо е повишено внимание при прилагането на нуклеозидни аналози при всички пациенти (особено жени със затлъстяване) с хепатомегалия, хепатит или други известни рискови фактори за чернодробно заболяване и чернодробна стеатоза (включително някои лекарства и алкохол). Пациентите, инфектирани и с вируса на хепатит С и лекувани с алфа-интерферон и *gabavirin*, представляват особен риск.

Пациентите с повишен риск трябва стриктно да се проследяват (Виж също т. 4.6 Бременност и кърмене).

*Хепатит:* хепатит или чернодробно увреждане, в някои случаи фатално, са докладвани при прилагането на *stavudine*. Необходимо е обмисляне на възможността за спиране на лечението със Zerit твърди капсули с удължено освобождаване или други потенциално хепатотоксични лекарства, при пациенти със съществуваща чернодробна дисфункция, в случай на влошаване на заболяването.

*Клинично значимо повишаване нивата на чернодробните трансаминази (ALT/AST, > 5 пъти над горната граница на нормата, ULN):* Необходимо е обмисляне на възможността за спиране на лечението със Zerit твърди капсули с удължено освобождаване или други потенциално хепатотоксични лекарства, в случай на бързо повишаване нивата на трансаминазите.

*Липодистрофия и метаболитни нарушения:* комбинираната антиретровирусна терапия се свързва с преразпределението на телесната мастна тъкан (липодистрофия) при пациенти с HIV. Дългосрочните последици от тези събития за сега не са известни. Познанията за механизма са непълни. Съществуват предположения относно връзката между висцералната липоматоза и протеазните



инхибитори, и липоартрофията и нуклеозидните аналози. По-високият риск от липодистрофия се свързва с индивидуални фактори като напреднала възраст, и с фактори, които имат отношение към лекарствата като напр. едно по-продължително антиретровирусно лечение и свързаните с това метаболитни нарушения. Клиничните изследвания трябва да включват оценка на физическите признаци на преразпределяне на мастната тъкан. Трябва да се обърне внимание на измерването на гладно на серумните липиди и кръвната глюкоза. Липидните нарушения трябва да се третират по клинически подходящ път (4.8 Нежелани лекарствени реакции).

*Пациенти в напреднала възраст:* Zerit твърди капсули с удължено освобождаване, не е специално проучван при пациенти > 65 годишна възраст.

*Юноши, деца и кърмачета:* Zerit твърди капсули с удължено освобождаване, не е проучван в педиатричната практика (виж т. 4.2 Дозировка и начин на употреба).

*Редуцирано време на преминаване през стомашно-чревния тракт:* абсорбцията на stavudine от капсулите с удължено освобождаване може да бъде нарушена в случай на скъсяване времето на пречистване през стомашно-чревния тракт, папример при диария.

*Лактозна непоносимост:* твърдите капсули съдържат лактоза (под формата на монохидрат). Пациентите с редките случаи на наследствена галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

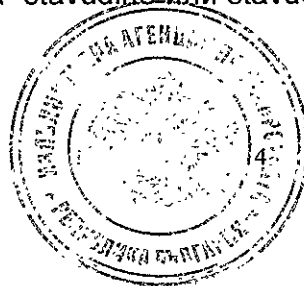
#### 4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Тъй като stavudine активно се секретира през бъбречните тубули, е възможно взаимодействие с други активно секретирани се лекарства, например с trimethoprim. Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия с lamivudine.

Zidovudine и stavudine се фосфорилират с помощта на клетъчен ензим (тимидинкиназа), който фосфорилира с предимство zidovudine, което понижава фосфорилирането на stavudine до неговата активна трифосфатна форма. Ето защо не се препоръчва едновременното прилагане на zidovudine със stavudine.

*In vitro* проучванията показват, че активирането на stavudine се инхибира също от doxorubicin и ribavirin, но не и от други лекарства, използвани при HIV инфекция, които също се фосфорилират, например didanosine, zalcitabine, ganciclovir и foscarnet. Влиянието на stavudine върху кинетиката на фосфолириране на други нуклеозидни аналози, освен zidovudine не е проучвано.

Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия на stavudine или stavudine + didanosine и nelfinavir.



