

PŘÍLOHA I  
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Léčivý přípravek již není registrován

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zerit 15 mg tvrdé tobolky  
Zerit 20 mg tvrdé tobolky  
Zerit 30 mg tvrdé tobolky  
Zerit 40 mg tvrdé tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Zerit 15 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje stavudinum 15 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 80,84 mg laktosy.

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 40,42 mg monohydrátu laktosy.

### Zerit 20 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje stavudinum 20 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 121,30 mg laktosy.

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 60,66 mg monohydrátu laktosy.

### Zerit 30 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje stavudinum 30 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 121,09 mg laktosy.

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 60,54 mg monohydrátu laktosy.

### Zerit 40 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje stavudinum 40 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 129,06 mg laktosy.

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 64,53 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ NORMA

Tvrdá tobolka.

### Zerit 15 mg tvrdé tobolky

Červeno-žluté, neprůhledné, tvrdé tobolky, potištěné “BMS” nad BMS kódem “1964” na jedné straně tobolky a “15” na druhé straně tobolky.

### Zerit 20 mg tvrdé tobolky

Hnědé, neprůhledné, tvrdé tobolky, potištěné “BMS” nad BMS kódem “1965” na jedné straně tobolky a “20” na druhé straně tobolky.

### Zerit 30 mg tvrdé tobolky

Světle a tmavě oranžové, neprůhledné, tvrdé tobolky, potištěné “BMS” nad BMS kódem “1966” na jedné straně tobolky a “30” na druhé straně tobolky.

### Zerit 40 mg tvrdé tobolky

Tmavě oranžové, neprůhledné, tvrdé tobolky, potištěné “BMS” nad BMS kódem “1967” na jedné straně tobolky a “40” na druhé straně tobolky.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Zerit je indikován v kombinaci s jinými antiretrovirovými přípravky k léčbě dospělých pacientů infikovaných HIV a pediatrických pacientů (starších 3 měsíců) pouze tehdy, kdy nemohou být použita jiná antiretrovirotika. Délka terapie přípravkem Zerit má být omezena na co nejkratší možnou dobu (viz bod 4.2).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahajovat lékař specializovaný na léčbu HIV infekce (viz také bod 4.4).

U pacientů začínajících léčbu přípravkem Zerit má být její trvání omezeno na co nejkratší dobu a má následovat změna na alternativní vhodnou terapii, kdykoliv to bude možné. Pacienti, kteří pokračují v léčbě přípravkem Zerit, mají být často hodnoceni a mají přejít na alternativní vhodnou terapii, kdykoliv to bude možné (viz bod 4.4).

#### Dávkování

*Dospělí:* doporučené perorální dávkování je

Tělesná hmotnost pacienta	Dávkování přípravku Zerit
< 60 kg	30 mg dvakrát denně (každých 12 hodin)
≥ 60 kg	40 mg dvakrát denně (každých 12 hodin)

#### *Pediatrická populace*

*Dospívající, děti a kojenci od 3 měsíců:* doporučené perorální dávkování je

Hmotnost pacienta	Dávkování přípravku Zerit
< 30 kg	1 mg/kg dvakrát denně (každých 12 hodin)
≥ 30 kg	dávkování jako u dospělých pacientů

Léková forma prášku přípravku Zerit má být použita u kojenců do 3 měsíců. Dospělí pacienti, kteří mají problémy s polykáním kapslí, se mají zeptat svého lékaře na možnost přechodu na lékovou formu prášku pro přípravu perorálního roztoku.

Prosim, přečtěte si Souhrn údajů o přípravku určený lékové formě přípravku v podobě prášku pro přípravu perorálního roztoku.

#### *Úprava dávkování*

*Periferní neuropatie:* rozvinou-li se příznaky periferní neuropatie (obvykle charakterizované přetrvávajícím znecitlivěním, pálením, brněním nebo bolestmi nohou a/nebo rukou) (viz bod 4.4) a je-li to vhodné, pacienti by měli být převedeni na jiný léčebný režim. Ve vzácných případech, kdy jiný léčebný režim není vhodný, se může zvážit snížení dávky stavudinu za předpokladu pečlivého sledování příznaků periferní neuropatie a zachování uspokojivé virologické suprese.

Možný přínos ze snížení dávky by v každém jednotlivém případě měl být srovnáván s rizikem, jenž může pramenit z tohoto opatření (nižší intracelulární koncentrace).

#### Zvláštní populace

*Stáří pacienti:* Zerit nebyl cíleně zkoušen u pacientů nad 65 let.

*Porucha funkce jater:* úprava počátečního dávkování není nutná.

*Porucha funkce ledvin:* doporučuje se toto dávkování

Hmotnost pacienta	Dávkování přípravku Zerit (podle clearance kreatininu)	
	26-50 ml/min	≤ 25 ml/min (včetně pacientů s hemodialýzou*)
< 60 kg	15 mg dvakrát denně	15 mg každých 24 hod
≥ 60 kg	20 mg dvakrát denně	20 mg každých 24 hod

\* Pacienti s hemodialýzou by měli užívat přípravek Zerit po dokončení dialýzy a to ve stejnou dobu jako ve dnech bez hemodialýzy.

Jelikož vylučování močí je také hlavní cestou eliminace stavudinu u pediatrických pacientů, může být u nich v důsledku poruchy ledvinných funkcí změněna clearance stavudinu. Ačkoli údaje o specifické úpravě dávkování přípravku Zerit u této skupiny pacientů nejsou dostatečné, je nutné zvážit snížení dávky a/nebo prodloužení intervalu mezi dávkami proporcionalně k redukci dávek u dospělých. Nejsou doporučena žádná dávkování pro pediatrické pacienty mladší 3 měsíců s poruchou ledvinných funkcí.

#### Způsob podání

Pro optimální vstřebávání má být Zerit užíván nalačno (tj. nejméně 1 hodinu před jídlem), ale není-li to možné může být podán spolu s lehkým jídlem. Zerit může být podán také tak, že opatrně otevřeme tobolku, její obsah vysypeme a zamícháme do jídla.

#### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Současné podávání s lidarosinem vzhledem k případným závažným a/nebo život ohrožujícím účinkům, zejména laktátové acidóze, abnormální funkci jater, pankreatitidě a periferní neuropatii (viz body 4.4 a 4.5).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přestože se prokázalo, že efektivní virová suprese antiretrovirovou léčbou významně snižuje riziko sexuálního přenosu, nelze vyloučit reziduální riziko. Je nutno dodržet opatření k zabránění přenosu v souladu s národními doporučeními.

Léčba stavudinem je spojena s několika závažnými nežádoucími účinky, jako např. s laktátovou acidózou, lipoatrofií a polyneuropatií, u nichž je možným základním mechanismem mitochondriální toxicita. Vzhledem k těmto možným rizikům by mělo být provedeno zhodnocení přínosu a rizika u každého pacienta a měla by být pečlivě zvážena alternativní antiretrovirová léčba (viz níže *Laktátová acidóza, lipoatrofie a periferní neuropatie - níže* a viz bod 4.8).

**Laktátová acidóza:** laktátová acidóza, obvykle spojená s hepatomegalií a steatózou jater, byla zaznamenána při léčbě stavudinem. Časné příznaky (symptomatická hyperlaktacidémie) zahrnují benigní zažívací potíže (nauzea, zvracení, bolesti břicha), nespecifický neklid, ztrátu chuti k jídlu, úbytek na váze, respirační příznaky (rychlé a/nebo hluboké dýchání), nebo neurologické příznaky (včetně svalové slabosti). Laktátová acidóza má vysokou mortalitu a může být provázána pankreatitidou, selháním jater, selháním ledvin nebo svalovým ochrnutím.

Laktátová acidóza se většinou rozvine během několika málo měsíců od zahájení léčby.

Léčba stavudinem by měla být přerušena, objeví-li se symptomatická laktacidémie a metabolická/laktátová acidóza, progresivní hepatomegalie nebo rychle se zvyšující hladiny aminotransferáz. Zvýšenou pozornost vyžaduje podávání stavudinu některým nemocným (zvláště obézním ženám) s hepatomegalií, hepatitidou nebo s jinými známými rizikovými faktory vzniku jaterního onemocnění a steatózy (včetně některých léků a alkoholu). Zvláštní riziko představuje podání nukleosidových analogů u nemocných infikovaných současně hepatitidou C a léčených alfa interferonem a ribavirinem.

Pacienty se zvýšeným rizikem je nutné pečlivě sledovat (viz také bod 4.6).

**Onemocnění jater:** byly zaznamenány případy hepatitidy nebo selhání jater v některých případech s fatálním koncem. Bezpečnost a účinnost stavudinu nebyla u pacientů se závažnými selháním postižením jater stanovena. U pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C, léčených kombinovanou antiretrovirovou léčbou je zvýšené riziko vzniku těžkých a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků. V případě současné léčby hepatitidy B nebo C jinými antivirovými léky, si přečtěte relevantní informace o těchto léčích v příslušných odborných textech.

Pacienti s již preexistující dysfunkcí jaterní, včetně chronické aktivity hepatitidy, vyžadují při kombinované antiretrovirové léčbě pečlivé monitorování dle standardních postupů, protože výskyt funkčních abnormalit je u nich častější. Objeví-li se u takových pacientů známky zhoršování jaterní choroby, je nutné zvážit přerušeni nebo ukončení léčby.

V případě rychle se zvyšujících hladin jaterních transamináz (ALT/AST > 5 krát přesahující limit normálních hodnot), je nutné zvážit přerušeni podávání přípravku Zerit i jakýchkoli jiných hepatotoxických léků.

#### *Lipoatrofie*

Vzhledem k jeho mitochondriální toxicitě byl stavudin spojen s úbytkem podkožního tuku, který je nejvýraznější v obličejí, na končetinách a na hýždích.

V randomizovaných kontrolovaných studiích dosud neléčených pacientů se klinická lipoatrofie objevila u vyššího podílu pacientů léčených stavudinem ve srovnání s dalšími nukleosidy (tenofovirem nebo abakavirem). DXA (dual energy x-ray absorptiometry) skenování ukázalo celkovou ztrátu podkožního tuku na končetinách u pacientů léčených stavudinem ve srovnání s nárůstem podkožního tuku na končetinách nebo žádnou změnou u pacientů léčených jinými NRTIs (abakavirem, tenofovirem nebo zidovudinem). Výskyt a závažnost lipoatrofie je kumulativní v průběhu doby léčebného režimu používající stavudin. V klinických studiích mělo převedení ze stavudinu na jiné nukleosidy (tenofovir nebo abakavir) za následek zvýšení tuku na končetinách s nízkým až žádným zlepšením klinické lipoatrofie. Vzhledem k možnému riziku užívání přípravku Zerit zahrnující lipoatrofii by mělo být provedeno zhodnocení přínosu a rizika u každého pacienta a měla by být pečlivě zvážena alternativní antiretrovirová terapie. Pacienti, kteří užívali přípravek Zerit, by měli být pravidelně sledováni a dotazováni kvůli symptomům lipoatrofie. Pokud k takovému vývoji dojde, je třeba zvážit přerušeni léčby přípravkem Zerit

#### *Tělesná hmotnost a metabolické parametry*

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

*Periferní neuropatie:* až u 20 % pacientů léčených přípravkem Zerit se objevila periferní neuropatie často až po několik měsíců léčby. Pacienti s výskytem neuropatie v anamnéze, nebo u kterých jsou rizikové faktory (např. požívání alkoholu, léků jako je isoniazid), jsou částečně ohroženi. Pacienty je třeba sledovat kvůli příznakům (přetrvávající znecitlivění, brnění nebo bolesti nohou a/nebo rukou) a také v případech převedení na alternativní léčebný režim (viz bod 4.2 a níže část Nedoporučované kombinace).

*Pankreatitida:* u pacientů s pankreatitidou v anamnéze byla incidence pankreatitidy při léčení přípravkem Zerit přibližně 5% ve srovnání s přibližně 2% u pacientů bez této anamnézy. Pacienty s vysokým rizikem pankreatitidy, anebo pacienty, kteří dostávají léky zvyšující riziko jejího vzniku, je třeba pečlivě sledovat, zda nedochází k rozvoji příznaků této nemoci.

*Syndrom imunitní reaktivace:* při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (combination antiretroviral therapy, CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis carinii*. Jakékoli příznaky zánětu by měly být vyhodnoceny a v případě potřeby by měla být zahájena příslušná léčba. Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

*Osteonekróza:* ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolest kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

#### *Intolerance laktosy:*

Přípravek obsahuje laktosu. Pacienti s vrozenými poruchami, jako jsou intolerance galaktosy, vrozená deficece laktázy nebo malabsorpce glukosy a galaktosy, nemají tento přípravek užívat.

*Nedoporučované kombinace:* U HIV infikovaných pacientů, kterým byl podáván stavudin spolu s hydroxyureou (hydroxykarbamidem) a didanosinem, byly hlášeny případy pankreatitidy (fatální a nefatální) a periferní neuropatie (v několika případech těžká) viz bod 4.3. Hepatotoxičita a selhání jater s fatálními případy byly hlášeny během postmarketingového sledování u HIV infikovaných pacientů léčených antiretrovirovými přípravky a hydroxyureou; fatální hepatální případy byly nejčastěji hlášeny u pacientů léčených stavudinem, hydroxyureou a didanosinem. Z toho důvodu by hydroxyurea neměla být používána v léčbě HIV infekcí.

*Starší pacienti:* specifická sledování účinků přípravku Zerit u pacientů nad 65let se neprováděla.

#### Pediatrická populace

*Kojenci do 3 měsíců:* jsou k dispozici výsledky klinické studie 6týdenní terapie získané u 179 novorozenců a kojenců do 3 měsíců (viz bod 4.8).

Zvláštní pozornost je třeba věnovat dřívější antiretrovirové léčbě matky a profilu rezistence HIV kmenů u matky.

#### *Mitochondriální dysfunkce po expozici in utero:*

Nukleosidová a nukleotidová analoga mohou různým způsobem ovlivnit mitochondriální funkci, což je nejvýraznější u stavudinu, didanosinu a zidovudinu. Existují údaje o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analog nukleosidů

(viz také bod 4.8); ty se hlavně týkaly léčby s režimy zahrnujícími zidovudin. Nejdůležitějšími hlášenými nežádoucími účinky jsou hematologické poruchy (anémie, neutropenie) a metabolické poruchy (hyperlaktátemie, hyperlipazemie). Tyto účinky byly často přechodné. Vzácně byly hlášeny i neurologické poruchy s pozdním nástupem (hypertonie, křeče, neobvyklé chování). V současné době není známo, zda jsou takové neurologické poruchy přechodné nebo stálé. Tato zjištění mají být zvažena u každého dítěte, které bylo *in utero* vystaveno působení analog nukleosidů nebo nukleotidů a které má závažné klinické nálezy neznámé etiologie, zvláště neurologické.

Tyto nálezy nemají vliv na současná národní doporučení užívat antiretrovirovou léčbu u těhotných žen, aby se zamezilo vertikálnímu přenosu HIV.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kombinace stavudinu s didanosinem je kontraindikována, jelikož oba léky jsou spojeny s vysokým rizikem mitochondriální toxicity (viz body 4.3 a 4.4).

Protože se stavudin aktivně vylučuje renálními tubuly, jsou možné interakce s jinými aktivně vylučovanými léky např. trimethoprimem. S lamivudinem nebyly popsány žádné klinicky relevantní farmakokinetické interakce.

Zidovudin a stavudin jsou fosforylovány buněčnými enzymy (thimidin-kinázou), která přednostně fosforyluje zidovudin a tudíž fosforylace stavudinu na jeho aktivní trifosfát je snížena. Proto se užití kombinace stavudinu se zidovudinem nedoporučuje.

Studie *in vitro* naznačují, že aktivace stavudinu je inhibována doxorubicinem a ribavirinem, ale není ovlivněna jinými léky užívanými při HIV infekci, které jsou fosforylovány podobně (např. didanosin, zalcitabin, ganciklovir a foskarnet), a proto souběžné podávání stavudinu buď s doxorubicinem nebo ribavirinem vyžaduje opatrnost. Vliv stavudinu na kinetiku fosforylace jiných nukleosidových analogů než zidovudin nebyl zkoumán.

Klinicky významné interakce stavudinu nebo kombinace stavudinu a didanosinu s nelfinavirem nebyly pozorovány.

Stavudin neinhibuje hlavní isoformy cytochromu P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4, tudíž se nepředpokládají klinicky významné interakce s léky metabolizovanými jejich prostřednictvím.

Jelikož se stavudin neváže na bílkoviny plazmy, nepředpokládá se ovlivnění farmakokinetiky léků vázaných na bílkoviny.

Neexistují žádné oficiální studie interakcí s ostatními léky.

#### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Přípravek Zerit by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Ač jsou klinické údaje získané u těhotných žen omezené, lze zaznamenat případy vrozených anomálií i potratů plodu.

Do studie AI455-094 proběhlé v Jižní Africe, která se zabývala prevencí přenosu infekce z matky na dítě bylo zařazeno 362 dvojic matka-dítě. Do studie byly zařazeny dříve neléčené těhotné ženy ve 34-36 týdnu těhotenství, kterým byla podávána antiretrovirová léčba až do porodu. Jako antiretrovirová profylaxe, zahájená do 36-ti hodin po porodu, byla novorozencům po dobu 6 týdnů

podávána stejná medikace jako matce. Ve stavudinové větvi byl novorozencům podáván stavudin 1 mg/kg 2krát denně po dobu 6-ti týdnů. Sledování byli do 24 týdnů věku.

Páry matka-dítě byly randomizovány do ramen léčených buď stavudinem (N= 91), didanosinem (N= 94), stavudinem + didanosinem (N= 88) nebo zidovudinem (N= 89).

95% interval spolehlivosti poměru přenosu z matky na dítě byl 5,4-19,3% (pro stavudin); 5,2-18,7% (pro didanosin); 1,3-11,2% (stavudin + didanosin) a 1,9-12,6% pro zidovudin.

Předběžná data získaná z této studie (viz také odstavec 4.8) ukazují zvýšenou kojeneckou mortalitu (s vyšší incidencí mrtvě narozených ve skupině léčené stavudinem a didanosinem) ve větvi, které byl podáván stavudin + didanosin (10%) oproti stavudinové (2%), didanosinové (3%) nebo zidovudinové (6%) větvi. Hladina kyseliny mléčné v séru nebyla v této studii sledována.

