

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Zerit 15 mg твърди капсули

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 15 mg stavudine.
За помощните вещества виж т.б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърди капсули

Твърдите капсули са половината червени, половината жълти, непрозрачни, като на едната половина има надпис BMS над кода "1964", а на другата "15".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Показания**

Zerit е показан за лечение на инфектирани с HIV 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 | Доза на Zerit |
|-------------------|------------------------------------|
| < 60 kg | 30 mg два пъти дневно (на 12 часа) |
| ≥ 60 kg | 40 mg два пъти дневно |

Юноши, деца и кърмачета над 3 месечна възраст: препоръчителна доза



| Тегло на пациента | Доза на Zerit |
|-------------------|--------------------------------------|
| < 30 kg | 1 mg/kg два пъти дневно (на 12 часа) |
| ≥ 30 kg | Дозировка за възрастни |

За оптимална абсорбция, Zerit трябва да се приема без храна (т.е. най-малко 1 час преди хранене), но ако това не е възможно, може да се приема с лека храна. Zerit може да се приема и като се отвори внимателно капсулата и съдържанието се смеси с храна.

Кърмачета под 3 месечна възраст: виж Кратка характеристика на Zerit прах за перорален разтвор.

Пациенти в напреднала възраст: Zerit не е проучван специално при пациенти над 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 преминат 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 (в зависимост от креатининовия клирънс) | |
|-------------------|--|---|
| | 26-50 ml/min | ≤ 25 ml/min (включително пациенти на диализа*) |
| < 60 kg | 15 mg два пъти дневно | 15 mg всеки 24 часа |
| ≥ 60 kg | 20 mg два пъти дневно | 20 mg всеки 24 часа |

* Пациентите на хемодиализа трябва да приемат Zerit след приключване на хемодиализната процедура и по същото време в дните без хемодиализа.

Тъй като при деца stavudine се отделя основно в урината, клирънсът на stavudine може да се промени при деца с бъбречно увреждане. Макар, че няма



достатъчно данни, за да се препоръча конкретна промяна на дозата Zerit при тази популация пациенти, може да се обмисли намаление на дозата и/или увеличаване на интервала между дозите, пропорционално на намалението за възрастни.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност 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: приблизително 5% от пациентите на лечение със Zerit, с прекаран по-рано панкреатит, развиват заболяването, в сравнение с приблизително 2% заболели пациенти, които не са прекарвали панкреатит.

Пациентите с повишен риск от панкреатит или тези, приемащи лекарства, за които се знае, че са свързани с появата на панкреатит, трябва внимателно да се проследяват за симптомите на това състояние.

Лактатна ацидоза: при употребата на нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI) 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 инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI) 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 инхибитори на обратната транскриптаза 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 givavirin, 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. *Безопасността и ефикасността на Zerit не е установена при пациенти със значителна чернодробна дисфункция. При пациенти с хроничен хепатит В или С, подложени на комбинирана антиретровирусна терапия, съществува по-голям риск от тежки и даже фатални нежелани лекарствени реакции. В случай на съпътстваща антивирусна терапия за хепатит В или С, трябва да се обърне внимание на съответната информация за тези лекарствени продукти.*

Пациенти със съществуваща чернодробна дисфункция, в т.ч. хроничен активен хепатит, показват по-често нарушения на чернодробната функция по време на комбинирана антиретровирусна терапия и състоянието им трябва да се следи в съответствие с обичайната практика. Ако има данни за влошаване на чернодробното заболяване при такива пациенти, необходимо е обмисляне на възможността за прекъсване или спиране на лечението.

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 или други потенциално хепатотоксични лекарства, в случай на бързо повишаване нивата на трансаминазите.

Синдром на имунната реактивация: *При пациенти с HIV, показали тежък имунодефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (CART), може да възникнае възпалителна реакция спрямо асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени, която да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Типично, такива реакции са наблюдавани през първите няколко седмици или месеци след въвеждане на CART. Примери за това са cytomegalovirus retinus, генерализирани и/или фокусирани микобактериални инфекции, както и Pneumocystis carinii pneumonia. Появата на симптоми на възпалителна реакция трябва да се подлага на оценка и при необходимост да се приложи лечение.*

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 инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI). 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 не е специално проучван при пациенти > 65 годишна възраст.

Кърмачета под 3 месечна възраст: Съществуват данни от клинични проучвания за безопасност за лечение до 6 седмично лечение на 179 новородени и кърмачета < 3 месечна възраст (виж т.4.8)

Необходимо е да се обърне особено внимание на предишно антиретровирусно лечение и профила на резистентност на HIV щама на майката.