Stavudine не инхибира главните изоформи на cytochrome P450 - CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, и CYP3A4; ето защо не се очакват клинично значими взаимодействия с лекарствта, метаболизиращи се с помощта на тези ензими.

Тъй като stavudine не се свързва с белтъците, не се очаква влияние върху фармакокинетиката на свързаните с протеините лекарства.

Няма *in vivo* проучвания относно взаимодействието на Zerit твърди капсули с удължено освобождаване с други лекарства. Очаква се резултатите от проведените проучвания за взаимодействия на Zerit с незабавно освобождаване, да могат да се приложат и при Zerit твърди капсули с удължено освобождаване.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Ембрио- и фетотоксичност са наблюдавани, само при прилагане на високи дози при животни.

Няма съответни контролирани клинични проучвания при бременни жени, но има съобщения за вродени аномалии и аборти при употребата на stavudine.

Лактатна ацидоза (виж т. 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба), понякога фатална, е наблюдавана при бременни жени, приемали комбинацията didanosine и stavudine, с или без друго антиретровирусно лечение. До получаването на допълнителни данни, Zerit трябва да се прилага при бременни жени, само след внимателна преценка (виж т. 5.3 Предклинични данни за безопасност). Едно *ex vivo* проучване, използващо модел с човешка плацента (на термин), показва че stavudine достига кръвообръщението на плода, чрез проста дифузия. Проучване при плъхове, също показва преминаването на stavudine през плацентата, като концентрациите му в плода са около 50% от тези у майката.

Съществуващите данни, относно отделянето на stavudine в човешкото мляко са недостатъчни за оценка на риска за кърмачето. Проучванията при кърмещи плъхове показват, че stavudine се отделя в кърмата. Ето защо, майките трябва да бъдат предупредени да спрат кърменето, преди приема на Zerit. Препоръчва се жените с HIV инфекция да не кърмят при никакви обстоятелства, с оглед предпазване преминаването на HIV у кърмачето.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания относно ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

**Възрастни:** съществува богат опит, относно профила на безопасност на Zerit с незабавно освобождаване, под формата на монотерапия или в комбинации.



Много от тежките нежелани лекарствени реакции при stavudine са в резултат на HIV инфекцията или са нежелани реакции на съпътстващите лечения. Безопасността на Zerit твърди капсули с удължено освобождаване е сравнена с тази на Zerit с незабавно освобождаване, всеки в комбинация с efavirenz и lamivudine, в две рандомизирани, двойно-слепи клинични проучвания. Профилът на безопасност на капсулите с удължено освобождаване не се отличава съществено от този на формата с незабавно освобождаване.

*Периферна невропатия:* честотата на поява на симптомите на периферна невропатия в проучванията със Zerit твърди капсули с удължено освобождаване (средно проследяване 56 седмици) е била 20% (3% за умерена да тежка), като честотата на прекъсване на лечението поради невропатия е била < 1%. Дозозависима периферна невропатия, изискваща промяна на дозата е наблюдавана при проучване със Zerit с незабавно освобождаване, прилаган като монотерапия. (виж т. 4.2 дозировка и начин на употреба). Обикновено се наблюдава изчезване на симптомите след редуциране на дозата или прекратяване на лечението.

*Панкреатит:* панкреатит е наблюдаван при < 1% от пациентите, приемащи Zerit твърди капсули с удължено освобождаване. Има данни за панкреатит, рядко фатален, при 2-3% от пациентите на монотерапия със Zerit с незабавно освобождаване.

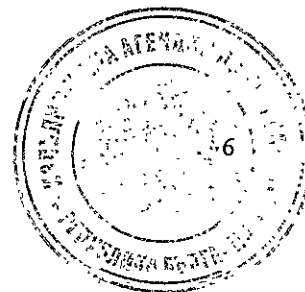
*Лактатна ацидоза:* случаи с лактатна ацидоза, понякога фатални, обикновено свързани с тежка хепатомегалия и чернодробна стеатоза, са съобщавани при употребата на нуклеозидни аналози (виж т. 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба).

Хепатит или чернодробно увреждане, понякога фатално, са наблюдавани при употребата на stavudine и на други нуклеозидни аналози (виж т. 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба).