U těhotných žen, léčených kombinací didanosinu a stavudinu samostatně nebo v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky, byly zaznamenány případy laktátové acidózy někdy i s fatálním průběhem (viz body 4.3 a 4.4). Toxické ovlivnění embrya a plodu bylo prokázáno pouze po podání vysokých dávek u zvířat. Preklinické údaje prokazují, že stavudin prostupuje placentou (viz bod 5.3). Dosud nebudou dostupná další data, podávání přípravku Zerit během těhotenství bude možné jen po pečlivém uvážení. Informace doporučující podávání přípravku Zerit jako prevence přenosu HIV infekce z matky na dítě jsou nedostatečné.

### Kojení

Doporučuje se, aby HIV infikované ženy za žádných okolností nekrmily, aby se zamezilo přenosu HIV infekce na dítě.

Údaje o vylučování stavudinu do mateřského mléka jsou nedostatečné pro zhodnocení rizika pro kojení. Studie u laktujících potkanů prokázaly, že stavudin je do mléka vylučován. Proto je třeba poučit matky, aby kojení přerušily dříve, než začnou užívat přípravek Zerit.

### Fertilita

Neprokázaly se žádné známky poškození plodnosti u potkanů vystavených vysokým hladinám (až 216násobným, které byly pozorovány při doporučené klinické dávce).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Stavudin může způsobovat závratě a/nebo ospalost. Pacienti by měli být poučeni, že pokud se u nich tyto příznaky projeví, měli by se vyvarovat potenciálně rizikovým činnostem, jako např. řízení nebo obsluhování strojů.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Přehled bezpečnostního profilu

Léčba stavudinem je spojena s několika závažnými nežádoucími účinky, jako např. s laktátovou acidózou, hypoatrofií a polyneuropatií, u nichž je možným základním mechanismem mitochondriální toxikita. Vzhledem k těmto možným rizikům by mělo být provedeno zhodnocení přínosu a rizika u každého pacienta a měla by být pečlivě zvážena alternativní antiretrovirová léčba (viz bod 4.4 a níže).

Případy laktátové acidózy, někdy i fatální, obvykle spojené s těžkou hepatomegalií a steatózou jater, byly zaznamenány u < 1% pacientů, kteří užívali stavudin v kombinaci s dalšími antiretrovirovými přípravky (viz bod 4.4).

U pacientů užívajících kombinovanou antiretrovirovou terapii včetně přípravku Zerit byla vzácně hlášena svalová slabost. Většina těchto případů se objevila, když se u nich rozvinul syndrom symptomatické hyperlaktatémie nebo laktátové acidózy (viz bod 4.4). Rozvoj svalové slabosti může



napodobovat klinickou podobu Guillain-Barré syndromu (včetně respiračního selhání). Po přerušení léčby mohou symptomy přetrvávat nebo se zhoršit.

Hepatitida nebo selhání jater, v některých případech s fatálním průběhem, byly zaznamenány v souvislosti s užíváním stavudinu (viz bod 4.4).

Lipoatrofie byla hlášena u pacientů, kteří byli léčeni stavudinem v kombinaci s dalšími antiretrovirovými přípravky (viz bod 4.4).

Ve studiích hodnotících kombinaci přípravku Zerit s lamivudinem a efavirenzem se vyskytla periferní neuropatie, frekvence periferních neurologických příznaků byla 19% (6% středně závažných až těžkých), přičemž u 2% to byl důvod k přerušení terapie. Po snížení dávky nebo po přerušení terapie příznaky obvykle odezněly.

Pankreatitida, v některých případech fatální, byla zaznamenána u 2-3% pacientů zařazených do klinických studií monoterapií (viz bod 4.4). Pankreatitida byla hlášena u < 1% pacientů kombinovaných studiích s přípravkem Zerit.

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky (od středně závažných až po velmi závažné) zaznamenané u 467 pacientů léčených přípravkem Zerit v kombinaci s lamivudinem a efavirenzem v průběhu dvou randomizovaných klinických studií a následném dlouhodobém sledování (celková doba sledování: medián 56 týdnů a pokračující až po 119 týdnů) jsou uvedeny níže. Rovněž jsou uvedeny nežádoucí účinky pozorované v postmarketingovém sledování v souvislosti s antiretrovirovou léčbou zahrnující stavudin. Četnost níže uvedených nežádoucích účinků je definována za použití následujících kritérií: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Poruchy krve a lymfatického systému:	vzácné: anemie* velmi vzácné: neutropenie*, trombocytopenie*
Endokrinní poruchy:	méně časté: gynekomastie
Poruchy metabolismu a výživy:	časté: lipoatrofie**, asymptomatická hyperlaktacidémie méně časté: laktátová acidóza, (v některých případech provázená svalovou slabostí), anorexie vzácné: hyperglykemie* velmi vzácné: diabetes mellitus*
Psychiatrické poruchy:	časté: deprese méně časté: úzkost, emocionální labilita
Poruchy nervového systému:	časté: periferní neurologické příznaky zahrnující periferní neuropatie, parestezie a periferní neuritidy, závratě, abnormální sny, bolesti hlavy, nespavost, poruchy myšlení, omnohce velmi vzácné: svalová slabost* (nejčastěji zaznamenána v souvislosti se symptomatickou hyperlaktacidémií nebo syndromem laktátové acidózy)
Gastrointestinální poruchy:	časté: průjem, bolesti břicha, nauzea, dyspepsie méně časté: pankreatitida, zvracení
Poruchy jater a žlučových cest:	méně časté: hepatitida nebo cholestáza vzácné: hepatická steatóza velmi vzácné: selhání ledvin
Poruchy kůže a podkožní tkáně:	časté: exantém, erytém méně časté: ústíka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:	méně časté: artralgie, myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:	časté: únava méně časté: astenie

\* Nežádoucí účinky pozorované v postmarketingovém sledování v souvislosti s antiretrovirovou léčbou zahrnující stavudin

\*\* Pro podrobnější přehled viz část Popis vybraných nežádoucích účinků.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Syndrom imunitní reaktive*

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunitní deficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

##### *Lipoatrofie*

Ukázalo se, že stavudin způsobuje úbytek podkožního tuku, který je nejvýraznější v obličeji, na končetinách a na hýždích. Výskyt a závažnost lipoatrofie jsou přisuzovány kumulativní expozici, a často nejsou reverzibilní, pokud je léčba stavudinem zastavena. Pacienty léčené přípravkem Zerit je nutno častěji vyšetřovat a dotazovat se jich na známky lipoatrofie. Objeví-li se takovýto vývoj, je nutno léčbu přípravkem Zerit ukončit (viz bod 4.4).

### Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

### Osteonekróza

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

### Laboratorní abnormality

Laboratorní abnormality, zaznamenané v těchto dvou studiích a studii pokračující zahrnovaly zvýšení ALT (> 5násobek horní hranice normy) u 3%, AST (> 5násobek horní hranice normy) u 3%, lipázy ( $\geq 2,1$ násobek horní hranice normy) u 3% pacientů léčených přípravkem Zerit. Neutropenie ( $< 750$  buněk/mm<sup>3</sup>) byla zaznamenána u 5% pacientů, trombocytopenie (trombocyty  $< 50 000$ /mm<sup>3</sup>) u 2% a snížení hemoglobinu ( $< 8$  g/dl) u  $< 1\%$  pacientů, kteří užívali přípravek Zerit. Makrocytóza nebyla v těchto studiích hodnocena, ale byla zjištěna její souvislost s podáváním přípravku Zerit v dřívějších studiích (MCV  $> 112$  fl u 30% pacientů léčených přípravkem Zerit).

### Pediatrická populace

*Dospívající, děti a kojenci:* nežádoucí účinky a vážné abnormální laboratorní nálezy u pediatrických pacientů v období od narození až do adolescence byly, co se týká typu a frekvence, podobné jako u dospělých. Jen výskyt klinicky signifikantních periferních neuropatií byl méně častý. Tyto studie zahrnují ACTG 240, kde 105 pediatrických pacientů v rozmezí věku 3 měsíce až 6 let užívalo Zerit v dávce 2 mg/kg/den s mediánem 6,4 měsíce; kontrolovanou klinickou studii, do které bylo zahrnuto 185 novorozenců užívajících Zerit v dávce 2 mg/kg/den buď samotný nebo v kombinaci s didanosinem od narození do 6 týdnů věku a klinickou studii, ve které 8 novorozenců dostávalo Zerit 2 mg/kg/den v kombinaci s didanosinem a nelfinavirem od narození po dobu 4 týdnů.

Ve studii AI455-094 (viz také bod 4.6) bylo období sledování bezpečnosti omezené jen na 6 měsíců, což může být příliš krátké období k tomu, aby mohly být hodnoceny dlouhodobé údaje týkající se neurologických nežádoucích účinků a mitochondriální toxicity. Abnormální laboratorní nálezy stupně 3-4 u 91 stavudinem léčených kojenců zahrnovaly nízký počet neutrofilů u 7%, nízkou hladinu hemoglobinu u 1%, zvýšení ALT u 1% a žádné abnormality týkající se lipázy. Údaje o hladině laktátu v séru nebyly sledovány. Nebyly pozorovány žádné významné rozdíly v četnosti výskytu nežádoucích účinků u jednotlivých skupin. Byla však zaznamenána zvýšená kojenecká mortalita ve skupině, které byl podáván stavudin + didanosin (10%) ve srovnání se skupinami s podáváním stavudinu (2%), didanosinu (3%) nebo zidovudinu (6%). Rovněž incidence mrtvě narozených dětí byla ve skupině stavudin + didanosin vyšší.

*Mitochondriální dysfunkce:* zhodnocení údajů o bezpečnosti léku získaných v postmarketingovém období ukazuje, že byly u novorozenců a kojenců léčených jedním nebo více nukleosidovými analogy zaznamenány nežádoucí účinky svědčící pro mitochondriální dysfunkci (viz také 4.4). HIV status novorozenců a kojenců do  $\leq 3$  měsíců věku byl negativní u starších kojenců směřoval k pozitivnímu. Proti nežádoucím účinkům pro novorozence a kojence  $\leq 3$  měsíců vykazoval zvýšení hladiny laktátu, neutropenii, anémii, trombocytopenii, zvýšení jaterních transamináz a lipidů včetně hypertriglyceridémie. Počet hlášení u starších kojenců byl příliš nízký, aby umožnil profil určit.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**.

## 4.9 Předávkování

Zkušenosti u dospělých pacientů, léčených až 12-ti násobkem doporučených dávek, neprokázaly akutní toxické účinky. Jako komplikace chronického předávkování by se mohly považovat periferní neuropatie a jaterní dysfunkce. Průměrná clearance stavudinu při hemodialýze je 120 ml/min. Není známo, zda dochází hemodialýzou k úplné eliminaci stavudinu při předávkování, rovněž zda lze stavudin odstranit peritoneální dialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci, nukleosidové a nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy, ATC kód: J05AF04.

#### Mechanismus účinku

Stavudin, thymidinový analog, je fosforylován buněčnými kinázami na stavudintrifosfát, který kompeticí s přirozeným substrátem, thymidintrifosfátem inhibuje reverzní transkriptázu HIV. Inhibuje také syntézu virové DNA tím, že způsobí terminaci řetězce DNA následkem nedostátku 3'-hydroxyl skupiny, potřebné pro elongaci DNA.

Buněčná DNA polymeráza  $\gamma$  je také citlivá na inhibici stavudintrifosfátem, zatímco buněčné polymerázy  $\alpha$  a  $\beta$  jsou inhibované v koncentraci 4 000 krát vyšší resp. 40 krát vyšší než je zapotřebí k inhibici HIV reversní transkriptázy.

#### Rezistence

Léčba stavudinem může selektovat a/nebo udržovat mutace thymidinového analogu (TAMs), spojené s rezistencí na zidovudin. Ke snížení citlivosti *in vitro* dochází již při dvou nebo více TAMs (obvykle M41L a T215Y), dříve než je snížena citlivost na stavudin (> 1,5krát). Tyto TAMs jsou při virologické léčbě pozorovány s podobnou frekvencí u stavudinu a zidovudinu. Klinický význam těchto nálezů naznačuje, že za přítomnosti TAMs, zejména M41L a T215Y, je třeba se vyvarovat podávání stavudinu.

Účinnost stavudinu je rovněž ovlivněna mutacemi spojenými s multilékovou rezistencí, např. Q151M. Dále byla u pacientů, kteří dostávali stavudin/didanosin nebo stavudin/lamivudin, hlášena K65R. Tato mutace ale nebyla hlášena u pacientů, kteří dostávali stavudin v monoterapii. V75T je selektována stavudinem *in vitro* a 2násobně snižuje citlivost na stavudin. K tomu dochází u ~1% pacientů užívajících stavudin.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Přípravek Zerit byl studován v kombinaci s ostatními antiretrovirovými látkami např. didanosinem, lamivudinem, zalcitabivirem, indinavirem, saquinavirem, efavirenzem a nelfinavirem.

#### *Antiretrovirová léčba dříve neléčených pacientů*

Studie AI455-099 byla randomizovaná, dvojité slepá 48 týdnů trvající studie s přípravkem Zerit (40 mg 2 x denně) v kombinaci s lamivudinem (150 mg 2 x denně) a efavirenzem (600 mg 1 x denně) u 91 předtím neléčených pacientů s výchozími hodnotami: medián CD4 buněk 272 buněk/mm<sup>3</sup> (rozmezí od 61 do 1 215 buněk/mm<sup>3</sup>) a medián plazmatické HIV-1 RNA - 4,80 log<sub>10</sub> kopií/ml (rozmezí od 2,6 do 5,9 log<sub>10</sub> kopií/ml). Pacienty byli převážně muži (70%) s převahou jiné rasy než bělošské (58%) s mediánem věku 33 let (rozmezí 18-68 let).

Studie AI455-096 byla randomizovaná, dvojité slepá 48 týdnů trvající studie s přípravkem Zerit (40 mg 2 x denně) v kombinaci s lamivudinem (150 mg 2 x denně) a efavirenzem (600 mg 1 x denně) u 76 dříve neléčených pacientů s následujícími výchozími hodnotami: medián CD4 buněk 261 buněk/mm<sup>3</sup> (rozmezí od 63 do 962 buněk/mm<sup>3</sup>) a medián plazmatické HIV-1 RNA

4,63 log<sub>10</sub> kopií/ml (rozmezí od 3,0 do 5,9 log<sub>10</sub> kopií/ml). Převažovali muži (76%) a běloši (66%) s průměrným věkem 34 roků (rozmezí 22-67 let).

Výsledky studií AI455-099 a AI455-096 jsou uvedeny v Tabulce 1. Obě studie byly navrženy tak, aby porovnaly dvě lékové formy přípravku Zerit, z nichž jedna byla léková forma, která je již uvedena na trh, podávaná ve schválené dávce. Prezentovány jsou pouze údaje týkající se lékové formy uvedené na trh.

**Tabulka 1: Výsledky účinnosti v týdnu 48 (Studie AI455-099 a AI455-096)**

Parametr	AI455-099	AI455-096
	Zerit + lamivudine + efavirenz n=391	Zerit + lamivudine + efavirenz n=76
<b>HIV RNA &lt; 400 kopií/ml, odpověď na léčbu, %</b>		
Všichni pacienti	73	66
<b>HIV RNA &lt; 50 kopií/ml, odpověď na léčbu, %</b>		
Všichni pacienti	55	38
<b>HIV RNA střední změna od výchozí hodnoty, log<sub>10</sub> kopií/ml</b>		
Všichni pacienti	-2,83 (n=321 <sup>a</sup> )	-2,64 (n=58)
<b>CD4 střední změna od výchozí hodnoty, buňky/mm<sup>3</sup></b>		
Všichni pacienti	182 (n=314)	195 (n=55)

<sup>a</sup> Počet hodnotitelných pacientů.

#### Pediatrická populace

Podávání stavudinu u mladistvých, dětí a kojenců je podloženo údaji o farmakokinetice a bezpečnosti u dětských pacientů (viz také body 4.8 a 5.2).

#### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

##### Absorpce

Biologická dostupnost je 86±18%. Po opakovaném perorálním podávání dávek 0,5-0,67 mg/kg bylo dosaženo hodnoty C<sub>max</sub> 810±175 ng/ml. C<sub>max</sub> a AUC se zvyšovaly úměrně dávkou v dávkovém rozmezí pro i.v. podání 0,0625-0,75 mg/kg a pro perorální podání 0,033-4,0 mg/kg.

U osmi pacientů, kteří dostávali 80 mg 2 x denně nalačno byla steady state AUC<sub>0-</sub>

<sub>12h</sub> 1 284±227 ng·h/ml (18%) (průměr ± SD [% CV]), C<sub>max</sub> bylo 536±146 ng/ml (27%), a C<sub>min</sub> bylo 9±8 ng/ml (89%).

Studie u asymptomatických pacientů ukázaly, že systémová expozice je podobná, zatímco C<sub>max</sub> je nižší a T<sub>max</sub> prodlouženější, je-li stavudin podáván se standardizovanou stravou s vysokým obsahem tuků ve srovnání s podáváním nalačno. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

##### Distribuce

Zdanlivý distribuční objem za rovnovážného stavu je 46±21 l. V cerebrospinálním moku nebylo možné prokázat stavudin dříve než za 2 hod po perorálním podání. Čtyři hodiny po podání byl poměr CSF/plazma 0,39±0,06. Po opakovaném podání stavudinu po 6, 8 nebo 12 hodinách nebyla pozorována žádná významná kumulace.

Vazba stavudinu na sérové proteiny byla při rozpětí koncentrací 0,01-11,4 µg/ml zanedbatelná. Stavudin je distribuovaný rovnoměrně mezi erythrocyty a plazmu.