Митохондриална дисфункция: Съществуват данни in vitro и in vivo, че нуклеозидите и нуклеозидните аналози причиняват в различна степен митохондриално увреждане. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV-отрицателни кърмачета, изложени in utero и/или след раждане на нуклеозидни аналози (виж също т.4.8). Главните нежелани реакции, за които се съобщава, са хематологични нарушения (анемия, неутропения), метаболитни смущения (хиперлактатемия, хиперлипасемия). Тези инциденти често пъти са преходни. Съобщава се и за някои късно настъпващи неврологични нарушения (хипертония, конвулсии, анормално поведение). За сега не е известно дали неврологичните нарушения са преходни или постоянни. Всяко дете, изложено in utero на нуклеозиди и нуклеозидни аналози, даже и HIV-отрицателни деца, трябва да се проследяват клинически и лабораторно и трябва напълно да се изследват за възможна митохондриална дисфункция в случай на съответните признаци или симптоми. Тези данни не влияят върху националните препоръки да се използва антиретровирусна терапия при бременни жени, за да се предотврати вертикалното предаване на HIV.

Лактозна непоносимост: твърдите капсули съдържат лактоза (120 mg). 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 givavirin, 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 плюс didanosine с 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, метаболизираци 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 официални проучвания относно взаимодействието на Zerit с други лекарства.

4.6 Бременност и кърмене

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

В проучване A1455-094 проведено в Южна Африка, 362 двойки майки с кърмачета са били включени в профилактично изпитване за предаване на заболяването от майката на детето. Нелекувани бременни жени са включени в проучването когато са били в гестационна седмица 34-36 и са получавали антиретровирусно лечение до раждането. Антиретровирусна профилактика – същите лекарства като при майката – е прилагана на новородени 36 часа след раждане и е продължило 6 седмици. Новородените са лекувани 6 седмици с 1mg/kg stavudine BID. Проследяването е продължило до 24-месечна възраст.

Двойките майка-дете са били рандомизирани, за да получават stavudine (N=91), didanosine (N=94), stavudine + didanosine (N=88) или zidovudine (N=89).

95% определена вероятност за честотата на предаване на заболяването от майка на дете: 5.4-19.3% (stavudine), 5.2-18.7% (didanosine), 1.3-11.2% (stavudine + didanosine), и 1.9-12.6% за zidovudine.

Предварителните данни за безопасност от това проучване (виж също т.4.8) показват повишена детска смъртност в групата на лечение със stavudine + didanosine (10%) в сравнение с тези на stavudine (2%), didanosine (3%) или zidovudine(6%), като се отбелязва по-висок процент на мъртвородени в групата на stavudine + didanosine. В това проучване не са събирани данни за млечна киселина в серум.



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. Ембрио и фето токсичности са наблюдавани само при висока степен на експозиция при животни. Предклинични проучвания показват преминаването на stavudine през плацентата (виж т. 5.3) До получаването на допълнителни данни, Zerit трябва да се прилага при бременни жени, само след внимателна преценка. Няма достатъчно информация, за да се препоръчва Zerit за превенция на предаване на HIV от майката на детето. Освен това, комбинацията stavudine + didanosine трябва да се прилага предпазливо по време на бременност и се препоръчва само ако възможната полза е по-голяма от възможния риск.

Препоръчва се жени с HIV инфекция да не кърмят при никакви обстоятелства, с оглед предпазване преминаването на HIV у кърмачето.

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.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичните свойства на stavudine, няма вероятност Zerit да влияе 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: в две клинични проучвания сравняващи Zerit с незабавно освобождаване и Zerit с удължено освобождаване, честотата на поява на симптомите на периферна невропатия е била 19% (6% за умерена до тежка) за Zerit с незабавно освобождаване, като честотата на прекъсване на лечението поради невропатия е била 2%. Дозо-зависима 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: Има данни за панкреатит, рядко фатален, при 2-3% от пациентите на монотерапия в клинични проучвания. Панкреатит е докладван при < 1% от пациентите при проучвания, сравняващи Zerit капсули с удължено освобождаване и 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).