**Липодистрофия и метаболитни нарушения:** комбинираната антиретровирусна терапия се свързва с преразпределяне на мастната тъкан (липодистрофия) при пациенти с HIV, включително загуба на периферна и лицева подкожна мастна тъкан, увеличаване обема на вътрекоремната и висцерална мастна тъкан, хипертрофия на млечната жлеза и натрупване на дорзо-цервикална мастна тъкан (бизонска гърбица).

Комбинираната антиретровирусна терапия се свързва с метаболитни нарушения като напр. хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, резистентност към инсулин, хипергликемия и хиперлактатемия. (4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

Честотата на долуизброените нежелани лекарствени реакции се определя както следва: много често ( $\geq 1/10$ ); често ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); не често ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); рядко ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); много рядко ( $< 1/10,000$ ).



Нежелани лекарствени реакции (умерени до тежки) са съобщени при 466 пациента, лекувани с Zerit твърди капсули с удължено освобождаване в комбинация с lamivudine и efavirenz в две рандомизирани клинични проучвания и дългосрочно проследяване (общо проследяване: средно 56 седмици, вариращо до 119 седмици).

Установени са следните нежелани реакции, счетени от изследователите като вероятно свързани с изследваното лечение:

Ендокринни нарушения;  
Стомашно-чревни нарушения

Не чести: гинекомастия  
Чести: диария, гадене, повръщане, диспепсия  
Не чести: панкреатит, коремна болка

Общи нарушения:

Чести: умора  
Не чести: астения

Хепато-билиарни нарушения

Не чести: хепатит или жълтеница

Нарушения на  
метаболизма и храненето:

Чести: липодистрофия  
Не чести: лактатна ацидоза (в някои случаи включва  
слабост на двигателната мускулатура)

Нарушения на  
мускулно-скелетната система,  
съединителната тъкан и костите  
Нарушения на нервната  
система:

Не чести: миалгия, артралгия  
Чести: замаяност, главоболие, нарушени сънища,  
безсъние, периферни неврологични  
симптоми, включително периферна  
невропатия, парастезии и периферен  
неврит, сънливост, нарушено мислене

Психични нарушения:

Чести: депресия  
Нечести: объркване, емоционална лабилност,  
тревожност

Нарушения на кожата  
и подкожната тъкан:

Чести: обрив, пруритус  
Не чести: уртикария

Честотата на прекъсване на лечението поради нежелани събития е 5% при пациентите, лекувани със Zerit твърди капсули с удължено освобождаване и 7% при Zerit с незабавно освобождаване.

Лабораторните промени, наблюдавани при тези две проучвания включват повишаване на ALT (> 5 x ULN) при 3%, AST (> 5 x ULN) при 2%, липаза (> 2.1 ULN) при 4%, и билирубин ( $\geq 2.6$  ULN) при < 1% от пациентите на лечение със Zerit твърди капсули с удължено освобождаване. Неутропения (< 750 клетки/mm<sup>3</sup>) е докладвана при 5%, тромбоцитопения (тромбоцити < 50,000/mm<sup>3</sup>)



при 1% и анемия (хемоглобин < 8 g/dl) при < 1% от пациентите приемачи Zerit твърди капсули с удължено освобождаване.

#### 4.9 Предозиране

Опитът от прилагането на Zerit (с незабавно освобождаване) в дневни дози 12 пъти над препоръчаните не е показал остра токсичност. Усложненията при хронично предозиране могат да включват периферна невропатия и чернодробна дисфункция. Средният хемодиализен клирънс на stavudine е 120 ml/min. Не е ясен ефекта на хемодиализата за елиминирането на stavudine, в случай на предозиране. Не е ясно дали stavudine се отделя чрез перитонеална диализа.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза  
АТС код: J05AF04.

Stavudine, тимидинов аналог, е антивирусно средство с *in vitro* активност срещу HIV в човешките клетки. Той се фосфорилира с помощта на клетъчните кинази до stavudine triphosphate, който инхибира HIV обратната транскриптаза чрез конкуриране с естествения субстрат thymidine triphosphate. Той инхибира и синтезата на вирусната ДНК, причинявайки прекъсване на ДНК веригата, поради липсата на 3'-хидроксилна група, необходима за елонгацията на ДНК. Клетъчната ДНК полимераза  $\gamma$  също е чувствителна на инхибиране от stavudine triphosphate, докато клетъчните полимерази  $\alpha$  and  $\beta$  се инхибират при концентрации съответно 4,000 и 40 пъти по-високи от необходимите за инхибиране на HIV обратната транскриптаза.