##### Metabolizmus

Nezměněný stavudin byl hlavní složkou související s léčivým přípravkem v celkové plazmatické radioaktivitě cirkulující po perorálním podání dávky 80 mg <sup>14</sup>C-stavudinu u zdravých subjektů. Hodnota AUC (*inf*) stavudinu představovala 61% hodnoty AUC(*inf*) celkové cirkulující radioaktivity. Metabolity zahrnují oxidovaný stavudin, glukuronidové konjugáty stavudinu a jeho oxidované

metabolity, a *N*-acetylcysteinový konjugát ribózy po štěpení glykosidické vazby, naznačující, že thymin je také metabolit stavudinu.

### Eliminace

Po podání perorální dávky 80 mg <sup>14</sup>C-stavudinu zdravým subjektům bylo 95% celkové radioaktivity naměřeno v moči a 3 % ve stolici. Přibližně 70 % perorálně podané stavudinu bylo vyloučeno v nezměněné formě močí. Střední renální clearance mateřské látky je přibližně 272 ml/min, což odpovídá asi 67 % zdánlivé perorální clearance. To naznačuje, že kromě glomerulární filtrace dochází také k aktivní tubulární sekreci.

U pacientů infikovaných HIV je celková clearance stavudinu 594±164 ml/min a renální clearance je 237±98 ml/min. Zdá se, že celková clearance stavudinu je vyšší u HIV infikovaných pacientů, zatímco renální clearance je u zdravých subjektů a pacientů infikovaných HIV podobná. Mechanismus a klinický význam této odlišnosti není znám. Po i.v. podání se 42% dávky (v rozmezí od 13% do 87%) vyloučí v moči v nezměněné podobě. Odpovídající hodnoty po jednorázovém a opakovaném perorálním podání jsou 35% (v rozmezí 8-72%) resp. 40% (v rozsahu 12-82%). Střední terminální poločas vylučování stavudinu je 1,3-2,3 hodiny po jednorázové dávce nebo po opakovaných dávkách a je nezávislý na dávce. *In vitro* má trifosfát stavudinu nitro-buněčný poločas 3,5 hodiny v CEM T-buňkách (linie lidských T-lymfoblastoidních buněk) a v mononukleárních periferní krevi, což podporuje podávání 2 x denně.

Farmakokinetika stavudinu byla nezávislá na čase, poměr mezi AUC(ss) na rovnovážného stavu (steady state) a AUC(0-τ) po první dávce byl přibližně 1. Intra-individuální i inter-individuální variabilita farmakokinetických parametrů po perorálním podání stavudinu je nízká, přibližně 15% resp. 25%.

### *Zvláštní skupiny populace*

*Porucha funkce ledvin:* clearance stavudinu se snižuje spolu se snižující se clearancí kreatininu; proto se doporučuje upravit dávkování přípravku Zeritil u pacientů se sníženou renální funkcí (viz bod 4.2).

*Porucha funkce jater:* farmakinetika stavudinu u pacientů s poškozením jater byla podobná jako u pacientů s normální jaterní funkcí.

### *Pediatrická populace*

*Dospívající, děti a kojenci:* celková expozice stavudinem byla porovnáována mezi dospívajícími, dětmi a kojenci ≥ 14 dnů, kteří dostávali 2 mg/kg/den a dospělými, kterým byla podávána dávka 1 mg/kg/den. U dětí od 5 dnů do 15 let byla zjištěna zdánlivá perorální clearance přibližně 14 ml/min/kg, u kojenců mezi 14. a 28. dnem 12 ml/min/kg a v den narození novorozence 5 ml/min/kg. Mezi 2. a 3. hodinou po podání se poměr koncentrace stavudinu CSF/plazma pohybuje v rozmezí od 10% do 125% (průměr 59%±35%).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Údaje získané u pokusných zvířat ukázaly toxické ovlivnění embrya a plodu po velmi vysokých dávkách. *Ex vivo* studie s modelem lidské placenty prokázaly, že stavudin přestupuje do oběhu plodu prostou difuzí. Studie na potkanech prokázaly také přestup stavudinu placentou s následnou koncentrací ve fetální tkáni odpovídající zhruba 50% plazmatické koncentrace matky.

Stavudin byl genotoxický v *in vitro* testech na lidských lymfocytech s trifosforylační aktivitou (u nichž nebyla stanovena minimální účinná koncentrace), na myších fibroblastech a v *in vivo* testu, sledujícím chromosomální aberace. Byly zjištěny podobné účinky jako u jiných nukleosidových analogů.

Kancerogenní byl stavudin u myši (tumory jater) a potkanů (tumory jater: cholangiocelulární, hepatocelulární, smíšené hepatocholangiocelulární a/nebo vaskulární; a karcinomy močového měchýře) po velmi vysokých dávkách. Po dávkách 400 mg/kg/den u myši a 600 mg/kg/den u potkanů nebyla žádná kancerogenita pozorována, což odpovídá ~ 39 a 168 násobku předpokládané denní

dávky u pacienta, a proto není u stavudinu předpokládáno při klinické léčbě signifikantní kancerogenní působení.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolky

Laktosa  
Magnesium-stearát  
Mikrokrytalická celulosa  
Sodná sůl karboxymethylškrobu

#### Obal tobolky

Želatina  
Žlutý oxid železitý (E172)  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Natrium-lauryl-sulfát  
Oxid titaničitý (E171)

#### Černý jedlý tiskařský inkoust obsahuje

Šelak  
Propylenglykol  
Čištěná voda  
Hydroxid draselný  
Oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C (Aclar/Al blistry).  
Uchovávejte při teplotě do 30 °C (HDPE lahvičky).  
Uchovávejte v původním obalu.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

HDPE lahvičky s dětským bezpečnostním uzávěrem (60 tvrdých tobolek v 1 lahvičce).  
Aclar/Al blistry se 14 tvrdými tobolkami v 1 blistru a 4 blistry (56 tvrdých tobolek) v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/96/009/001 - 008

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 8. května 1996  
Datum posledního prodloužení: 20. dubna 2011

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>

Léčivý přípravek již není registrován



## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zerit 200 mg prášek pro perorální suspenzi

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje stavudinum 200 mg.  
Přípravený roztok obsahuje 1 mg stavudinum v 1 ml roztoku.

### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna lahvička obsahuje 31,5 mg propylparabenu (E216)

Jedna lahvička obsahuje 315 mg metylparabenu (E218)

Jedna lahvička obsahuje 10,15 g sacharosy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro perorální suspenzi.

Šedobílý až světle růžový hrubozrný prášek.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Zerit je indikován v kombinaci s jinými antiretrovirovými přípravky k léčbě dospělých pacientů infikovaných HIV a pediatrických pacientů (od narození) pouze tehdy, kdy nemohou být použita jiná antiretrovirovika. Délka terapie přípravkem Zerit má být omezena na co nejkratší možnou dobu (viz bod 4.2).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahajovat lékař specializovaný na léčbu HIV infekce (viz také bod 4.4).

U pacientů začínajících s léčbou přípravkem Zerit má být její trvání omezeno na co nejkratší dobu a má následovat změna na alternativní vhodnou terapii, kdykoliv to bude možné. Pacienti, kteří pokračují v léčbě přípravkem Zerit, mají být často hodnoceni a mají přejít na alternativní vhodnou terapii, kdykoliv to bude možné (viz bod 4.4).

### Dávkování

*Dospělí:* doporučené perorální dávkování je

Tělesná hmotnost pacienta	Dávkování přípravku Zerit
< 60 kg	30 mg dvakrát denně (každých 12 hodin)
≥ 60 kg	40 mg dvakrát denně (každých 12 hodin)

*Pediatrická populace*

*Dospívající, děti a kojenci:* doporučené perorální dávkování je

Věk a/nebo hmotnost pacienta	Dávkování přípravku Zerit
Od narození* do 13. dne věku	0,5 mg/kg 2 krát denně (každých 12 hodin)

Od 14. dne věku a < 30 kg	1 mg/kg 2 krát denně (každých 12 hodin)
≥ 30 kg	dávkování jako u dospělých pacientů

\*Doporučená redukce dávky u novorozenců od narození do 13 dnů je odvozena od průměrných hodnot získaných ze studií a nemusí odpovídat individuálním rozdílům ve stupni zralosti ledvin. Údaje o dávkování u novorozenců narozených před 37. gestačním týdnem nejsou k dispozici.

Léková forma prášku přípravku Zerit by měla být použita u kojenců do 3 měsíců. Dospělí pacienti, kteří mají problémy s polykáním kapslí, se mají zeptat svého lékaře na možnost přechodu na lékovou formu prášku pro perorální suspenzi.

Návod pro přípravu: viz bod 6.6.

#### Úprava dávkování

*Periferní neuropatie:* rozvinou-li se příznaky periferní neuropatie (obvykle charakterizované přetrvávajícím znečitlivěním, pálením, brněním nebo bolestmi nohou a/nebo rukou) (viz bod 4.4) a je-li to vhodné, pacienti by měli být převedeni na jiný léčebný režim. Ve vzácných případech, kdy jiný léčebný režim není vhodný, se může zvážit snížení dávky stavudinu za předpokladu pečlivého sledování příznaků periferní neuropatie a zachování uspokojivé virologické úpravy. Možný přínos ze snížení dávky by v každém jednotlivém případě měl být srovnáván s rizikem, jež může pramenit z tohoto opatření (nižší intracelulární koncentrace).

#### Zvláštní populace

*Staší pacienti:* Zerit nebyl cíleně zkoušen u pacientů nad 60 let.

*Porucha funkce jater:* úprava počátečního dávkování není nutná.

*Porucha funkce ledvin:* doporučuje se toto dávkování.

Hmotnost pacienta	Dávkování přípravku Zerit (podle clearance kreatininu)	
	26-50 ml/min	≤ 25 ml/min (včetně pacientů s hemodialýzou*)
< 60 kg	15 mg dvakrát denně	15 mg každých 24 hod
≥ 60 kg	20 mg dvakrát denně	20 mg každých 24 hod

\* Pacienti s hemodialýzou by měli užívat přípravek Zerit po dokončení dialýzy a to ve stejnou dobu jako ve dnech bez hemodialýzy.

Jelikož vylučování močí je také hlavní cestou eliminace stavudinu u pediatrických pacientů, může být u nich v důsledku poruchy ledvinných funkcí změněna clearance stavudinu. Ačkoli údaje o specifické úpravě dávkování přípravku Zerit u této skupiny pacientů nejsou dostatečné, je nutné zvážit snížení dávky a/nebo prodloužení intervalu mezi dávkami proporcionálně k redukci dávek u dospělých. Nejsou doporučena žádná dávkování pro pediatrické pacienty mladší 3 měsíců s poruchou ledvinných funkcí.

#### Způsob podání

Pro optimální vstřebávání má být Zerit užíván nalačno (tj. nejméně 1 hodinu před jídlem), ale není-li to možné může být podán spolu s lehkým jídlem.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání s didanosinem vzhledem k případným závažným a/nebo život ohrožujícím účinkům, zejména laktátové acidóze, abnormální funkci jater, pankreatitidě a periferní neuropatii (viz body 4.4 a 4.5).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přestože se prokázalo, že efektivní virová suprese antiretrovirovou léčbou významně snižuje riziko sexuálního přenosu, nelze vyloučit reziduální riziko. Je nutno dodržet opatření k zabránění přenosu v souladu s národními doporučeními.

Léčba stavudinem je spojena s několika závažnými nežádoucími účinky, jako např. s laktátovou acidózou, lipoatrofií a polyneuropatií, u nichž je možným základním mechanismem mitochondriální toxicita. Vzhledem k těmto možným rizikům by mělo být provedeno zhodnocení přínosu a riziku u každého pacienta a měla by být pečlivě zvážena alternativní antiretrovirová léčba (viz níže *Laktátová acidóza, lipoatrofie a periferní neuropatie - níže* a viz bod 4.8).

**Laktátová acidóza:** laktátová acidóza, obvykle spojená s hepatomegalií a steatózou jater, byla zaznamenána při léčbě stavudinem. Časné příznaky (symptomatická hyperlaktacidémie) zahrnují benigní zažívací potíže (nauzea, zvracení, bolesti břicha), nespecifický neklid, hrůzou chůze k jídlu, úbytek na váze, respirační příznaky (rychlé a/nebo hluboké dýchání), nebo neurologické příznaky (včetně svalové slabosti). Laktátová acidóza má vysokou mortalitu a může být provázena pankreatitidou, selháním jater, selháním ledvin nebo svalovým ochrnutím. Laktátová acidóza se většinou rozvine během několika málo měsíců od zahájení léčby. Léčba stavudinem by měla být přerušena, objeví-li se symptomy, jako laktacidémie a metabolická/laktátová acidóza, progresivní hepatomegalie nebo rychle se zvyšující hladiny aminotransferázy. Zvýšenou pozornost vyžaduje podávání stavudinu některým nemocným (zvláště obézním ženám) s hepatomegalií, hepatitidou nebo s jinými známými rizikovými faktory vzniku jaterního onemocnění a steatózy (včetně některých léků a alkoholu). Zvláštní riziko představuje podání nukleosidových analogů u nemocných infikovaných současně hepatitidou C a léčených alfa interferonem a ribavirinem. Pacienty se zvýšeným rizikem je nutné pečlivě sledovat (viz také bod 4.6).

**Onemocnění jater:** byly zaznamenány případy hepatitidy nebo selhání jater v některých případech s fatálním koncem. Bezpečnost a účinnost stavudinu nebyla u pacientů se závažným základním postižením jater stanovena. U pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C, léčených kombinovanou antiretrovirovou léčbou je zvýšené riziko vzniku těžkých a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků. V případě současné léčby hepatitidy B nebo C jinými antivirovými léky, si přečtěte relevantní informace o těchto léčebných a přírodních odborných textech.

Pacienti s již existujícími dysfunkcemi jaterními, včetně chronické aktivní hepatitidy, vyžadují při kombinované antiretrovirové léčbě pečlivé monitorování dle standardních postupů, protože výskyt funkčních abnormalit je u nich častější. Objeví-li se u takových pacientů známky zhoršování jaterní choroby, je nutné zvážit přerušení nebo ukončení léčby.

V případech rychle se zvyšujících hladin jaterních transamináz (ALT/AST > 5 krát přesahující limit normálních hodnot), je nutné zvážit přerušení podávání přípravku Zerit i jakýchkoli jiných hepatotoxických léků.

**Lipoatrofie:** vzhledem k jeho mitochondriální toxicitě byl stavudin spojen s úbytkem podkožního tuku, který je nejvýraznější v obličeji, na končetinách a na hýždích.

V randomizovaných kontrolovaných studiích dosud neléčených pacientů se klinická lipoatrofie objevila u vyššího podílu pacientů léčených stavudinem ve srovnání s dalšími nukleosidy (tenofoviem nebo abakaviem). DEXA (dual energy x-ray absorptiometry) skenování ukázalo celkovou ztrátu podkožního tuku na končetinách u pacientů léčených stavudinem ve srovnání s nárůstem podkožního tuku na končetinách nebo žádnou změnou u pacientů léčených jinými NRTIs (abakaviem, tenofoviem nebo zidovudinem). Výskyt a závažnost lipoatrofie je kumulativní v průběhu doby

léčebného režimu používající stavudin. V klinických studiích mělo převedení ze stavudinu na jiné nukleosidy (tenofovir nebo abakavir) za následek zvýšení tuku na končetinách s nízkým až žádným zlepšením klinické lipoatrofie. Vzhledem k možnému riziku užívání přípravku Zerit zahrnující lipoatrofii by mělo být provedeno zhodnocení přínosu a rizika u každého pacienta a měla by být pečlivě zvážena alternativní antiretrovirová terapie. Pacienti, kteří užívali přípravek Zerit, by měli být pravidelně sledováni a dotazováni kvůli symptomům lipoatrofie. Pokud k takovému vývoji dojde, je třeba zvážit přerušení léčby přípravkem Zerit

*Tělesná hmotnost a metabolické parametry:* v průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipídů je třeba léčit podle klinické potřeby.

*Periferní neuropatie:* až u 20 % pacientů léčených přípravkem Zerit se objevila periferní neuropatie často až po děkolika měsících léčby. Pacienti s výskytem neuropatie v anamnéze, nebo u kterých jsou rizikové faktory (např. požívání alkoholu, léků jako je isoniazid), jsou částečně ohroženi. Pacienty je třeba sledovat kvůli příznakům (přetrvávající znečitlivění, brnění nebo bolesti nohou a/nebo rukou) a také v případech převedení na alternativní léčebný režim (viz bod 4.2 a níže část Nedoporučované kombinace).

*Pankreatitida:* u pacientů s pankreatitidou v anamnéze byla incidence pankreatitidy při léčení přípravkem Zerit přibližně 5% ve srovnání s přibližně 2% u pacientů bez této anamnézy. Pacienty s vysokým rizikem pankreatitidy, anebo pacienty, kteří dostávají léky zvyšující riziko jejího vzniku, je třeba pečlivě sledovat, zda nedochází k rozvoji příznaků této nemoci.

*Syndrom imunitní reaktivace:* Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (*combination antiretroviral therapy, CART*) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis carinii*. Jakékoliv příznaky zánětu by měly být vyhodnoceny a v případě potřeby by měla být zahájena příslušná léčba. Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

*Osteonekróza:* ičkeli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapie (CART). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

*Pomocné látky:* 1 ml připraveného roztoku, který vznikne rozpuštěním prášku pro perorální suspenzi, obsahuje 50 mg sacharosy. Toto je třeba vzít v úvahu u pacientů s cukrovkou. Pacienti se vzácnými vrozenými poruchami, jako jsou intolerance fruktózy, malabsorpce glukosy a galaktosy nebo sacharózo-izomaltázová insuficience, nemají tento přípravek užívat. Může být škodlivý na zuby. Tento léčivý přípravek obsahuje metylparaben (E218) a propylparaben (E216), který může způsobovat alergické reakce (eventuálně i opožděné).

*Nedoporučované kombinace:* u HIV infikovaných pacientů, kterým byl podáván stavudin spolu s hydroxyureou (hydroxykarbamidem) a didanosinem, byly hlášeny případy pankreatitidy (fatální a nefatální) a periferní neuropatie (v několika případech těžká) viz bod 4.3. Hepatotoxicitata selhání jater s fatálním průběhem byly hlášeny během postmarketingového sledování u HIV infikovaných

pacientů léčených antiretrovirovými přípravky a hydroxyureou; fatální hepatální případy byly nejčastěji hlášeny u pacientů léčených stavudinem, hydroxyureou a didanosinem. Z toho důvodu by hydroxyurea neměla být používána v léčbě HIV infekcí.