Синдром на имунната реактивация: При пациенти с HIV, показали тежък имунодефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (CART), може да възникнае възпалителна реакция спрямо асимптоматични или остатъчни опортюнистични инфекции (виж т.4.4)

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 467 пациента, лекувани с Zerit твърди капсули с незабавно 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, коремна болка , диспепсия Не чести: панкреатит, повръщане |
| Общи нарушения и инциденти на мястото на приложението: | 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 включи слабост на двигателната мускулатура),анорексия |
| Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите | Не чести: артралгия, миалгия |
| Нарушения на нервната система: | Чести: периферни неврологични симптоми, включително периферна невропатия, парастезии и периферен неврит, замаяност ,нарушени сънища, главоболие безсъние, нарушено мислене, сънливост |
| Психични нарушения: | Чести: депресия Нечести: тревожност , емоционална лабилност |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан: | Чести: обрив, пруритус Не чести: уртикария |

Честотата на прекъсване на лечението поради нежелани събития е 7% при пациентите, лекувани със 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 3%, липаза (≥ 2.1 ULN) при 3% от пациентите на лечение със Zerit. Неутропения (< 750 клетки/ mm^3) е докладвана при 5%, тромбоцитопения (тромбоцити $< 50,000/\text{mm}^3$) при 2% и анемия (хемоглобин < 8 g/dl) при $< 1\%$ от пациентите приемачи Zerit .
При тези проучвания макроцитоза не е подлагана на оценка, но в предишно проучване е установено, че е свързана с приемане на Zerit с незабавно освобождаване (MCV > 112 fl е настъпило при 30% от пациентите лекувани със Zerit с незабавно освобождаване.

При подрастващи, деца и бебета: нежеланите ефекти и сериозни лабораторни отклонения в клинични проучвания обикновено са същите по тип и честота като тези, които се наблюдават при възрастните. По-рядко се наблюдава клинично значима периферна невропатия. *Тези проучвания включват ACTG 240, в което*



105 деца на възраст от 3 месеца до 6 години са лекувани със Zerit 2mg/kg/ден за период средно 6.4 месеца; контролирано клинично изпитване, при което 185 новородени са били лекувани със Zerit 2mg/kg/ден или самостоятелно или в комбинация с didanosine от раждането до 6-седмична възраст; и едно клинично изпитване, при което 8 новородени са лекувани със Zerit 2mg/kg/ден в комбинация с didanosine и neffinavir от раждането до 4-седмична възраст.

В проучване AI455-094 (виж също т.4.6), периодът на проследяване е ограничен само на шест месеца, което може да е недостатъчно, за да се получат дългосрочни данни за неврологичните нежелани реакции и митохондриална токсичност. Съответните лабораторни отклонения степен 3-4 при 91 бебета лекувани със stavudine показват ниско ниво на неутрофили при 7%, нисък хемоглобин при 1%, повишаване на ALT при 1% и липса на липазни отклонения. Не са събрани данни за млечна киселина в серум. Не са отбелязани значими различия в честотата на нежеланите реакции между групите на лечение. Отбелязана е, обаче, по-висока детска смъртност в групата на лечение със stavudine + didanosine (10%) в сравнение със stavudine (2%), didanosine (3%) или zidovudine (6%), с по-висок процент мъртвородени в групата на stavudine + didanosine.

Постмаркетинг:

Съобщава се за следните събития, настъпили спонтанно по време на постмаркетинговия период:

Нарушения в кръвоносната и лимфна система:

много рядко: тромбоцитопения

Нарушения на метаболизма и храненето:

често: асимптоматична
хиперлактатемия
рядко: лактатна ацидоза

Чернодробно-жлъчни нарушения:

много рядко: чернодробна стеатоза,
хепатит и чернодробна
недостатъчност

Нарушения на нервната система:

много рядко: моторна слабост (най-често свързана със симптоматична хиперлактатемия или синдром на лактатна ацидоза)

Митохондриална дисфункция:

Прегледът на постмаркетингови данни за безопасност показва, че нежелани реакции, които сочат митохондриална дисфункция, са наблюдавани при новородени и кърмачета с експозиция на един или повече нуклеозидни аналози (виж също т.4.4). Новородените и кърмачетата \leq 3 месечна възраст са били HIV-отрицателни, а по-големите – с тенденция за HIV-положителни.



Профилът на нежелани реакции при новородените и кърмачетата ≤ 3 месечна възраст показва повишаване нивото на млечна киселина, неутропения, анемия, тромбоцитопения, повишаване на чернодробните трансаминази и повишаване нивото на липидите, в това число и хипертриглицеридемия. Броят на по-големите деца е бил твърде малък, за да се правят обобщения.

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 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.

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 е 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 c/ml или < 50 c/ml, неотговарящи на нито един критерий за неуспех на лечението, включително появата на нова свързана със СПИН диагноза.