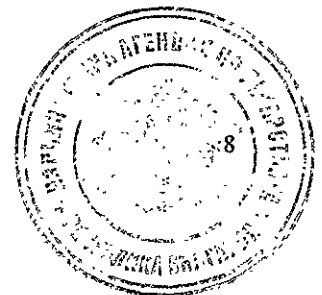
Лечението със stavudine може да селектира и/или поддържа мутации, свързани с резистентност към stavudine. Изолатите, съдържащи тези мутации остават чувствителни към stavudine. Клиничната значимост на тези открития не е ясна.

Активността на stavudine се повлиява от мулти-лекарствената резистентност, свързана с мутации, като Q151 M.

Понижение на чувствителността повече от 10 пъти към stavudine, е наблюдавано при някои видове с намалена чувствителност към zidovudine и lamivudine. *In vivo* не са установени мутации, свързани с висока степен на специфична резистентност към stavudine.

**Клинична ефективност:** Zerit с незабавно освобождаване е проучван в комбинация с други антиретровирусни средства, например didanosine, lamivudine, ritonavir, indinavir, saquinavir, efavirenz и nelfinavir.

Две двойно-слепи проучвания с тройна терапия при пациенти, неподлагани на антиретровирусна терапия (ART) са показали подобна антивирусна ефективност и поносимост на Zerit твърди капсули с удължено освобождаване, сравнен със Zerit с незабавно освобождаване, всеки от които е даван в комбинация с





lamivudine и efavirenz. Zerit твърди капсули с удължено освобождаване, не е проучван при пациенти, на които преди това е прилагана ART.

Проучването A1455-099 е било 48-седмици, рандомизирано, двойно-сляпо, сравняващо Zerit капсули с удължено освобождаване (100 mg веднъж дневно) със Zerit с незабавно освобождаване (40 mg два пъти дневно), всеки в комбинация с lamivudine (150 mg два пъти дневно) + efavirenz (600 mg веднъж дневно), при 783 нелекувани пациенти, със среден брой на CD4 277 клетки/mm<sup>3</sup> (вариращ от 61 до 1,215 клетки/mm<sup>3</sup>) и среден брой на плазмените HIV-1 РНК 4.80 log<sub>10</sub> копия/ml (вариращ от 2.6 до 5.9 log<sub>10</sub> копия/ml) в началото на лечението. Пациентите са били предимно мъже (69%), като процента на представителите на не-бялата раса е бил 58%, а средната възраст 33 години (от 18 до 69 год.).

Проучването A1455-096 е било 48-седмици, рандомизирано, двойно-сляпо, сравняващо Zerit капсули с удължено освобождаване (100 mg веднъж дневно) със Zerit с незабавно освобождаване (40 mg два пъти дневно), всеки в комбинация с lamivudine (150 mg два пъти дневно) + efavirenz (600 mg веднъж дневно), при 150 нелекувани пациенти, със среден брой на CD4 285 клетки/mm<sup>3</sup> (вариращ от 63 до 962 клетки/mm<sup>3</sup>) и среден брой на плазмените HIV-1 РНК 4.65 log<sub>10</sub> копия/ml (вариращ от 2.3 до 5.9 log<sub>10</sub> копия/ml) в началото на лечението. Пациентите са били предимно мъже (75%) и от бялата раса (70%), като средната възраст е била 34 години (от 20 до 69 год.).

На таблицата са представени резултатите от проучванията A1455-099 и A1455-096:



Проучване	Процент пациенти с HIV РНК < 400 копия/ml Отговор на лечението (%) <sup>a</sup>	Процент пациенти с HIV РНК < 50 копия/ml Отговор на лечението (%) <sup>a</sup>	HIV РНК Средна промяна от изходните стойности (log <sub>10</sub> copies/ml)	CD4 Средна промяна от изходните стойности (клетки/mm <sup>3</sup> )
<b>AI455-099 (48 седмици)</b>				
Zerit капсули с удължено освобождаване + lamivudine + efavirenz (n = 392)	78	54	-2.86	+202
Zerit незабавно освобождаване + lamivudine + efavirenz (n = 391)	73	55	-2.83	+182
<b>AI455-096 (48 седмици)</b>				
Zerit капсули с удължено освобождаване + lamivudine + efavirenz (n = 74)	70	41	-2.74	+232
Zerit незабавно освобождаване + lamivudine + efavirenz (n = 76)	66	38	-2.64	+195