*Starší pacienti:* specifická sledování účinků přípravku Zerit u pacientů nad 65 let se neprováděla.

#### Pediatrická populace

*Kojenci do 3 měsíců:* jsou k dispozici výsledky klinické studie 6týdenní terapie získané u 179 novorozenců a kojenců do 3 měsíců. (viz bod 4.8).

Zvláštní pozornost je třeba věnovat dřívější antiretrovirové léčbě matky a profilu rezistence HIV kmenů u matky.

#### *Mitochondriální dysfunkce po expozici in utero:*

Nukleosidová a nukleotidová analoga mohou různým způsobem ovlivnit mitochondriální funkci, což je nejvýraznější u stavudinu, didanosinu a zidovudinu. Existují údaje o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analog nukleosidů (viz také bod 4.8); ty se hlavně týkaly léčby s režimy zahrnujícími zidovudin. Nejdůležitějšími hlášenými nežádoucími účinky jsou hematologické poruchy (anémie, neutropenie) a metabolické poruchy (hyperlaktátemie, hyperlipazemie). Tyto účinky byly často přechodné. Vzácně byly hlášeny i některé neurologické poruchy s pozdním nástupem (hypertonie, křeče, neobvyklé chování). V současné době není známo, zda jsou takové neurologické poruchy přechodné nebo stálé. Tato zjištění mají být zvážena u každého dítěte, které bylo *in utero* vystaveno působení analog nukleosidů nebo nukleotidů a které má závažné klinické nálezy neznámé etiologie, včetně neurologické. Tyto nálezy nemají vliv na současná národní doporučení užívání antiretrovirovou léčbu u těhotných žen, aby se zamezilo vertikálnímu přenosu HIV.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Kombinace stavudinu s didanosinem je kontraindikována, jelikož oba léky jsou spojeny s vysokým rizikem mitochondriální toxicity (viz body 4.3 a 4.4).

Protože se stavudin aktivně vylučuje renálními tubuly, jsou možné interakce s jinými aktivně vylučovanými léky např. trimethoprimem. S lamivudinem nebyly popsány žádné klinicky relevantní farmakokinetické interakce.

Zidovudin a stavudin jsou fosforylovány buněčnými enzymy (thimidin-kinázou), která přednostně fosforyluje zidovudin a tudíž fosforylace stavudinu na jeho aktivní trifosfát je snížena. Proto se užití kombinace stavudinu se zidovudinem nedoporučuje.

Studie *in vitro* naznačují, že aktivace stavudinu je inhibována doxorubicinem a ribavirinem, ale není ovlivněna jinými léky užívanými při HIV infekci, které jsou fosforylovány podobně (např. didanosin, zalcitabin, ganciclovir a foskarnet), a proto souběžné podávání stavudinu buď s doxorubicinem nebo ribavirinem vyžaduje opatrnost. Vliv stavudinu na kinetiku fosforylace jiných nukleosidových analogů než zidovudin nebyl zkoumán.

Klinicky významné interakce stavudinu nebo kombinace stavudinu a didanosinu s nelfinavirem nebyly pozorovány.

Stavudin neinhibuje hlavní isoformy cytochromu P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4, tudíž se nepředpokládají klinicky významné interakce s léky metabolizovanými jejich prostřednictvím.

Jelikož se stavudin neváže na bílkoviny plazmy, nepředpokládá se ovlivnění farmakokinetiky léků vázaných na bílkoviny.

Neexistují žádné oficiální studie interakcí s ostatními léky.

## Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Přípravek Zerit by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Ač jsou klinické údaje získané u těhotných žen omezené, byly zaznamenány případy vrozených anomálií i potratů plodu.

Do studie AI455-094 proběhl v Jižní Africe, která se zabývala prevencí přenosu infekce z matky na dítě bylo zařazeno 362 dvojic matka-dítě. Do studie byly zařazeny dříve neléčené těhotné ženy ve 34.-36. týdnu těhotenství, kterým byla podávána antiretrovirová léčba až do porodu. Jako antiretrovirová profylaxe trvající 6 týdnů byla novorozencům do 36-ti hod po porodu podána stejná medikace jako matce. Ve stavudinové větvi byl novorozencům podáván stavudin 1 mg/kg 2krát denně po dobu 6-ti týdnů. Sledování byli do 24 týdnů věku.

Páry matka-dítě byly randomizovány do ramen léčených buď stavudinem (N= 91), didanosinem (N= 94), stavudinem + didanosinem (N= 88) nebo zidovudinem (N= 89).

95% intervaly spolehlivosti poměru přenosu z matky na dítě byly 5,4-19,3% (pro stavudin); 5,2-18,7% (pro didanosin); 1,3-11,2% (stavudin + didanosin) a 1,9- 2,6% pro zidovudin.

Předběžná data získaná z této studie (viz také odstavec 4.8) ukazují zvýšenou kojeneckou mortalitu a vyšší incidenci mrtvě narozených ve skupině léčené stavudinem a didanosinem ve větvi, které byl podáván stavudin + didanosin (10%) oproti stavudinové (2%), didanosinové (3%) nebo zidovudinové (6%) větvi. Hladina kyseliny měčné v moči nebyla v této studii sledována.

U těhotných žen, léčených kombinací didanosinu a stavudinu samostatně nebo v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky, byly zaznamenány případy laktátové acidózy někdy i s fatálním průběhem (viz body 4.3 a 4.4). Toxické ovlivnění embrya a plodu bylo prokázáno pouze po podání vysokých dávek u zvířat. Preklinické údaje prokazují, že stavudin prostupuje placentou (viz bod 5.3). Dokud nebudou dostupná další data, podávání přípravku Zerit během těhotenství bude možné jen po pečlivém uvážení. Informace doporučující podávání přípravku Zerit jako prevenci přenosu HIV infekce z matky na dítě jsou nedostatečné.

#### Kojení

Doporučuje se, aby HIV infikované ženy za žádných okolností nekojily, aby se zamezilo přenosu HIV infekce na dítě.

Údaje o vylučování stavudinu do mateřského mléka jsou nedostačující pro zhodnocení rizika pro kojenče. Studie u laktujících potkanů prokázaly, že stavudin je do mléka vylučován. Proto je třeba poučt matky, aby kojení přerušily dříve, než začnou užívat přípravek Zerit.

#### Fertilita

Nebyly prokázány žádné známky poškození plodnosti u potkanů vystavených vysokým hladinám (až 216násobným, které byly pozorovány při doporučené klinické dávce).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Stavudin může způsobovat závratě a/nebo ospalost. Pacienti by měli být poučeni, že pokud se u nich tyto příznaky projeví, měli by se vyvarovat potenciálně rizikovým činnostem, jako např. řízení nebo obsluhování strojů.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Přehled bezpečnostního profilu

Léčba stavudinem je spojena s několika závažnými nežádoucími účinky, jako např. s laktátovou acidózou, lipoatrofií a polyneuropatií, u nichž je možným základním mechanismem mitochondriální toxicita. Vzhledem k těmto možným rizikům by mělo být provedeno zhodnocení přínosu a rizika u každého pacienta a měla by být pečlivě zvážena alternativní antiretroviróvá léčba (viz bod 4.4 a níže).

Případy laktátové acidózy, někdy i fatální, obvykle spojené s těžkou hepatomegalií a steatózou jater, byly zaznamenány u < 1% pacientů, kteří užívali stavudin v kombinaci s dalšími antiretroviróvy přípravky (viz bod 4.4).

U pacientů užívajících kombinovanou antiretroviróvu terapii včetně přípravku Zerit byla vzácně hlášena svalová slabost. Většina těchto případů se objevila, když se u nich rozvinul syndrom symptomatické hyperlaktatémie nebo laktátové acidózy (viz bod 4.4). Rozvoj svalové slabosti může napodobovat klinickou podobu Guillain-Barré syndromu (včetně respiračního selhání). Po přerušení léčby mohou symptomy přetrvávat nebo se zhoršit.

Hepatitisida nebo selhání jater, v některých případech s fatálním průběhem, byly zaznamenány v souvislosti s užíváním stavudinu (viz bod 4.4).

Lipoatrofie byla hlášena u pacientů, kteří byli léčeni stavudinem v kombinaci s dalšími antiretroviróvy přípravky (viz bod 4.4).

Ve studiích hodnotících kombinaci přípravku Zerit s lamivudinem a efavirenzem se vyskytla periferní neuropatie, frekvence periferních neurologických příznaků byla 19% (6% středně závažných až těžkých), přičemž u 2% to byl důvod k přerušení terapie. Po snížení dávky nebo po přerušení terapie příznaky obvykle odezněly.

Pankreatitida, v některých případech fatální, byla zaznamenána u 2-3% pacientů zařazených do klinických studií monoterapií (viz bod 4.4). Pankreatitida byla hlášena u < 1% pacientů v kombinovaných studiích s přípravkem Zerit.

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky (od středně závažných až po velmi závažné) zaznamenané u 467 pacientů léčených přípravkem Zerit v kombinaci s lamivudinem a efavirenzem v průběhu dvou randomizovaných klinických studií a následném dlouhodobém sledování (celková doba sledování: medián 56 týdnů a pokračující až po 119 týdnů) jsou uvedeny níže. Rovněž jsou uvedeny nežádoucí účinky pozorované v postmarketingovém sledování v souvislosti s antiretroviróvou léčbou zahrnující stavudin.

Četnost níže uvedených nežádoucích účinků je definována za použití následujících kritérií: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle vzestupující závažnosti.

Poruchy krve a lymfatického systému:	vzácné: anemie* velmi vzácné: neutropenie*, trombocytopenie*
Endokrinní poruchy:	méně časté: gynekomastie
Poruchy metabolismu a výživy:	časté: lipoatrofie**, asymptomatická hyperlaktacidémie méně časté: laktátová acidóza, (v některých případech provázená svalovou slabostí), anorexie vzácné: hyperglykemie* velmi vzácné: diabetes mellitus*
Psychiatrické poruchy:	časté: deprese méně časté: úzkost, emocionální labilita
Poruchy nervového systému:	časté: periferní neurologické příznaky zahrnující periferní neuropatie, parestezie a periferní neuritidy, závratě, abnormální sny, bolesti hlavy, nespavost, poruchy myšlení, omnožence velmi vzácné: svalová slabost* (nejčastěji zaznamenána v souvislosti se symptomatickou hyperlaktacidémií nebo syndromem laktátové acidózy)
Gastrointestinální poruchy:	časté: průjem, bolesti břicha, nauzea, dyspepsie méně časté: pankreatitida, zvracení
Poruchy jater a žlučových cest:	méně časté: hepatitida nebo cholangitida vzácné: hepatická steatóza* velmi vzácné: selhání ledvin*
Poruchy kůže a podkožní tkáně:	časté: exantém, pruritus méně časté: urtikálie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:	méně časté: artralgie, myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:	časté: únava méně časté: astenie

\* Nežádoucí účinky pozorované v postmarketingovém sledování v souvislosti s antiretrovirovou léčbou zahrnující stavudin

\*\* Pro podrobnější přehled viz část Popis vybraných nežádoucích účinků.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Syndrom imunní reaktivace*

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficíencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

##### *Lipoatrofie*

Ukázalo se, že stavudin způsobuje úbytek podkožního tuku, který je nejvýraznější v obličejí, na končetinách a na hýždích. Výskyt a závažnost lipoatrofie jsou přisuzovány kumulativní expozici, a často nejsou reverzibilní, pokud je léčba stavudinem zastavena. Pacienty léčené přípravkem Zerit je nutno častěji vyšetřovat a dotazovat se jich na známky lipoatrofie. Objeví-li se takovýto vývoj, je nutno léčbu přípravkem Zerit ukončit (viz bod 4.4).



### *Metabolické parametry*

Během antiretrovirové léčby může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

### *Osteonekróza*

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

### *Laboratorní abnormality*

Laboratorní abnormality, zaznamenané v těchto dvou studiích a studii pokračující zahrnovaly zvýšení ALT (> 5násobek horní hranice normy) u 3%, AST (> 5násobek horní hranice normy) u 3%, lipázy ( $\geq 2,1$ násobek horní hranice normy) u 3% pacientů léčených přípravkem Zerit. Neutropenie ( $< 750$  buněk/mm<sup>3</sup>) byla zaznamenána u 5% pacientů, trombocytopenie (trombocyty  $< 50 000$ /mm<sup>3</sup>) u 2% a nízký hemoglobin ( $< 8$  g/dl) u  $< 1\%$  pacientů, kteří užívali přípravek Zerit.

Makrocytóza nebyla v těchto studiích hodnocena, ale byla zjištěna její souvislost s podáváním přípravku Zerit v dřívějších studiích (MCV  $> 112$  fl u 30% pacientů léčených přípravkem Zerit).

### Pediatrická populace

*Dospívající, děti a kojenci:* nežádoucí účinky a vážné abnormální laboratorní nálezy u pediatrických pacientů v období od narození až do adolescence byly, co se týká typu a frekvence, podobné jako u dospělých. Jen výskyt klinicky signifikantní periferní neuropatie byl méně častý. Tyto studie zahrnují ACTG 240, kde 105 pediatrických pacientů v rozmezí věku 3 měsíce až 6 let užívalo Zerit v dávce 2 mg/kg/den s mediánem 6,4 měsíců; kontrolovanou klinickou studii, do které bylo zahrnuto 185 novorozenců užívajících Zerit v dávce 2 mg/kg/den samostatně nebo v kombinaci s didanosinem od narození do 6 týdnů věku, a studie ve které 8 novorozenců dostávalo Zerit 2 mg/kg/den v kombinaci s didanosinem a nelfinavirem po dobu 2 týdnů od narození.

Ve studii AI455-094 (viz také bod 4.6) bylo období sledování bezpečnosti omezené jen na 6 měsíců, což může být příliš krátké období k tomu, aby mohly být hodnoceny dlouhodobé údaje týkající se neurologických nežádoucích účinků a mitochondriální toxicity. Abnormální laboratorní nálezy stupně 3-4 u 91 stavudinem léčených kojenců zahrnovaly nízký počet neutrofilů u 7%, nízkou hladinu hemoglobinu u 1%, zvýšení ALT u 1% a žádné abnormality týkající se lipázy. Údaje o hladině laktátu v séru nebyly sledovány. Nebyly pozorovány žádné významné rozdíly v četnosti výskytu nežádoucích účinků u jednotlivých skupin. Byla však zaznamenána zvýšená kojenecká mortalita ve skupině, které byl podáván stavudin + didanosin (10%) ve srovnání se skupinami s podáváním stavudinu (2%), didanosinu (3%) nebo zidovudinu (6%). Rovněž incidence mrtvě narozených dětí byla ve skupině stavudin + didanosin vyšší.

*Mitochondriální dysfunkce:* zhodnocení údajů o bezpečnosti léku získaných v postmarketingovém období ukazuje, že byly u novorozenců a kojenců léčených jedním nebo více nukleosidovými analogy zaznamenány nežádoucí účinky svědčící pro mitochondriální dysfunkci. (viz také 4.4). HIV status novorozenců a kojenců do  $\leq 3$  měsíců věku byl negativní u starších kojenců směřoval k pozitivnímu. Prohlášení nežádoucích účinků pro novorozence a kojence  $\leq 3$  měsíců vykazoval zvýšení hladiny laktátu, neutropenii, anémii, trombocytopenii, zvýšení jsterních transamináz a lipidů včetně hypertriglyceridémie. Počet hlášení u starších kojenců byl příliš nízký, aby umožnil profil určit.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

## 4.9 Předávkování

Zkušenosti u dospělých pacientů, léčených až 12-ti násobkem doporučených dávek, neprokázaly akutní toxické účinky. Jako komplikace chronického předávkování by se mohly považovat periferní neuropatie a jaterní dysfunkce. Průměrná clearance stavudinu při hemodialýze je 120 ml/min. Není známo, zda dochází hemodialýzou k úplné eliminaci stavudinu při předávkování, rovněž zda lze stavudin odstranit peritoneální dialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci, nukleosidové a nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy, ATC kód: J05AF04.

#### Mechanismus účinku

Stavudin, thymidinový analog, je fosforylován buněčnými kinázami na stavudintrifosfát, který kompeticí s přirozeným substrátem, thymidintrifosfátem inhibuje reverzní transkriptázu HIV. Inhibuje také syntézu virové DNA tím, že způsobí terminaci řetězce DNA následkem nedostátku 3'-hydroxyl skupiny, potřebné pro elongaci DNA. Buněčná DNA polymeráza  $\gamma$  je také ovlivněna inhibicí stavudintrifosfátem, zatímco buněčné polymerázy  $\alpha$  a  $\beta$  jsou inhibovány v koncentraci 4 000 krát vyšší, resp. 40 krát vyšší, než je zapotřebí k inhibici HIV reverzní transkriptázy.

#### Rezistence

Léčba stavudinem může selektovat a/nebo udržovat mutace thymidinového analogu (TAMs), spojené s rezistencí na zidovudin. Ke snížení citlivosti *in vitro* dochází již při dvou či více TAMs (obvykle M41L a T215Y), dříve než je snížena citlivost na stavudin (> 1,5krát). Tyto TAMs jsou při virologické léčbě pozorovány s podobnou frekvencí u stavudinu a zidovudinu. Klinický význam těchto nálezů naznačuje, že za přítomnosti TAMs, zejména M41L a T215Y, je třeba se vyvarovat podávání stavudinu.

Účinnost stavudinu je rovněž ovlivněna mutacemi spojenými s multilékovou rezistencí, např. Q151M. Dále byla u pacientů, kteří dostávali stavudin/didanosin nebo stavudin/lamivudin, hlášena K65R. Tato mutace ale nebyla hlášena u pacientů, kteří dostávali stavudin v monoterapii. V75T je selektována stavudinem *in vitro* a 2násobně snižuje citlivost na stavudin. K tomu dochází u ~1% pacientů užívajících stavudin.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Přípravek Zerit byl léčen v kombinaci s ostatními antiretrovirovými látkami např. didanosinem, lamivudinem, ribonavirem, indinavirem, saquinavirem, efavirenzem a nelfinavirem.