5.2 Фармакокинетични свойства

Възрастни

Абсорбция: Абсолютната бионаличност е $86 \pm 18\%$. След многократно перорално приложение на дози 0.5-0.67 mg/kg, е установена стойност на C_{max} от 810 ± 175 ng/ml. C_{max} и AUC се повишават пропорционално на дозите в следните граници: интравенозно 0.0625-0.75 mg/kg и перорално 0.033-4.0 mg/kg. Едно проучване с асимптоматични пациенти показва, че системната експозиция е същата, докато стойността на C_{max} е по-ниска и T_{max} е по-високо при прилагане на stavudine на гладно или след стандартна храна с високо маслено съдържание. Не е известна клиничната стойност на това.

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 . Не се наблюдава значително натрупване на stavudine при приложение на всеки 6, 8 или 12 часа.



Свързването на stavudine с плазмените белтъци е незначително, за концентрации от 0.01 до 11.4 µg/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: времето на полуживот е 1.3 ± 0.2 часа след единична доза и 1.4 ± 0.2 часа след многократни дози, като не зависи от дозата. In vitro, stavudine triphosphate има вътреклетъчен полуживот 3.5 часа в СЕМ Т-клетки (човешки Т-лимфобластоид) и периферни кръвни мононуклеарни клетки, при дози два пъти дневно.

Общият клирънс на stavudine е 594 ± 164 ml/min, а реналният клирънс е 237 ± 98 ml/min, което включва активна тубулна секреция в допълнение към гломерулната филтрация. След интравенозно приложение $42 \pm 7\%$ от дозата се отделя непроменена в урината. Съответните стойности след перорално приложение на единични и многократни дози са $34 \pm 5\%$ и $40 \pm 12\%$ съответно. Останалите 60% от лекарството се елиминират главно по ендогенен път. Времето на полу-елиминиране на stavudine е около 2 часа. Фармакокинетиката на stavudine не зависи от времето, тъй като отношението между AUC (ss) в равновесно състояние и AUC (0-t) след първата доза е приблизително 1. Вътреиндивидуалните и междуиндивидуалните различия във фармакокинетичните характеристики на stavudine при перорално приложение са малки, съответно около 15% и 25%.

Специални популации

Юноши, деца и кърмачета: фармакокинетиката на stavudine при юноши, деца и кърмачета е сравнима с тази при възрастните. Клирънсът на stavudine е свързан с телесната повърхност и телесното тегло. Цялостната експозиция на stavudine е сравнима между юноши, деца и кърмачета, които получават доза 2 mg/kg/ден и възрастни, които получават 1 mg/kg/ден ≥ 14 дни. Очевидният перорален клирънс е приблизително 14 ml/min/kg за деца от 5 седмици до 15 години, 12 ml/min/kg за бебета от 14 до 28 дни, и 5 ml/min/kg за новородени в деня на раждане. Два до три часа след прилагане на дозата, CSF/плазма на stavudine варира от 16% до 125% (средни стойности $59\% \pm 35\%$).

Бъбречно увреждане: клирънсът на stavudine намалява с понижаването на креатининовия клирънс. Затова се препоръчва корекция на дозата на Zerit при пациенти с намалена бъбречна функция (виж т. 4.2 Дозировка и начин на употреба).

Чернодробно увреждане: фармакокинетиката на stavudine при пациенти с чернодробно увреждане е подобна на тази при пациентите с нормална чернодробна функция.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Данните при животни показват ембрио- и фетотоксичност след прилагане на много високи дози. *Ex vivo* изпитване с използване на човешка плацента на термин показва, че stavudine достига кръвообращението на плода чрез проста дифузия. Проучване с плъхове също показва преминаване на stavudine през плацентата, като тъканната концентрация в плода е приблизително 50% от плазмената концентрация при майката.

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 капсулата:

Lactose
Magnesium stearate
Microcrystalline cellulose
Sodium starch glycolate

Състав на капсулната обвивка:

Gelatin
Iron oxide colorant (E172)
Silicon dioxide
Sodium laurilsulphate
Titanium dioxide (E171)

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

Shellac
Propylene glycol
Purified water
Potassium Hydroxide
Iron Oxide (E172)

6.2 Физико-химични несъвместимости

Няма данни.



6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Данни за опаковката

Блистер аслаг/aluminium с 14 твърди капсули в един блистер и 4 блистера (56 твърди капсули) в една картонена опаковка.

6.6 Препоръки при употреба

Няма специални изисквания.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Co.

345 Park Avenue, New York, NY / USA

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**

2005 г.

