

80
25.06.04

03/05/04

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕСПАЗВАНЕТО	
В съответствие към разрешение за употреба № 11-9430/02.08.04г.	
658/15.06.04	Мелор

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zerit 75 mg твърди капсули с удължено освобождаване.

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула с удължено освобождаване съдържа 75 mg stavudine.
За помощните вещества виж т.6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърди капсули с удължено освобождаване.

Твърдите капсули са червени, непрозрачни, като на едната половина има надпис BMS / 75 mg, а на другата 1557.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Zerit 75 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: препоръчителна доза:

Тегло на пациента	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 противопоказания и специални предупреждения за 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 ribavirin, 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 преразпределение 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 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 серумните липиди и кръвната глюкоза на гладно. 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 на пасажа през стомашно-чревния тракт: абсорбцията на stavudine от капсулите с удължено освобождаване може да бъде нарушена в случай на скъсяване времето на преминаване през стомашно-чревния тракт, например 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 doxogubicin и givavirin, но не и от други лекарства, използвани при HIV инфекция, които също се фосфорилират, например didanosine, zalcitabine, zalcitabine 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 при 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 до 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 предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

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

Липодистрофия и метаболитни нарушения: комбинираната антиретровирусна терапия се свързва с разпределение 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 лекарствени 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, парестезии 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 ($> 5 \times \text{ULN}$) при 3%, AST ($> 5 \times \text{ULN}$) при 2%, липаза ($> 2.1 \text{ ULN}$) при 4%, и билирубин ($\geq 2.6 \text{ ULN}$) при $< 1\%$ от пациентите на лечение със Zerit твърди капсули с удължено освобождаване. Неутропения (< 750 клетки/ mm^3) е докладвана при 5%, тромбоцитопения (тромбоцити $< 50,000/\text{mm}^3$) при 1% и анемия (хемоглобин $< 8 \text{ g/dl}$) при $< 1\%$ от пациентите приемащи 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 синтеза на вирусната ДНК, причинявайки прекъсване на ДНК веригата, поради липсата на 3'-хидроксилна група, необходима за елонгацията на ДНК. Клетъчната ДНК полимераза γ също е чувствителна на инхибиране от stavudine triphosphate, докато клетъчните полимерази α and β 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 AI455-099 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/mm³ (вариращ от 61 до 1,215 клетки/mm³) и среден брой на плазмените HIV-1 РНК 4.80 log₁₀ копия/ml (вариращ от 2.6 до 5.9 log₁₀ 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 AI455-096 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/mm³ (вариращ от 63 до 962 клетки/mm³) и среден брой на плазмените HIV-1 РНК 4.65 log₁₀ копия/ml (вариращ от 2.3 до 5.9 log₁₀ копия/ml) в началото на лечението. Пациентите са били предимно мъже (75%) и от бялата раса (70%), като средната възраст била 34 години (от 20 до 69 год.).

На таблицата са представени резултатите от проучванията AI455-099 и AI455-096:



Проучване	Процент пациенти с HIV РНК < 400 копия/ml Отговор на лечението (%) ^a	Процент пациенти с HIV РНК < 50 копия/ml Отговор на лечението (%) ^a	HIV РНК Средна промяна от изходните стойности (log ₁₀ copies/ml)	CD4 Средна промяна от изходните стойности (клетки/mm ³)
AI455-099 (48 седмици)				
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
AI455-096 (48 седмици)				
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

^a 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_{0-24h}) 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 с незабавно освобождаване. Скоростта на абсорбция от капсулите с удължено освобождаване е по-ниска; C_{max} 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 ± 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, приема 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 ± 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 ± 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 проучен 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 ± 164 ml/min, а реналния клирънс е 237 ± 98 ml/min, което показва 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: ефекта 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
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.