#### *Antiretrovirová léčba dříve neléčených pacientů*

Studie A1455-099 byla randomizovaná, dvojitě slepá 48 týdnů trvající studie s přípravkem Zerit (40 mg 2 x denně) v kombinaci s lamivudinem (150 mg 2 x denně) a efavirenzem (600 mg 1 x denně) u 391 dříve neléčených pacientů s výchozími hodnotami: medián CD4 buněk 272 buněk/mm<sup>3</sup> (rozmezí od 61 do 1 215 buněk/mm<sup>3</sup>) a medián plazmatické HIV-1 RNA - 4,80 log<sub>10</sub> kopií/ml (rozmezí od 2,6 do 5,9 log<sub>10</sub> kopií/ml). Pacienty byli převážně muži (70%) s převahou jiné rasy než bělošské (58%) s mediánem věku 33 let (rozmezí 18-68 let).

Studie A1455-096 byla randomizovaná, dvojitě slepá srovnávací 48 týdnů trvající studie s přípravkem Zerit (40 mg 2 x denně) v kombinaci s lamivudinem (150 mg 2 x denně) a efavirenzem (600 mg 1 x denně) u 76 dříve neléčených pacientů s následujícími výchozími hodnotami: medián CD4 buněk 261 buněk/mm<sup>3</sup> (rozmezí od 63 do 962 buněk/mm<sup>3</sup>) a medián plazmatické HIV-1 RNA - 4,63 log<sub>10</sub> kopií/ml (rozmezí od 3,0 do 5,9 log<sub>10</sub> kopií/ml). Převažovali muži (76%) a běloši (66%) s průměrným věkem 34 roků (rozmezí 22 až 67 let).

Výsledky studií AI455-099 a AI455-096 jsou uvedeny v Tabulce 1. Obě studie byly navrženy tak, aby porovnaly dvě lékové formy přípravku Zerit, z nichž jedna byla léková forma, která je již uvedena na trh, podávaná ve schválené dávce. Prezentovány jsou pouze údaje týkající se lékové formy uvedené na trh.

**Tabulka 1: Výsledky účinnosti v týdnu 48 (Studie AI455-099 a AI455-096)**

Parametr	AI455-099	AI455-096
	Zerit + lamivudine + efavirenz n=391	Zerit + lamivudine + efavirenz n=76
<b>HIV RNA &lt; 400 kopií/ml, odpověď na léčbu, %</b>		
Všichni pacienti	73	66
<b>HIV RNA &lt; 50 kopií/ml, odpověď na léčbu, %</b>		
Všichni pacienti	55	38
<b>HIV RNA střední změna od výchozí hodnoty, log<sub>10</sub> kopií/ml</b>		
Všichni pacienti	-2,83 (n=321 <sup>a</sup> )	-2,64 (n=8)
<b>CD4 střední změna od výchozí hodnoty, buňky/mm<sup>3</sup></b>		
Všichni pacienti	182 (n=314)	195 (n=5)

<sup>a</sup> Počet hodnotitelných pacientů.

#### Pediatrická populace

Podávání stavudinu u mladistvých, dětí a kojenců je podloženo údaji o farmakokinetice a bezpečnosti u dětských pacientů (viz také body 4.8 a 5.2).

#### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

##### Absorpce

Biologická dostupnost je 86±18%. Po opakovaném perorálním podávání dávek 0,5-0,67 mg/kg bylo dosaženo hodnoty C<sub>max</sub> 810±175 ng/ml. C<sub>min</sub> a AUC se zvyšovaly úměrně dávkou v dávkovém rozmezí pro i.v. podání 0,0625-0,75 mg/kg a pro perorální podání 0,033-4,0 mg/kg.

U osmi pacientů, kteří dostávali 40 mg/2x denně nalačno byla steady state AUC<sub>0-12h</sub> 1 284±227 ng·h/ml (18%) (průměr ± SD [% CV]), C<sub>max</sub> bylo 536±146 ng/ml (27%), a C<sub>min</sub> bylo 9±8 ng/ml (89%).

Studie u asymptomatických pacientů ukázaly, že systémová expozice je podobná, zatímco C<sub>max</sub> je nižší a T<sub>max</sub> prodloužený, je-li stavudin podáván se standardizovanou stravou s vysokým obsahem tuků ve srovnání s podáváním nalačno. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

##### Distribuce

Zdárnivý distribuční objem za rovnovážného stavu je 46±21 l. V cerebrospinálním moku nebylo možno prokázat stavudin dříve než za 2 hod po perorálním podání. Čtyři hodiny po podání byl poměr CSF/plazma 0,39±0,06. Po opakovaném podání stavudinu po 6, 8 nebo 12 hodinách nebyla pozorována žádná významná kumulace.

Vazba stavudinu na sérové proteiny byla při rozpětí koncentrací 0,01-11,4 µg/ml zanedbatelná. Stavudin je distribuovaný rovnoměrně mezi erythrocyty a plazmu.

##### Metabolizmus

Nezměněný stavudin byl hlavní složkou související s léčivým přípravkem v celkové plazmatické radioaktivitě cirkulující po perorálním podání dávky 80 mg <sup>14</sup>C-stavudinu u zdravých subjektů. Hodnota AUC (inf) stavudinu představovala 61% hodnoty AUC (inf) celkové cirkulující radioaktivity. Metabolity zahrnují oxidovaný stavudin, glukuronidové konjugáty stavudinu a jeho oxidované metabolity, a N-acetylcysteinový konjugát ribózy po štěpení glykosidické vazby, naznačující, že thymin je také metabolit stavudinu.

## Eliminace

Po podání perorální dávky 80 mg <sup>14</sup>C-stavudinu zdravým subjektům bylo 95% celkové radioaktivity naměřeno v moči a 3% ve stolici. Přibližně 70% perorálně podaného stavudinu bylo vyloučeno v nezměněné formě močí. Střední renální clearance mateřské látky je přibližně 272ml/min, což odpovídá asi 67% zdánlivé perorální clearance. To naznačuje, že kromě glomerulární filtrace dochází také k aktivní tubulární sekreci.

U pacientů infikovaných HIV je celková clearance stavudinu 594±164 ml/min a renální clearance je 237±98 ml/min. Zdá se, že celková clearance stavudinu je vyšší u HIV infikovaných pacientů, zatímco renální clearance je u zdravých subjektů a pacientů infikovaných HIV podobná. Mechanismus a klinický význam této odlišnosti není znám. Po i.v. podání se 42% dávky (v rozmezí od 13% do 77%) vyloučí močí v nezměněné podobě. Odpovídající hodnoty po jednorázovém a opakovaném perorálním podání jsou 35% (v rozmezí 8-72%) resp. 40% (v rozsahu 12-82%). Střední terminální poločas vylučování stavudinu je 1,3-2,3 hodiny po jednorázové dávce nebo po opakovaných dávkách a je nezávislý na dávce. *In vitro* má trifosfát stavudinu nitrobenčový poločas 3,5 hodiny v CFM-T-buňkách (linie lidských T-lymfoblastoidních buněk) a v mononukleárech periferní krve, což podrobněji podáváni 2 x denně.

Farmakokinetika stavudinu byla nezávislá na čase, poměr mezi AUC(ss) za rovnovážného stavu (steady state) a AUC(0-1) po první dávce byl přibližně 1. Intra-individuální i inter-individuální variabilita farmakokinetických parametrů po perorálním podání stavudinu je nízká, přibližně 15% resp. 25%.

### *Zvláštní skupiny populace*

*Porucha funkce ledvin:* v důsledku snížené funkce ledvin se snižuje clearance kreatininu i clearance stavudinu. Proto se u pacientů se sníženou funkcí ledvin doporučuje upravit dávkování přípravku Zerit (viz bod 4.2).

*Porucha funkce jater:* farmakinetika stavudinu u pacientů s poškozením jater byla podobná jako u pacientů s normální jaterní funkcí.

### *Pediatrická populace*

*Dospívající, děti a kojenci:* celková expozice stavudinem byla porovnávána mezi dospívajícími, dětmi a kojenci ≥ 14 dnů, kteří dostávali 2 mg/kg/den a dospělými, kterým byla podávána dávka 1 mg/kg/den. U dětí od 5 let do 15 let byla zjištěna zdánlivá perorální clearance přibližně 14 ml/min/kg, u kojenců mezi 14. a 28. dnem 12 ml/min/kg a v den narození novorozence 5 ml/min/kg. Mezi 2 a 3 hodinou po podání se poměr koncentrace stavudinu CSF/plazma pohybuje v rozmezí od 16% do 25% (průměr 59%±35%).

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Údaje získané u pokusných zvířat ukázaly toxické ovlivnění embrya a plodu po velmi vysokých dávkách. *In vivo* studie s modelem lidské placenty prokázaly, že stavudin přestupuje do oběhu plodu prostou difúzí. Studie na potkanech prokázaly také přestup stavudinu placentou s následnou koncentrací ve fetální tkáni odpovídající zhruba 50% plazmatické koncentrace matky.

Stavudin byl genotoxický v *in vitro* testech na lidských lymfocytech s trifosforylační aktivitou (u nichž nebyla stanovena minimální účinná koncentrace), na myších fibroblastech a v *in vivo* testu, sledujícím chromosomální aberace. Byly zjištěny podobné účinky jako u jiných nukleosidových analogů. Kancerogenní byl stavudin u myši (tumory jater) a potkanů (tumory jater: cholangiocelulární, hepatocelulární, smíšené hepatocholangiocelulární a/nebo vaskulární; a karcinomy močového měchýře) po velmi vysokých dávkách. Po dávkách 400 mg/kg/den u myši a 600 mg/kg/den u potkanů nebyla žádná kancerogenita pozorována, což odpovídá ~ 39 a 168 násobku předpokládané denní dávky u lidí, a proto se při léčbě stavudinem nepředpokládá signifikantní kancerogenní působení.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Třešňové aroma  
Methylparaben (E218)  
Propylparaben (E216)  
Oxid křemičitý  
Simetikon  
Sodná sůl karmelosy  
Kyselina sorbová  
Emulgující glycerol-monostearát  
Sacharosa

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Po rekonstituci uchovávejte připravený perorální roztok v chladničce (2 °C - 8 °C) po dobu 30 dní.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Suchý prášek uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce z důvodu ochrany před nadměrnou vlhkostí.

Podmínky uchování rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.

### 6.5 Druh obalu a velikost balení

HDPE lahvička s dětským bezpečným uzávěrem, plnicí ryskou (200 ml roztoku po rozpuštění), s odměrkou.

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

#### Návod k použití

K přípravě přípravku Zerit použijte vodu tak, aby konečný objem byl 200 ml (koncentrace stavudinu je 1 mg/ml).

Pro rekonstituci přípravku Zerit, přidejte 202 ml vody do originální lahve (upozorněte pacienta, který si připravuje roztok, aby vodu dolil až k hornímu okraji štítku na lahvičce, jak je označeno šipkami), lahve uzavřete.

Lahve mají být dobře protřepána, dokud se prášek úplně nerozpustí. Roztok je bezbarvý až lehce růžový a zakalený.

Roztok se podává se pomocí přiložené odměrky nebo u dávek menších než 10 ml pomocí injekční stříkačky. Pacienta je třeba upozornit, aby před podáním každé dávky lahev dobře protřepal.

#### Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/96/009/009

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 8. května 1996  
Datum posledního prodloužení: 20. dubna 2011

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Léčivý přípravek již není registrován

**PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Léčivý přípravek již není registrován

## A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

### Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Bristol-Myers Squibb S.r.l., Contrada Fontana del Ceraso, 03012 Anagni (FR), Itálie

Aesica Queenborough Limited, North Road, Queenborough, Kent, ME11 5EL, Velká Británie

V příbalové informaci léčivého přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrnné údaje o přípravku, bod 4.2).

## C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

### • Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst.7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

### • Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskutečňuje požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2. registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).



Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA III  
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Léčivý přípravek již není registrován

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABÍČKA (PROVEDENÍ BLISTR)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zerit 15 mg tvrdé tobolky  
Stavudinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje stavudinum 15 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Laktosa

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

56 tvrdých tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Perorální podání  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, JE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.  
Uchovávejte v původním obalu.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/96/009/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Zerit 15 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód středním identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
ZN:  
MZ:

Léčivý přípravek již není registrován

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH**

**TEXT NA BLISTRU**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zerit 15 mg tvrdé tobolky  
Stavudinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.š.:

**5. JINÉ**

Léčivý přípravek již není registrován

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A NA VNITŘNÍM OBALU**

**TEXT NA KRABÍČCE A LAHVIČCE (PROVEDENÍ LAHVIČKA)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zerit 15 mg tvrdé tobolky  
Stavudinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje stavudinum 15 mg

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Laktosa

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 tvrdých tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Perorální podání  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, JE-LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.  
Uchovávejte v původním obalu.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/96/009/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVÉM PÍSMU**

Vnější obal: Zerit 15 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

Vnější obal: 2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

Vnější obal

PC:

SN:

NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABÍČKA (PROVEDENÍ BLISTR)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zerit 20 mg tvrdé tobolky  
Stavudinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje stavudinum 20 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Laktosa

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

56 tvrdých tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Perorální podání  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, JE-LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.  
Uchovávejte v původním obalu.



**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/96/009/004

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Zerit 20 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód středním identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

BC:  
NN:  
ZZ:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH**

**TEXT NA BLISTRU**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zerit 20 mg tvrdé tobolky  
Stavudinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.š.:

**5. JINÉ**

Léčivý přípravek již není registrován

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A NA VNITŘNÍM OBALU**

**TEXT NA KRABÍČCE A LAHVIČCE (PROVEDENÍ LAHVIČKA)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zerit 20 mg tvrdé tobolky  
Stavudinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje stavudinum 20 mg

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Laktosa

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 tvrdých tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Perorální podání  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, JE-LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.  
Uchovávejte v původním obalu.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/96/009/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Vnější obal: Zerit 20 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

Vnější obal: 2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

Vnější obal:  
PC:  
IN:  
NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABÍČKA (PROVEDENÍ BLISTR)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zerit 30 mg tvrdé tobolky  
Stavudinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje stavudinum 30 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Laktosa

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

56 tvrdých tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Perorální podání  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ZVLÁŠTNÍ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.  
Uchovávejte v původním obalu.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/96/009/006

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Zerit 30 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ VOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ VOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH**

**TEXT NA BLISTRU**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zerit 30 mg tvrdé tobolky  
Stavudinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.š.:

**5. JINÉ**

Léčivý přípravek již není registrován

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A NA VNITŘNÍM OBALU**

**TEXT NA KRABÍČCE A LAHVIČCE (PROVEDENÍ LAHVIČKA)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zerit 30 mg tvrdé tobolky  
Stavudinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje stavudinum 30 mg

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Laktosa

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 tvrdých tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Perorální podání  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, JE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.  
Uchovávejte v původním obalu.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**



**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/96/009/005

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Vnější obal: Zerit 30 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ VOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

Vnější obal: 2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ VOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

Vnější obal  
PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABÍČKA (PROVEDENÍ BLISTR)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zerit 40 mg tvrdé tobolky  
Stavudinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje stavudinum 40 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Laktosa

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

56 tvrdých tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Perorální podání  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, JE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.  
Uchovávejte v původním obalu.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/96/009/008

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Zerit 40 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ VOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ VOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH**

**TEXT NA BLISTRU**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zerit 40 mg tvrdé tobolky  
Stavudinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.š.:

**5. JINÉ**

Léčivý přípravek již není registrován

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A NA VNITŘNÍM OBALU**

**TEXT NA KRABÍČCE A LAHVIČCE (PROVEDENÍ LAHVIČKA)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zerit 40 mg tvrdé tobolky  
Stavudinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje stavudinum 40 mg

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Laktosa

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 tvrdých tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Perorální podání  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, JE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.  
Uchovávejte v původním obalu.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/96/009/007

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Vnější obal: Zerit 40 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ PR - 2D ČÁROVÝ KÓD**

Vnější obal: 2D čárový kód (jediným identifikátorem).

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ PR - DATA ČITELNÁ OKEM**

Vnější obal  
PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**

**TEXT NA KRABÍČCE A LAHVIČCE**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zerit 200 mg prášek pro perorální suspenzi  
Stavudinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna lahvička obsahuje stavudinum 200 mg.  
Připravený roztok obsahuje 1 mg stavudinum v 1 ml.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Sacharosa a konzervační látky (E218 a E216)

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

Prášek pro perorální suspenzi, 200 mg

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Perorální podání  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, JE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Před užitím dobře protřepejte.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.  
Stabilní 30 dní po rozpuštění, pokud je uchováván v chladničce.  
Uchovávejte v originálním balení z důvodu ochrany před nadměrnou vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/96/009/009

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Vnější obal: Zerit 200 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

Vnější obal: 2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

Vnější obal:  
PC:  
IN:  
NN:



**B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

**Léčivý přípravek již není registrován**

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Zerit 15 mg tvrdé tobolky stavudinum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

**Co naleznete v této příbalové informaci:**

1. Co je přípravek Zerit a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zerit užívat
3. Jak se přípravek Zerit užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Zerit uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Zerit a k čemu se používá**

Zerit patří do jedné skupiny antivirových léků, známých též jako antiretrovirové, nazývaných nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI). Ty se užívají k léčbě infekce způsobené virem lidské imuno-deficience (Human Immunodeficiency Virus) - HIV.

Tento přípravek v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky snižuje virovou zátěž organismu a udržuje ji na nízkém stupni. Také zvyšuje počet CD4 buněk. Tyto CD4 buňky hrají důležitou roli v zachování schopnosti imunitního systému zdolávat infekce. Protože odezva nemocných na léčbu přípravkem Zerit je různá, bude Vás lékař sledovat účinnost Vaší léčby.

Zerit může zlepšit Vaš zdravotní stav, ale nevyлéčí Vaši infekci HIV. I když užíváte tento léčivý přípravek, stále můžete šířit HIV, ačkoli riziko je účinnou antiretrovirovou léčbou sníženo. Poradte se s lékařem o opatřeních potřebných k zabránění přenosu infekce na další osoby.