<sup>a</sup> Процент пациенти с HIV РНК < 400 с/ml или < 50 с/ml, неотговарящи на нито един критерий за неуспех на лечението, включително появата на нова свързана със СПИН диагноза.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на stavudine под формата на капсули с удължено освобождаване са проучени при здрави възрастни доброволци и пациенти с HIV инфекция. Бавното освобождаване на stavudine от капсулите с удължено освобождаване поддържа измерими плазмени концентрации 24 часа след еднократен дневен прием. При еднократния дневен прием на капсулите с удължено освобождаване се наблюдава приблизително 50% по-слаба промяна в плазмената концентрация, в сравнение с приема на Zerit с незабавно освобождаване два пъти дневно.

### Възрастни

**Абсорбция:** Еднократният прием на твърдите капсули с удължено освобождаване води до подобна дневна експозиция (AUC<sub>0-24h</sub>) с тази, наблюдавана при двукратния дневен прием на формата с незабавно освобождаване. Експозицията на stavudine е около 12% по-ниска след еднократния дневен прием на 100 mg под формата на капсули с удължено освобождаване, в сравнение с прилагането на 40 mg два пъти дневно на формата незабавно освобождаване. Скоростта на абсорбция от капсулите с удължено освобождаване е по-ниска: C<sub>max</sub> за капсулите



с удължено освобождаване е 49% от стойността при капсулите с незабавно освобождаване.  $T_{max}$  е около 4 часа за капсулите с удължено освобождаване и 0.5 часа при тези с незабавно освобождаване. След многократно перорално приложение на дози от 100 mg под формата на капсули с удължено освобождаване, е установена стойност на  $C_{max}$  от  $228 \pm 62$  ng/ml. Фармакокинетиката на stavudine е независима от времето, тъй като съотношението между AUC при равновесно състояние и AUC след първата доза е приблизително 1. Интра- и интериндивидуалните вариации в експозицията на stavudine, под формата на капсули с удължено освобождаване са малки, около 10% и съответно 31%. Не е наблюдавано значимо акумулиране на stavudine, след многократно приложение през 24 часа. AUC е увеличен пропорционално на приложената перорална доза от 37.5 до 100 mg.

*Влияние на храната върху пероралната абсорбция:* в сравнение с прилагането на гладно, приемът на Zerit капсули с удължено освобождаване заедно с богата на мазнини храна (945 kcal), лека храна (373 kcal), кисело мляко (26 kcal) или ябълково пюре (32 kcal) не повлиява значително AUC и  $C_{max}$  на ставудин. С кисело мляко или ябълково пюре твърдите капсули с удължено освобождаване са отворени и съдържанието е директно смесено с храната. Няма данни за неочаквани последствия в резултат на прилагане на лекарството с или без храна.

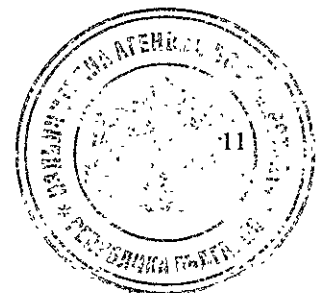
*Разпределение:* обем на разпределение при равновесно състояние е  $46 \pm 21$  l. Не е възможно откриване на stavudine в цереброспиналната течност преди най-малко 2 часа след пероралното приложение.

4 часа след приложението съотношението CSF/плазма е  $0.39 \pm 0.06$ .

Свързването на stavudine с плазмените белтъци е незначително, за концентрации от 0.01 до 11.4  $\mu\text{g/ml}$ . Stavudine се разпределя по равно между еритроцитите и плазмата.

*Метаболизъм:* метаболизмът на stavudine не е пручен при хора. Проучванията при маймуни показват, че около 50% се отделя в непроменен вид с урината, като основна част от остатъка се хидролизира до тимин и захар.