V průběhu léčby se mohou v důsledku oslabené imunity objevit jiné infekce (oportunní infekce). Ty si vyžadují zvláštní, někdy preventivní léčbu.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost než začnete přípravek Zerit užívat**

**Neužívejte přípravek Zerit**

- jestliže jste alergický(á) na stavudin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Požádejte o radu svého lékaře nebo lékárníka.
- pokud užíváte didanosin používaný k léčbě infekce HIV.

**Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Zerit se poradte se svým lékařem.

Před zahájením léčby přípravkem Zerit musíte lékaři oznámit:

- jestliže trpíte ledvinovou nebo jaterní chorobou (např. hepatitidou - zánětem jater)
- jestliže jste měl periferní neuropatii (přetrvávající necitlivost, brnění nebo bolest nohou, případně rukou)

- když jste prodělal pankreatitidu (zánět slinivky břišní).

Přípravek Zerit může někdy vyvolat velmi závažný stav, spojený se zvětšením jater, který je nazýván laktátová acidóza. Většinou se tato komplikace projeví až po několika měsících od začátku léčby. Tento vzácný, ale velmi závažný nežádoucí účinek léčby se objevuje častěji u žen, zvláště obézních. Navíc byly popsány i vzácné případy selhání jater/ledvin nebo smrtelné hepatitidy.

Pacienti s chronickou hepatitidou typu B nebo C léčení antiretrovirovými léky mají zvýšené riziko vzniku těžkých a potenciálně život ohrožujících nežádoucích účinků postihujících játra. U těchto pacientů může být nutné provést krevní testy ke kontrole jaterních funkcí.

Objeví-li se u vás následující příznaky, kontaktujte svého lékaře:

- přetrvávající necitlivost, píchání nebo bolest v nohou/nebo rukou (mohou být známkou počínající periferní neuropatie, nežádoucího účinku na nervy), svalová slabost nebo
- bolesti břicha, nevolnost nebo zvracení
- zrychlení a prohloubení dechu, malátnost (tyto příznaky mohou být známkou zánětu slinivky, poruchy jaterních funkcí způsobené hepatitidou nebo laktátovou acidózou).

U některých pacientů s HIV infekcí (AIDS) v pokročilém stádiu, kteří dříve prodělali oportunní infekci, se mohou brzy po zahájení anti-HIV léčby vyskytnout známky a příznaky zánětu z předchozích infekcí. Má se za to, že tyto příznaky jsou důsledkem zlepšení imunitní odpovědi organismu umožňující zdolávat infekce, které mohou být bez viditelných příznaků v těle přítomné. Všimnete-li si jakýchkoli příznaků infekce, informujte, prosím, ihned svého lékaře. Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě HIV infekce, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.

Během léčby přípravkem Zerit se často vyskytuje postupná ztráta podkožního tuku, který je nejvýraznější v obličeji a na nohách a pažích. Kontaktujte svého lékaře, pokud si všimnete takových změn.

#### *Kostní poruchy*

U některých pacientů se může při užívání přípravku Zerit vyvinout kostní onemocnění zvané osteonekróza (odumírání kostní tkáně způsobené nedostatečným zásobením kosti krví). Délka kombinované antiretrovirové terapie, používání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné snížení imunity a vyšší index tělesné hmotnosti mohou být některými z mnoha rizikových faktorů vzniku tohoto onemocnění. Příznaky osteonekrózy jsou ztuhlost kloubů, bolesti kloubů (zvláště kyčlí, kolena a ramen) a pohybové potíže. Pokud zpozorujete některé z těchto příznaků, informujte o tom prosím svého lékaře.

#### **Další léčivé přípravky a přípravek Zerit**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užívali nebo které možná budete užívat.

Neužívejte přípravek Zerit, pokud užíváte didanosin, který se užívá k léčbě infekce HIV.

Informujte svého lékaře, že užíváte některý z následujících léčivých přípravků z důvodu možného výskytu nežádoucích interakcí:

- zidovudin, užívaný k léčbě infekce HIV
- doxorubicin, užívaný k léčbě rakoviny
- ribavirin, užívaný k léčbě infekce hepatitidy C.

#### **Přípravek Zerit s jídlem a pitím**

K zajištění maximálního účinku by měl být Zerit užíván nalačno, nejlépe alespoň 1 hodinu před jídlem. Když to není možné, lze podat tobolky také současně s lehkým jídlem.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

#### *Těhotenství*

Musíte kontaktovat svého lékaře, který Vás bude informovat o možných nežádoucích účincích, přínosech a rizicích antiretrovirové léčby pro Vás a pro Vaše dítě. Laktátová acidóza (někdy smrtelná) byla hlášena u těhotných žen užívajících přípravek Zerit v kombinaci s jiným antiretrovirovými léky. Pokud jste v průběhu těhotenství užívala přípravek Zerit, může Váš lékař požadovat v zájmu sledování vývoje Vašeho dítěte pravidelné krevní a jiné diagnostické testy. U dětí, jejichž matky užívaly v průběhu těhotenství NRTI, převažuje přínos z ochrany proti HIV nad rizikem nežádoucích účinků.

#### *Kojení*

Sdělte svému lékaři, že kojíte. HIV-infikovaným ženám se kojení za žádných okolností nedoporučuje, aby se zabránilo přenosu infekce HIV na kojené dítě.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Zerit může způsobovat závratě a ospalost.

Pokud se Vás to týká, neříďte ani neobsluhujte žádné stroje.

### **Zerit obsahuje laktosu**

Tyto tobolky obsahují laktosu. Řekl-li Vám Váš lékař, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, kontaktujte svého lékaře předtím, než začnete tento lék užívat.

### **3. Jak se přípravek Zerit užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Váš lékař určil Vaši denní dávku na základě Vaší hmotnosti a individuálních charakteristik. Dodržujte, prosím, přesně jeho doporučení, protože jen to Vám umožní oddálit vznik rezistence na přípravek.

O své vůli dávky neměňte. Dokud lékař neřekne jinak, pokračujte v předepsaném dávkování.

Pro dospělé s tělesnou hmotností 30 kg a více je obvyklá počáteční dávka 30 nebo 40 mg podávaná 2 x denně (v přibližně 12hodinových intervalech).

Pro zajištění optimálního vstřebávání by se tobolky měly užívat nalačno, zapít sklenicí vody, a to nejméně 1 hodinu před jídlem na prázdný žaludek. Pokud to není možné, lze Zerit užít spolu s lehkým jídlem.

Pokud máte problémy s polykáním tobolek, zeptejte se svého lékaře na možnost užívat lék v tekuté lékové formě nebo můžete opatrně otevřít tobolku a její obsah smísit s nějakým jídlem.

#### **Použití u dětí**

U dětí, jejichž hmotnost je 30 kg nebo více, je obvyklá počáteční dávka 30 nebo 40 mg podávaná dvakrát denně (v přibližně 12hodinových intervalech).

Děti starší než 3 měsíce, jejichž hmotnost je nižší než 30 kg, by měly dostat 2 x denně dávku 1 mg/kg.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Zerit, než jste měl(a)**

Pokud jste užil více tobolek nebo spolkne-li někdo nějaké omylem, nehrozí bezprostřední nebezpečí.

Neméně měl(a) byste kontaktovat svého lékaře nebo nejbližší nemocnici a požádat je o radu.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Zerit**

Vynecháte-li náhodou dávku, vezměte si prostě normální dávku v době, kdy jste měl užít další.

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

#### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Zerit**

Rozhodnutí přestat užívat přípravek Zerit musíte konzultovat se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Při léčbě HIV infekce není vždy možné odlišit nežádoucí účinky vyvolané užíváním přípravku Zerit od nežádoucích účinků způsobených jinými léky nebo od komplikací nemoci samotné. Z tohoto důvodu je důležité informovat svého lékaře o jakékoli změně zdravotního stavu.

Během léčby infekce HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Léčba stavudinem (Zerit) může vyvolat úbytek tuku na horních i dolních končetinách, v obličeji (lipoatrofie). Bylo zjištěno, že tyto změny rozložení (úbytek) tělesného tuku nejsou po vysazení přípravku Zerit zcela vratné (nedojde k úplné úpravě). Váš lékař má sledovat známky lipoatrofie. Sdělte svému lékaři, pokud zaznamenáte jakoukoliv ztrátu podkožního tuku na horních i dolních končetinách a na obličeji. Pokud k těmto příznakům dojde, podávání přípravku Zerit má být zastaveno a vaše léčba infekce HIV má být změněna.

Hlášené nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem Zerit:

Časté (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):

asymptomatická hyperlaktacidémie (zvýšená koncentrace kyseliny mléčné v krvi)

lipoatrofie

deprese

periferní neurologické příznaky zahrnující periferní neuropatii, parestézii a periferní neuritidu (necitlivost, slabost, brnění nebo bolest v horních a dolních končetinách)

závratě, abnormální sny, bolesti hlavy

nespavost (potíže se spaním), somnolence (ospalost), abnormální myšlení

průjem, bolesti břicha (bolesti žaludku)

nauzea, dyspepsie (porucha trávení)

vyrážka, svědění (svrbění)

únava (mimořádné vyčerpání)

Méně časté (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100):

laktátová acidoza (zvýšení kyseliny mléčné v krvi) v některých případech zahrnující svalovou slabost (slabost v horních nebo dolních končetinách)

gynecomastie (zvětšení prsů u mužů)

anorexie (ztráta chuti k jídlu), úzkost, změny nálady

pankreatitida (zánět slinivky břišní), zvracení

hepatitida (zánět jater), žloutenka (zežloutnutí kůže nebo očí)

kopřivka (svědivá vyrážka), artralgie (bolest kloubů)

myalgie (bolesti svalů), astenie (neobvyklá tělesná únava nebo slabost)

Vzácné (mohou postihnout až 1 pacienta z 1 000):

anemie

hyperglykemie (vysoké hladiny cukru v krvi)

hepatická steatóza (tuk v játrech)

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 pacienta z 10 000):

trombocytopenie, neutropenie (poruchy krve)

diabetes mellitus  
svalová slabost (nejčastěji zaznamenaná v souvislosti se symptomatickou hyperlaktacidémií nebo syndromem laktátové acidózy)  
selhání jater

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

#### **5. Jak přípravek Zerit uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici, štítku či lahvičce a/nebo blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C (Aclar/Al blistry).

Uchovávejte při teplotě do 30 °C (HDPE lahvičky).

Uchovávejte v původním obalu.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo do domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

#### **6. Obsah balení a další informace**

##### **Co přípravek Zerit obsahuje**

- Léčivou látkou je stavudinum (15 mg).
- Další složky prášku obsaženého v tvrdé tobolce jsou: laktosa (120 mg), magnesium-stearát, mikrokrytalická celulóza a sodná sůl karboxymethylškrobu.
- Obal tobolky je složen z: želatiny, barviva oxid železitý (E172), koloidního bezvodého oxidu křemičitého, natrium-karboxyl-sulfátu a oxidu titaničitého (E171).
- Tobolky jsou potištěny červenou tiskařskou barvou obsahující šelak, propylenglykol, čištěnou vodu, hydroxid draselný a oxid železitý (E 172).

##### **Jak přípravek Zerit vypadá a co obsahuje toto balení**

Zerit 15 mg tvrdé tobolky jsou červeno-žluté a označené "BMS 1964" na jedné straně a 15 na druhé straně.

Zerit 15 mg tvrdé tobolky jsou dodávány v blistrech, balení obsahuje 56 tvrdých tobolek, nebo v lahvičce se 60 tvrdými tobolkami. K ochraně tobolek před nadměrnou vlhkostí je do lahvičky vložen vysoušecí vložka.

##### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

###### Držitel rozhodnutí o registraci

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Irsko

Výrobce

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Itálie

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough  
Kent, ME11 5EL  
Velká Británie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**Belgique/België/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: +370 52 369140

**България**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Тел.: + 359 800 12 400

**Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel.: + 36 1 361 9700

**Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: + 49 89 121 42-0

**Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tel: +372 640 1030

**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.A.E.  
Τηλ: + 30 210 4074300

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 455 53 00

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 5796666

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 90

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: +385 1 2078 508

**România**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +371 67708347 Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: +386 1 2355 100

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 59298411

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM.YYYY}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Léčivý přípravek již není registrován



## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Zerit 20 mg tvrdé tobolky stavudinum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Zerit a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zerit užívat
3. Jak se přípravek Zerit užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Zerit uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je přípravek Zerit a k čemu se používá

Zerit patří do jedné skupiny antivirových léků, známých též jako antiretrovirové, nazývaných nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI). Ty se užívají k léčbě infekce způsobené virem lidské imuno-deficience (Human Immunodeficiency Virus) - HIV.

Tento přípravek v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky snižuje virovou zátěž organismu a udržuje ji na nízkém stupni. Také zvyšuje počet CD4 buněk. Tyto CD4 buňky hrají důležitou roli v zachování schopnosti imunitního systému zdolávat infekce. Protože odezva nemocných na léčbu přípravkem Zerit je různá, bude Vás lékař sledovat účinnost Vaší léčby.

Zerit může zlepšit Vaš zdravotní stav, ale nevyлéčí Vaši infekci HIV. I když užíváte tento léčivý přípravek, stále můžete šířit HIV, ačkoli riziko je účinnou antiretrovirovou léčbou sníženo. Poradte se s lékařem o opatřeních potřebných k zabránění přenosu infekce na další osoby.

V průběhu léčby se mohou v důsledku oslabené imunity objevit jiné infekce (oportunní infekce). Ty si vyžadují zvláštní, někdy preventivní léčbu.

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost než začnete přípravek Zerit užívat

##### Neužívejte přípravek Zerit

- jestliže jste alergický(á) na stavudin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Požádejte o radu svého lékaře nebo lékárníka.
- pokud užíváte didanosin používaný k léčbě infekce HIV.

##### Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Zerit se poradte se svým lékařem.

Před zahájením léčby přípravkem Zerit musíte lékaři oznámit:

- jestliže trpíte ledvinovou nebo jaterní chorobou (např. hepatitidou - zánětem jater)
- jestliže jste měl periferní neuropatii (přetrvávající necitlivost, brnění nebo bolest nohou, případně rukou)

- když jste prodělal pankreatitidu (zánět slinivky břišní).

Přípravek Zerit může někdy vyvolat velmi závažný stav, spojený se zvětšením jater, který je nazýván laktátová acidóza. Většinou se tato komplikace projeví až po několika měsících od začátku léčby. Tento vzácný, ale velmi závažný nežádoucí účinek léčby se objevuje častěji u žen, zvláště obézních. Navíc byly popsány i vzácné případy selhání jater/ledvin nebo smrtelné hepatitidy.

Pacienti s chronickou hepatitidou typu B nebo C léčení antiretrovirovými léky mají zvýšené riziko vzniku těžkých a potenciálně život ohrožujících nežádoucích účinků postihujících játra. U těchto pacientů může být nutné provést krevní testy ke kontrole jaterních funkcí.

Objeví-li se u vás následující příznaky, kontaktujte svého lékaře:

- přetrvávající necitlivost, píchání nebo bolest v nohou/nebo rukou (mohou být známkou počínající periferní neuropatie, nežádoucího účinku na nervy), svalová slabost nebo
- bolesti břicha, nevolnost nebo zvracení
- zrychlení a prohloubení dechu, malátnost (tyto příznaky mohou být známkou zánětu sliznic, poruchy jaterních funkcí způsobené hepatitidou nebo laktátovou acidózou).

U některých pacientů s HIV infekcí (AIDS) v pokročilém stádiu, kteří dříve prodělali oportunní infekci, se mohou brzy po zahájení anti-HIV léčby vyskytnout známky a příznaky zánětu z předchozích infekcí. Má se za to, že tyto příznaky jsou důsledkem zlepšené imunitní odpovědi organismu umožňující zdolávat infekce, které mohou být bez viditelných příznaků v těle přítomné. Všimnete-li si jakýchkoli příznaků infekce, informujte, prosím, ihned svého lékaře. Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě HIV infekce, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.

Během léčby přípravkem Zerit se často vyskytuje postupná ztráta podkožního tuku, který je nejvýraznější v obličeji a na nohách a pažích. Kontaktujte svého lékaře, pokud si všimnete takových změn.

#### *Kostní poruchy*

U některých pacientů se může při užívání přípravku Zerit vyvinout kostní onemocnění zvané osteonekróza (odumírání kostní tkáně způsobené nedostatečným zásobením kosti krví). Délka kombinované antiretrovirové terapie, používání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné snížení imunity a vyšší index tělesné hmotnosti mohou být některými z mnoha rizikových faktorů vzniku tohoto onemocnění. Známky osteonekrózy jsou ztuhlost kloubů, bolesti kloubů (zvláště kyčlí, kolena a ramen) a pohybové potíže. Pokud zpozorujete některé z těchto příznaků, informujte o tom prosím svého lékaře.

#### **Další léčivé přípravky a přípravek Zerit**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užívali nebo které možná budete užívat.

Neužívejte přípravek Zerit, pokud užíváte didanosin, který se užívá k léčbě infekce HIV.

Informujte svého lékaře, že užíváte některý z následujících léčivých přípravků z důvodu možného výskytu nežádoucích interakcí:

- zidovudin, užívaný k léčbě infekce HIV
- doxorubicin, užívaný k léčbě rakoviny
- ribavirin, užívaný k léčbě infekce hepatitidy C.

### **Přípravek Zerit s jídlem a pitím**

K zajištění maximálního účinku by měl být Zerit užíván nalačno, nejlépe alespoň 1 hodinu před jídlem. Když to není možné, lze podat tobolky také současně s lehkým jídlem.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

#### *Těhotenství*

Musíte kontaktovat svého lékaře, který Vás bude informovat o možných nežádoucích účincích, přínosech a rizicích antiretrovirové léčby pro Vás a pro Vaše dítě. Laktátová acidóza (někdy smrtelná) byla hlášena u těhotných žen užívajících přípravek Zerit v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky. Pokud jste v průběhu těhotenství užívala přípravek Zerit, může Váš lékař požadovat v zájmu sledování vývoje Vašeho dítěte pravidelné krevní a jiné diagnostické testy. U dětí, jejichž matky užívaly v průběhu těhotenství NRTI, převažuje přínos z ochrany proti HIV nad rizikem nežádoucích účinků.

#### *Kojení*

Sdělte svému lékaři, že kojíte. HIV-infikovaným ženám se kojení za žádných okolností nedoporučuje, aby se zabránilo přenosu infekce HIV na kojené dítě.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Zerit může způsobovat závratě a ospalost. Pokud se Vás to týká, neřídte ani neobsluhujte žádné stroje.

### **Zerit obsahuje laktosu**

Tyto tobolky obsahují laktosu. Řekl-li Vám Váš lékař, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, kontaktujte svého lékaře předtím, než začnete tento lék užívat.

## **3. Jak se přípravek Zerit užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Váš lékař určil Vaši denní dávku na základě Vaší hmotnosti a individuálních charakteristik. Dodržujte, prosím, přesně jeho doporučení, protože jen to Vám umožní oddálit vznik rezistence na přípravek. O své vůli dávky neměňte. Pokud lékař neurčí jinak, pokračujte v předepsaném dávkování.

Pro dospělé s tělesnou hmotností 30 kg a více je obvyklá počáteční dávka 30 nebo 40 mg podávaná 2 x denně (v přibližně 12hodinových intervalech).

Pro zajištění optimálního ošetřování by se tobolky měly užívat nalačno, zapít sklenicí vody, a to nejméně 1 hodinu před jídlem na prázdný žaludek. Pokud to není možné, lze Zerit užít spolu s lehkým jídlem.

Pokud máte problémy s polykáním tobolek, zeptejte se svého lékaře na možnost užívat lék v tekuté lékové formě nebo můžete opatrně otevřít tobolku a její obsah smísit s nějakým jídlem.

#### **Použití u dětí**

U dětí, jejichž hmotnost je 30 kg nebo více, je obvyklá počáteční dávka 30 nebo 40 mg podávaná dvakrát denně (v přibližně 12hodinových intervalech).

Děti starší než 3 měsíce, jejichž hmotnost je nižší než 30 kg, by měly dostat 2 x denně dávku 1 mg/kg.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Zerit, než jste měl(a)**

Pokud jste užil více tobolek nebo spolkne-li někdo nějaké omylem, nehrozí bezprostřední nebezpečí. Nicméně měl(a) byste kontaktovat svého lékaře nebo nejbližší nemocnici a požádat je o radu.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Zerit**

Vynecháte-li náhodou dávku, vezměte si prostě normální dávku v době, kdy jste měl užít další. Nezdvoujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

### Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Zerit

Rozhodnutí přestat užívat přípravek Zerit musíte konzultovat se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Při léčbě HIV infekce není vždy možné odlišit nežádoucí účinky vyvolané užíváním přípravku Zerit od nežádoucích účinků způsobených jinými léky nebo od komplikací nemoci samotné. Z tohoto důvodu je důležité informovat svého lékaře o jakékoli změně zdravotního stavu.

Během léčby infekce HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Léčba stavudinem (Zerit) může vyvolat úbytek tuku na horních i dolních končetinách, v obličejí (lipoatrofie). Bylo zjištěno, že tyto změny rozložení (úbytek) tělesného tuku nejsou po vysazení přípravku Zerit zcela vratné (nedojde k úplné úpravě). Váš lékař má sledovat známky lipoatrofie. Sdělte svému lékaři, pokud zaznamenáte jakoukoliv ztrátu podkožního tuku na horních i dolních končetinách a na obličejí. Pokud k těmto příznakům dojde, podávání přípravku Zerit má být zastaveno a vaše léčba infekce HIV má být změněna.

Hlášené nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem Zerit:

Časté (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):

asymptomatická hyperlaktacidémie (zvýšená koncentrace kyseliny mléčné v krvi)

lipoatrofie

deprese

periferní neurologické příznaky zahrnující periferní neuropatii, parestézii a periferní neuritidu (necitlivost, slabost, brnění nebo bolest v horních a dolních končetinách)

závratě, abnormální sny, bolesti hlavy

nespavost (potíže se spaním), somnolence (ospalost), abnormální myšlení

průjem, bolesti břicha (bolesti žaludku)

nauzea, dyspenie (narušená trávení)

vyrážka, svědění (svrbení)

únava (mimořádné vyčerpání)

Méně časté (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100):

laktátová acidóza (zvýšení kyseliny mléčné v krvi) v některých případech zahrnující svalovou slabost (slabost v horních nebo dolních končetinách)

gynecomastie (zvětšení prsů u mužů)

anorexie (ztráta chuti k jídlu), úzkost, změny nálady

pankreatitida (zánět slinivky břišní), zvracení

▪ hepatitida (zánět jater), žloutenka (zežloutnutí kůže nebo očí)

▪ kopřivka (svědivá vyrážka), artralgie (bolest kloubů)

▪ myalgie (bolesti svalů), astenie (neobvyklá tělesná únava nebo slabost)

Vzácné (mohou postihnout až 1 pacienta z 1 000):

anemie

hyperglykemie (vysoké hladiny cukru v krvi)

hepatická steatóza (tuk v játrech)

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 pacienta z 10 000):  
trombocytopenie, neutropenie (poruchy krve)  
diabetes mellitus  
svalová slabost (nejčastěji zaznamenaná v souvislosti se symptomatickou hyperlaktacidémií nebo syndromem laktátové acidózy)  
selhání jater

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

#### **5. Jak přípravek Zerit uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici, štítku na lahvičce a/nebo blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C (Aclar/Al blistry).

Uchovávejte při teplotě do 30 °C (HDPE lahvičky).

Uchovávejte v původním obalu.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

#### **6. Obsah balení a další informace**

##### **Co přípravek Zerit obsahuje**

- Léčivou látkou je stavudinum (20 mg).
- Další složky prášku obsaženého v tvrdé tobolce jsou: laktosa (180 mg), magnesium-stearát, mikrokrytalická celulóza a sodná sůl karboxymethylškrobu.
- Obal tobolky je složen z: želatiny, barviva oxid železitý (E172), koloidního bezvodého oxidu křemičitého, natrium-lauryl-sulfátu a oxidu titaničitého (E171).
- Tobolky jsou potišteny jedlou tiskařskou barvou obsahující šelak, propylenglykol, čištěnou vodu, nýctoxid draselný a oxid železitý (E 172).

##### **Jak přípravek Zerit vypadá a co obsahuje toto balení**

Zerit 20 mg tvrdé tobolky jsou hnědé a označené "BMS 1965" na jedné straně a 20 na druhé straně.

Zerit 20 mg tvrdé tobolky jsou dodávány v blistrech, balení obsahuje 56 tvrdých tobolek, nebo v lahvičce se 60 tvrdými tobočkami. K ochraně tobolek před nadměrnou vlhkostí je do lahvičky vložen vysoušecí vložka.

##### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

###### Držitel rozhodnutí o registraci

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Irsko

Výrobce

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Itálie

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough  
Kent, ME11 5EL  
Velká Británie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**Belgique/België/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: +370 52 369140

**България**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Тел.: + 359 800 12 400

**Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel.: + 36 1 201 0700

**Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: + 49 89 121 42-0

**Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tel: +372 640 1030

**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.A.E.  
Τηλ: + 30 210 6174300

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 5796666

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: +385 1 2078 508

**România**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +371 67708347 Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: +386 1 2355 100

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 59298411

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM.YYYY}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Léčivý přípravek již není registrován

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Zerit 30 mg tvrdé tobolky stavudinum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny této příbalové informaci. Viz bod 4.

**Co naleznete v této příbalové informaci:**

1. Co je přípravek Zerit a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zerit užívat
3. Jak se přípravek Zerit užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Zerit uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Zerit a k čemu se používá**

Zerit patří do jedné skupiny antivirových léků, známých též jako antiretrovirové, nazývaných nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI). Ty se užívají k léčbě infekce způsobené virem lidské imuno-deficience (Human Immunodeficiency Virus) - HIV.

Tento přípravek v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky snižuje virovou zátěž organismu a udržuje ji na nízkém stupni. Také zvyšuje počet CD4 buněk. Tyto CD4 buňky hrají důležitou roli v zachování schopnosti imunitního systému zdolávat infekce. Protože odezva nemocných na léčbu přípravkem Zerit je různá, bude Vás lékař sledovat účinnost Vaší léčby.

Zerit může zlepšit Vaš zdravotní stav, ale nevyлéčí Vaši infekci HIV. I když užíváte tento léčivý přípravek, stále můžete šířit HIV, ačkoli riziko je účinnou antiretrovirovou léčbou sníženo. Poradte se s lékařem o opatřeních potřebných k zabránění přenosu infekce na další osoby.

V průběhu léčby se mohou v důsledku oslabené imunity objevit jiné infekce (oportunní infekce). Ty si vyžadují zvláštní, někdy preventivní léčbu.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost než začnete přípravek Zerit užívat**

**Neužívejte přípravek Zerit**

- jestliže jste alergický(á) na stavudin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Požádejte o radu svého lékaře nebo lékárníka.
- pokud užíváte didanosin používaný k léčbě infekce HIV.

**Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Zerit se poradte se svým lékařem.

Před zahájením léčby přípravkem Zerit musíte lékaři oznámit:

- jestliže trpíte ledvinovou nebo jaterní chorobou (např. hepatitidou - zánětem jater)
- jestliže jste měl periferní neuropatii (přetrvávající necitlivost, brnění nebo bolest nohou, případně rukou)



- když jste prodělal pankreatitidu (zánět slinivky břišní).

Přípravek Zerit může někdy vyvolat velmi závažný stav, spojený se zvětšením jater, který je nazýván laktátová acidóza. Většinou se tato komplikace projeví až po několika měsících od začátku léčby. Tento vzácný, ale velmi závažný nežádoucí účinek léčby se objevuje častěji u žen, zvláště obézních. Navíc byly popsány i vzácné případy selhání jater/ledvin nebo smrtelné hepatitidy.

Pacienti s chronickou hepatitidou typu B nebo C léčení antiretrovirovými léky mají zvýšené riziko vzniku těžkých a potenciálně život ohrožujících nežádoucích účinků postihujících játra. U těchto pacientů může být nutné provést krevní testy ke kontrole jaterních funkcí.

Objeví-li se u vás následující příznaky, kontaktujte svého lékaře:

- přetrvávající necitlivost, píchání nebo bolest v nohou/nebo rukou (mohou být známkou počínající periferní neuropatie, nežádoucího účinku na nervy), svalová slabost nebo
- bolesti břicha, nevolnost nebo zvracení
- zrychlení a prohloubení dechu, malátnost (tyto příznaky mohou být známkou zánětu slinivky, poruchy jaterních funkcí způsobené hepatitidou nebo laktátovou acidózou).

U některých pacientů s HIV infekcí (AIDS) v pokročilém stádiu, kteří dříve prodělali oportunní infekci, se mohou brzy po zahájení anti-HIV léčby vyskytnout známky a příznaky zánětu z předchozích infekcí. Má se za to, že tyto příznaky jsou důsledkem zlepšené imunitní odpovědi organismu umožňující zdolávat infekce, které mohou být bez viditelných příznaků v těle přítomné. Všimnete-li si jakýchkoli příznaků infekce, informujte, prosím, ihned svého lékaře. Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě HIV infekce, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.

Během léčby přípravkem Zerit se často vyskytuje postupná ztráta podkožního tuku, který je nejvýraznější v obličeji a na nohách a pažích. Kontaktujte svého lékaře, pokud si všimnete takových změn.

#### *Kostní poruchy*

U některých pacientů se může při užívání přípravku Zerit vyvinout kostní onemocnění zvané osteonekróza (odumírání kostní tkáně způsobené nedostatečným zásobením kosti krví). Délka kombinované antiretrovirové terapie, používání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné snížení imunity a vyšší index tělesné hmotnosti mohou být některými z mnoha rizikových faktorů vzniku tohoto onemocnění. Známky osteonekrózy jsou ztuhlost kloubů, bolesti kloubů (zvláště kyčlí, kolena a ramen) a pohybové potíže. Pokud zpozorujete některé z těchto příznaků, informujte o tom prosím svého lékaře.

#### **Další léčivé přípravky a přípravek Zerit**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užívali nebo které možná budete užívat.

Neužívejte přípravek Zerit, pokud užíváte didanosin, který se užívá k léčbě infekce HIV.

Informujte svého lékaře, že užíváte některý z následujících léčivých přípravků z důvodu možného výskytu nežádoucích interakcí:

- zidovudin, užívaný k léčbě infekce HIV
- doxorubicin, užívaný k léčbě rakoviny
- ribavirin, užívaný k léčbě infekce hepatitidy C.

### **Přípravek Zerit s jídlem a pitím**

K zajištění maximálního účinku by měl být Zerit užíván nalačno, nejlépe alespoň 1 hodinu před jídlem. Když to není možné, lze podat tobolky také současně s lehkým jídlem.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

#### *Těhotenství*

Musíte kontaktovat svého lékaře, který Vás bude informovat o možných nežádoucích účincích, přínosech a rizicích antiretrovirové léčby pro Vás a pro Vaše dítě. Laktátová acidóza (někdy smrtelná) byla hlášena u těhotných žen užívajících přípravek Zerit v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky. Pokud jste v průběhu těhotenství užívala přípravek Zerit, může Váš lékař požadovat v zájmu sledování vývoje Vašeho dítěte pravidelné krevní a jiné diagnostické testy. U dětí, jejichž matky užívaly v průběhu těhotenství NRTI, převažuje přínos z ochrany proti HIV nad rizikem nežádoucích účinků.

#### *Kojení*

Sdělte svému lékaři, že kojíte. HIV-infikovaným ženám se kojení za žádných okolností nedoporučuje, aby se zabránilo přenosu infekce HIV na kojené dítě.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Zerit může způsobovat závratě a ospalost. Pokud se Vás to týká, neříďte ani neobsluhujte žádné stroje.

### **Zerit obsahuje laktosu**

Tyto tobolky obsahují laktosu. Řekl-li Vám Váš lékař, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, kontaktujte svého lékaře předtím, než začnete tento lék užívat.

## **3. Jak se přípravek Zerit užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Váš lékař určil Vaši denní dávku na základě Vaší hmotnosti a individuálních charakteristik. Dodržujte, prosím, přesně jeho doporučení, protože jen to Vám umožní oddálit vznik rezistence na přípravek.

O své vůli dávky neměňte. Dokud lékař neurčí jinak, pokračujte v předepsaném dávkování.

Pro dospělé s tělesnou hmotností 50 kg a více je obvyklá počáteční dávka 30 nebo 40 mg podávaná 2 x denně (v přibližně 12hodinových intervalech).

Pro zajištění optimálního ošetřování by se tobolky měly užívat nalačno, zapít sklenicí vody, a to nejméně 1 hodinu před jídlem na prázdný žaludek. Pokud to není možné, lze Zerit užít spolu s lehkým jídlem.

Pokud máte problémy s polykáním tobolek, zeptejte se svého lékaře na možnost užívat lék v tekuté lékové formě nebo můžete opatrně otevřít tobolku a její obsah smísit s nějakým jídlem.

#### **Použití u dětí**

U dětí, jejichž hmotnost je 30 kg nebo více, je obvyklá počáteční dávka 30 nebo 40 mg podávaná dvakrát denně (v přibližně 12hodinových intervalech).

Děti starší než 3 měsíce, jejichž hmotnost je nižší než 30 kg, by měly dostat 2 x denně dávku 1 mg/kg.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Zerit, než jste měl(a)**

Pokud jste užil více tobolek nebo spolkne-li někdo nějaké omylem, nehrozí bezprostřední nebezpečí. Nicméně měl(a) byste kontaktovat svého lékaře nebo nejbližší nemocnici a požádat je o radu.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Zerit**

Vynecháte-li náhodou dávku, vezměte si prostě normální dávku v době, kdy jste měl užít další. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

### Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Zerit

Rozhodnutí přestat užívat přípravek Zerit musíte konzultovat se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Při léčbě HIV infekce není vždy možné odlišit nežádoucí účinky vyvolané užíváním přípravku Zerit od nežádoucích účinků způsobených jinými léky nebo od komplikací nemoci samotné. Z tohoto důvodu je důležité informovat svého lékaře o jakékoli změně zdravotního stavu.

Během léčby infekce HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Léčba stavudinem (Zerit) může vyvolat úbytek tuku na horních i dolních končetinách, v obličeji (lipoatrofie). Bylo zjištěno, že tyto změny rozložení (úbytek) tělesného tuku nejsou po vysazení přípravku Zerit zcela vratné (nedojde k úplné úpravě). Váš lékař má sledovat známky lipoatrofie. Sdělte svému lékaři, pokud zaznamenáte jakoukoliv ztrátu podkožního tuku na horních i dolních končetinách a na obličeji. Pokud k těmto příznakům dojde, podávání přípravku Zerit má být zastaveno a vaše léčba infekce HIV má být změněna.

Hlášené nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem Zerit:

Časté (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):

asymptomatická hyperlaktacidémie (zvýšená koncentrace kyseliny mléčné v krvi)

lipoatrofie

deprese

periferní neurologické příznaky zahrnující periferní neuropatii, parestézii a periferní neuritidu (necitlivost, slabost, brnění nebo bolest v horních a dolních končetinách)

závratě, abnormální sny, bolesti hlavy

nespavost (potíže se spaním), somnolence (ospalost), abnormální myšlení

průjem, bolesti břicha (bolesti žaludku)

nauzea, dyspenie (narušená trávení)

vyrážka, svědění (svrbení)

únava (mimořádné vyčerpání)

Méně časté (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100):

laktátová acidóza (zvýšení kyseliny mléčné v krvi) v některých případech zahrnující svalovou slabost (slabost v horních nebo dolních končetinách)

gynecomastie (zvětšení prsů u mužů)

anorexie (ztráta chuti k jídlu), úzkost, změny nálady

pankreatitida (zánět slinivky břišní), zvracení

▪ hepatitida (zánět jater), žloutenka (zežloutnutí kůže nebo očí)

▪ kopřivka (svědivá vyrážka), artralgie (bolest kloubů)

▪ myalgie (bolesti svalů), astenie (neobvyklá tělesná únava nebo slabost)

Vzácné (mohou postihnout až 1 pacienta z 1 000):

anemie

hyperglykemie (vysoké hladiny cukru v krvi)

hepatická steatóza (tuk v játrech)

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 pacienta z 10 000):  
trombocytopenie, neutropenie (poruchy krve)  
diabetes mellitus  
svalová slabost (nejčastěji zaznamenaná v souvislosti se symptomatickou hyperlaktacidémií nebo syndromem laktátové acidózy)  
selhání jater

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

#### **5. Jak přípravek Zerit uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici, štítku na lahvičce a/nebo blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C (Aclar/Al blistry).