*Отделяне:* общият клирънс на stavudine е  $594 \pm 164$  ml/min, а реналният клирънс е  $237 \pm 98$  ml/min, което включва активна тубулна секреция в допълнение към гломерулната филтрация. При хората отделянето на stavudine в урината е приблизително 40%, независимо от начина на приложение. Останалите 60% от лекарството се елиминират главно по ендогенен път. Времето на полу-елиминиране на stavudine след приложение на капсулите с незабавно освобождаване е около 2 часа. След прилагане на капсулите с удължено освобождаване, елиминирането се влияе от бавната абсорбция на stavudine и времето на полу-елиминиране е удължено до 4 часа.



### Специални популации

*Юноши, деца и кърмачета:* няма фармакокинетични данни за капсулите с удължено освобождаване. Форми на Zerit (stavudine) с незабавно освобождаване (капсули и прах за перорален разтвор) се използват при тази популация пациенти.

*Пол, раса и възраст:* ефектът на пола, расата и възрастта върху фармакокинетиката на капсулите с удължено освобождаване не е проучен. Популационен фармакокинетичен анализ на данните, получени от контролираните клинични проучвания на капсулите с незабавно освобождаване, прилагани при пациенти с HIV инфекция не показва клинично значими различия между двата пола и при различните раси.

*Бъбречно увреждане:* данните от формата с незабавно освобождаване показват понижение на клирънса на stavudine, съответстващо на понижения клирънс при това състояние, ето защо се препоръчва дозата на формата с удължено освобождаване да бъде променена при пациентите с понижена бъбречна функция (виж т. 4.2 Дозировка и начин на употреба).

*Чернодробно увреждане:* фармакокинетиката на stavudine при пациенти с чернодробно увреждане, приемащи форма на stavudine с незабавно освобождаване е подобна на тази при пациентите с нормална чернодробна функция. Тези резултати могат да бъдат приложени и за формата с удължено освобождаване.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Данните при животни показват ембрио- и фетотоксичност след прилагане на много високи дози. Stavudine е показал генотоксичност при *in vitro* тестове с човешки лимфоцити, проявявайки трифосфорилираща активност (при което не е установено ниво без ефект), при фибробласти от мишки, и при един *in vivo* тест за хромозомни аберации. Подобни ефекти са наблюдавани и при други нуклеозидни аналози.

Stavudine е канцерогенен при мишки (чернодробни тумори) и плъхове (чернодробни тумори: холангиоцелуларен, хепатоцелуларен, смесен хепатохолангиоцелуларен и/или васкуларен; както и карцином на пикочния мехур) при много високи дози на експозиция. Не е наблюдавана канцерогенност при дози от 400 mg/kg/day при мишки и 600 mg/kg/day при плъхове, отговарящо съответно на дози ~ 39 и 168 пъти над прилаганите при човека, което предполага незначителен канцерогенен потенциал на stavudine при клиничното лечение.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

*Състав на гранулите в капсулата:*

Lactose monohydrate

Magnesium stearate

Microcrystalline cellulose



Hypromellose  
Talc  
Ethylcellulose aqueous dispersion  
Distilled acetylated monoglycerides

*Състав на капсулата:*

Gelatin  
Silicon dioxide  
Sodium laurilsulphate  
Yellow iron oxide (E172) and red iron oxide (E172)  
Titanium dioxide (E171)

Върху капсулата има надпис, за който е използвано синьо мастило, съдържащо:

Titanium dioxide (E171)  
Indigo carmine (E132)  
Shellac  
Propylene glycol

#### **6.2 Физико-химични несъвместимости**

Няма данни.

#### **6.3 Срок на годност**

18 месеца.

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

*За блистерите:* Да се съхраняват при температура под 25°C.

Да се съхраняват в оригиналната опаковка.

#### **6.5 Данни за опаковката**

Блистер aluminium/aluminium с 10 твърди капсули в един блистер и 3 блистера (30 твърди капсули) в една картонена опаковка.

#### **6.6 Препоръки при употреба**

Няма специални изисквания.

#### **7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

БРИСТЪЛ-МАЙЕРС СКУИБ БЪЛГАРИЯ

Ул. "20-ти април" № 6

1606 София

#### **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ЗЛАХМ**

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ (ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО)**

#### **10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

2004 г.