Uchovávejte při teplotě do 30 °C (HDPE lahvičky).

Uchovávejte v původním obalu.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

#### **6. Obsah balení a další informace**

##### **Co přípravek Zerit obsahuje**

- Léčivou látkou je stavudinum (30 mg).
- Další složky prášku obsaženého v tvrdé tobolce jsou: laktosa (180 mg), magnesium-stearát, mikrokrytalická celulóza a sodná sůl karboxymethylškrobu.
- Obal tobolky je složen z: želatiny, barviva oxid železitý (E172), koloidního bezvodého oxidu křemičitého, natrium-lauryl-sulfátu a oxidu titaničitého (E171).
- Tobolky jsou potišteny jedlou tiskařskou barvou obsahující šelak, propylenglykol, čištěnou vodu, nýctoxid draselný a oxid železitý (E 172).

##### **Jak přípravek Zerit vypadá a co obsahuje toto balení**

Zerit 30 mg tvrdé tobolky jsou světle a tmavě oranžové a označené "BMS 1966" na jedné straně a 30 na druhé straně.

Zerit 30 mg tvrdé tobolky jsou dodávány v blistrech, balení obsahuje 56 tvrdých tobolek, nebo v lahvičce se 60 tvrdými tobolkami. K ochraně tobolek před nadměrnou vlhkostí je do lahvičky vložena vysoušecí vložka.

##### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

###### Držitel rozhodnutí o registraci

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Irsko

Výrobce

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Itálie

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough  
Kent, ME11 5EL  
Velká Británie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

**Belgique/België/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: +370 52 369140

**България**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Тел.: + 359 800 12 400

**Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel.: +36 1 301 9700

**Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: + 49 89 121 42-0

**Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tel: +372 640 1030

**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 607 4300

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 5796666

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: +385 1 2078 508

**România**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +371 67708347 Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: +386 1 2355 100

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 59298411

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM.YYYY}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Léčivý přípravek již není registrován

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Zerit 40 mg tvrdé tobolky stavudinum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny této příbalové informaci. Viz bod 4.

**Co naleznete v této příbalové informaci:**

1. Co je přípravek Zerit a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zerit užívat
3. Jak se přípravek Zerit užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Zerit uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Zerit a k čemu se používá**

Zerit patří do jedné skupiny antivirových léků, známých též jako antiretrovirové, nazývaných nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI). Ty se užívají k léčbě infekce způsobené virem lidské imuno-deficience (Human Immunodeficiency Virus) - HIV.

Tento přípravek v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky snižuje virovou zátěž organismu a udržuje ji na nízkém stupni. Také zvyšuje počet CD4 buněk. Tyto CD4 buňky hrají důležitou roli v zachování schopnosti imunitního systému zdolávat infekce. Protože odezva nemocných na léčbu přípravkem Zerit je různá, bude Vás lékař sledovat účinnost Vaší léčby.

Zerit může zlepšit Vaš zdravotní stav, ale nevyлéčí Vaši infekci HIV. I když užíváte tento léčivý přípravek, stále můžete šířit HIV, ačkoli riziko je účinnou antiretrovirovou léčbou sníženo. Poradte se s lékařem o opatřeních potřebných k zabránění přenosu infekce na další osoby.

V průběhu léčby se mohou v důsledku oslabené imunity objevit jiné infekce (oportunní infekce). Ty si vyžadují zvláštní, někdy preventivní léčbu.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost než začnete přípravek Zerit užívat**

**Neužívejte přípravek Zerit**

- jestliže jste alergický(á) na stavudin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Požádejte o radu svého lékaře nebo lékárníka.
- pokud užíváte didanosin používaný k léčbě infekce HIV.

**Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Zerit se poradte se svým lékařem.

Před zahájením léčby přípravkem Zerit musíte lékaři oznámit:

- jestliže trpíte ledvinovou nebo jaterní chorobou (např. hepatitidou - zánětem jater)
- jestliže jste měl periferní neuropatii (přetrvávající necitlivost, brnění nebo bolest nohou, případně rukou)

- když jste prodělal pankreatitidu (zánět slinivky břišní).

Přípravek Zerit může někdy vyvolat velmi závažný stav, spojený se zvětšením jater, který je nazýván laktátová acidóza. Většinou se tato komplikace projeví až po několika měsících od začátku léčby. Tento vzácný, ale velmi závažný nežádoucí účinek léčby se objevuje častěji u žen, zvláště obézních. Navíc byly popsány i vzácné případy selhání jater/ledvin nebo smrtelné hepatitidy.

Pacienti s chronickou hepatitidou typu B nebo C léčení antiretrovirovými léky mají zvýšené riziko vzniku těžkých a potenciálně život ohrožujících nežádoucích účinků postihujících játra. U těchto pacientů může být nutné provést krevní testy ke kontrole jaterních funkcí.

Objeví-li se u vás následující příznaky, kontaktujte svého lékaře:

- přetrvávající necitlivost, píchání nebo bolest v nohou/nebo rukou (mohou být známkou počínající periferní neuropatie, nežádoucího účinku na nervy), svalová slabost nebo
- bolesti břicha, nevolnost nebo zvracení
- zrychlení a prohloubení dechu, malátnost (tyto příznaky mohou být známkou zánětu slinivky, poruchy jaterních funkcí způsobené hepatitidou nebo laktátovou acidózou).

U některých pacientů s HIV infekcí (AIDS) v pokročilém stádiu, kteří dříve prodělali oportunní infekci, se mohou brzy po zahájení anti-HIV léčby vyskytnout známky a příznaky zánětu z předchozích infekcí. Má se za to, že tyto příznaky jsou důsledkem zlepšené imunitní odpovědi organismu umožňující zdolávat infekce, které mohou být bez viditelných příznaků v těle přítomné. Všimnete-li si jakýchkoli příznaků infekce, informujte, prosím, ihned svého lékaře. Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě HIV infekce, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.

Během léčby přípravkem Zerit se často vyskytuje postupná ztráta podkožního tuku, který je nejvýraznější v obličeji a na nohách a pažích. Kontaktujte svého lékaře, pokud si všimnete takových změn.

#### *Kostní poruchy*

U některých pacientů se může při užívání přípravku Zerit vyvinout kostní onemocnění zvané osteonekróza (odumírání kostní tkáně způsobené nedostatečným zásobením kosti krví). Délka kombinované antiretrovirové terapie, používání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné snížení imunity a vyšší index tělesné hmotnosti mohou být některými z mnoha rizikových faktorů vzniku tohoto onemocnění. Známky osteonekrózy jsou ztuhlost kloubů, bolesti kloubů (zvláště kyčlí, kolen a ramen) a pohybové potíže. Pokud zpozorujete některé z těchto příznaků, informujte o tom prosím svého lékaře.

#### **Další léčivé přípravky a přípravek Zerit**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užívali nebo které možná budete užívat.

Neužívejte přípravek Zerit, pokud užíváte didanosin, který se užívá k léčbě infekce HIV.

Informujte svého lékaře, že užíváte některý z následujících léčivých přípravků z důvodu možného výskytu nežádoucích interakcí:



- zidovudin, užívaný k léčbě infekce HIV
- doxorubicin, užívaný k léčbě rakoviny
- ribavirin, užívaný k léčbě infekce hepatitidy C.

### **Přípravek Zerit s jídlem a pitím**

K zajištění maximálního účinku by měl být Zerit užíván nalačno, nejlépe alespoň 1 hodinu před jídlem. Když to není možné, lze podat tobolky také současně s lehkým jídlem.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

#### *Těhotenství*

Musíte kontaktovat svého lékaře, který Vás bude informovat o možných nežádoucích účincích, přínosech a rizicích antiretrovirové léčby pro Vás a pro Vaše dítě. Laktátová acidóza (někdy smrtelná) byla hlášena u těhotných žen užívajících přípravek Zerit v kombinaci s jiným antiretrovirovým lékem. Pokud jste v průběhu těhotenství užívala přípravek Zerit, může Váš lékař požadovat v závislosti na sledování vývoje Vašeho dítěte pravidelné krevní a jiné diagnostické testy. U dětí, jejichž matky užívaly v průběhu těhotenství NRTI, převažuje přínos z ochrany proti HIV nad rizikem nežádoucích účinků.

#### *Kojení*

Sdělte svému lékaři, že kojíte. HIV-infikovaným ženám se kojení za žádných okolností nedoporučuje, aby se zabránilo přenosu infekce HIV na kojené dítě.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Zerit může způsobovat závratě a ospalost.

Pokud se Vás to týká, neříďte ani neobsluhujte žádné stroje.

### **Zerit obsahuje laktosu**

Tyto tobolky obsahují laktosu. Řekl-li Vám Váš lékař, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, kontaktujte svého lékaře předtím, než začnete tento lék užívat.

## **3. Jak se přípravek Zerit užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Váš lékař určil Vaši denní dávku na základě Vaší hmotnosti a individuálních charakteristik. Dodržujte, prosím, přesně jeho doporučení, protože jen to Vám umožní oddálit vznik rezistence na přípravek.

O své vůli dányly nemějte. Dokud lékař neurčí jinak, pokračujte v předepsaném dávkování.

Pro dospělé s tělesnou hmotností 30 kg a více je obvyklá počáteční dávka 30 nebo 40 mg podávaná 2 x denně (v přibližně 12hodinových intervalech).

Pro zajištění optimálního vstřebávání by se tobolky měly užívat nalačno, zapít sklenicí vody, a to nejméně 1 hodinu před jídlem na prázdný žaludek. Pokud to není možné, lze Zerit užít spolu s lehkým jídlem.

Pokud máte problémy s polykáním tobolek, zeptejte se svého lékaře na možnost užívat lék v tekuté lékové formě nebo můžete opatrně otevřít tobolku a její obsah smísit s nějakým jídlem.

#### **Použití u dětí**

U dětí, jejichž hmotnost je 30 kg nebo více, je obvyklá počáteční dávka 30 nebo 40 mg podávaná dvakrát denně (v přibližně 12hodinových intervalech).

Děti starší než 3 měsíce, jejichž hmotnost je nižší než 30 kg, by měly dostat 2 x denně dávku 1 mg/kg.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Zerit, než jste měl(a)**

Pokud jste užil více tobolek nebo spolkne-li někdo nějaké omylem, nehrozí bezprostřední nebezpečí.

Nicméně měl(a) byste kontaktovat svého lékaře nebo nejbližší nemocnici a požádat je o radu.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Zerit**

Vynecháte-li náhodou dávku, vezměte si prostě normální dávku v době, kdy jste měl užít další. Nezdvoujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Zerit**

Rozhodnutí přestat užívat přípravek Zerit musíte konzultovat se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Při léčbě HIV infekce není vždy možné odlišit nežádoucí účinky vyvolané užíváním přípravku Zerit od nežádoucích účinků způsobených jinými léky nebo od komplikací nemoci samotné. Z tohoto důvodu je důležité informovat svého lékaře o jakékoli změně zdravotního stavu.

Během léčby infekce HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Léčba stavudinem (Zerit) může vyvolat úbytek tuku na horních i dolních končetinách, v obličeji (lipoatrofie). Bylo zjištěno, že tyto změny rozložení (úbytek tělesného tuku nejsou po vysazení přípravku Zerit zcela vratné (nedojde k úplné úpravě). Váš lékař má sledovat známky lipoatrofie. Sdělte svému lékaři, pokud zaznamenáte jakoukoliv ztrátu podkožního tuku na horních i dolních končetinách a na obličeji. Pokud k těmto příznakům dojde, podávání přípravku Zerit má být zastaveno a vaše léčba infekce HIV má být změněna.

Hlášené nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem Zerit:

Časté (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):

asymptomatická hyperlaktacidemie (zvýšená koncentrace kyseliny mléčné v krvi)

lipoatrofie

deprese

periferní neurologické příznaky zahrnující periferní neuropatii, parestézii a periferní neuritidu (necitlivost, slabost, brnění nebo bolest v horních a dolních končetinách)

závratě, abnormální sny, bolesti hlavy

nespavost (trouzele se spaním), somnolence (ospalost), abnormální myšlení

průjem, bolesti břicha (bolesti žaludku)

nauzea, dyspepsie (porucha trávení)

vyrážka, svědění (svrbění)

únava (mnohočetné vyčerpání)

Méně časté (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100):

laktátová acidóza (zvýšení kyseliny mléčné v krvi) v některých případech zahrnující svalovou slabost (slabost v horních nebo dolních končetinách)

gynekomastie (zvětšení prsů u mužů)

- anorexie (ztráta chuti k jídlu), úzkost, změny nálady
- pankreatitida (zánět slinivky břišní), zvracení
- hepatitida (zánět jater), žloutenka (zežloutnutí kůže nebo očí)
- kopřivka (svědivá vyrážka), artralgie (bolest kloubů)
- myalgie (bolesti svalů), astenie (neobvyklá tělesná únava nebo slabost)

Vzácné (mohou postihnout až 1 pacienta z 1 000):

anemie  
hyperglykemie (vysoké hladiny cukru v krvi)  
hepatická steatóza (tuk v játrech)

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 pacienta z 10 000):

trombocytopenie, neutropenie (poruchy krve)  
diabetes mellitus  
svalová slabost (nejčastěji zaznamenaná v souvislosti se symptomatickou hyperlaktacidémií nebo syndromem laktátové acidózy)  
selhání jater

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

#### **5. Jak přípravek Zerit uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, štítku na lahvičce a/nebo blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C (Aclar/Al blistry).

Uchovávejte při teplotě do 30 °C (HDPE lahvičky).

Uchovávejte v původním obalu.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

#### **6. Obsah balení a další informace**

**Co přípravek Zerit obsahuje**

- Léčivou látkou je stavudinum (40 mg).
- Další složky prášku obsaženého v tvrdé tobolce jsou: laktosa (240 mg), magnesium-stearát, mikrokrytalicická celulóza a sodná sůl karboxymethylškrobu.
- Obal tobolky je složen z: želatiny, barviva oxid železitý (E172), koloidního bezvodého oxidu křemíčitého, natrium-lauryl-sulfátu a oxidu titaničitého (E171).
- Tobolky jsou potišťeny jedlou tiskařskou barvou obsahující šelak, propylenglykol, čištěnou vodu, hydroxid draselný a oxid železitý (E 172).

**Jak přípravek Zerit vypadá a co obsahuje toto balení**

Zerit 40 mg tvrdé tobolky jsou tmavě oranžové a označené "BMS 1967" na jedné straně a 40 na druhé straně.

Zerit 40 mg tvrdé tobolky jsou dodávány v blistrech, balení obsahuje 56 tvrdých tobolek, nebo v lahvičce se 60 tvrdými tobolkami. K ochraně tobolek před nadměrnou vlhkostí je do lahvičky vložena vysoušecí vložka.

**Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

Držitel rozhodnutí o registraci

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irsko

Výrobce

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Itálie

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough  
Kent, ME11 5EL  
Velká Británie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**Belgique/België/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: +370 52 369140

**България**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Тел.: + 359 800 12 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel.: + 36 1 301 9700

**Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: + 49 89 121 42-0

**Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tel: +372 640 1430 Tlf: + 47 67 55 53 50

**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 5796666

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: +385 1 2078 508

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +371 67708347 Tel: + 44 (0800) 731 1736

**România**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: +386 1 2355 100

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 59298411

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM.YYYY}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Léčivý přípravek již není registrován

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Zerit 200 mg prášek pro perorální suspenzi stavudinum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny této příbalové informaci. Viz bod 4.

**Co naleznete v této příbalové informaci:**

1. Co je přípravek Zerita k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zerit užívat
3. Jak se přípravek Zerit užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Zerit uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Zerit a k čemu se používá**

Zerit patří do jedné skupiny antivirových léků, známých též jako antiretrovirové, nazývaných inhibitory nukleosidové reverzní transkriptázy (NRTI). Ty se užívají k léčbě infekce způsobené virem lidské imuno-deficience (Human Immunodeficiency Virus) - HIV.

Tento přípravek v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky snižuje virovou zátěž organismu a udržuje ji na nízkém stupni. Také zvyšuje počet CD4 buněk. Tyto CD4 buňky hrají důležitou roli v zachování schopnosti imunitního systému zdolávat infekce. Protože reakce nemocných na léčbu přípravkem Zerit je různá, bude Vás lékař sledovat účinnost Vaší léčby.

Zerit může zlepšit Vaš zdravotní stav, ale nevyлéčí Vaši infekci HIV. I když užíváte tento léčivý přípravek, stále můžete šířit HIV, ačkoli riziko je účinnou antiretrovirovou léčbou sníženo. Poradte se s lékařem o opatřeních potřebných k zabránění přenosu infekce na další osoby.

V průběhu léčby se mohou v důsledku oslabené imunity objevit jiné infekce (oportunní infekce). Ty si vyžadují zvláštní, někdy preventivní, léčbu.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost než začnete přípravek Zerit užívat**

**Neužívejte přípravek Zerit**

- jestliže jste alergický(á) na stavudin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Požádejte o radu svého lékaře nebo lékárníka.
- pokud užíváte didanosin používaný k léčbě infekce HIV.

**Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Zerit se poradte se svým lékařem.

Před zahájením léčby přípravkem Zerit musíte lékaři oznámit:

- jestliže trpíte ledvinovou nebo jaterní chorobou (např. hepatitidou - zánětem jater)
- jestliže jste měl periferní neuropatii (přetrvávající necitlivost, brnění nebo bolest nohou, případně rukou)

- když jste prodělal pankreatitidu (zánět slinivky břišní).

Přípravek Zerit může někdy vyvolat velmi závažný stav, spojený se zvětšením jater, který je nazýván laktátová acidóza. Většinou se tato komplikace projeví až po několika měsících od začátku léčby. Tento vzácný, ale velmi závažný, nežádoucí účinek léčby se objevuje častěji u žen, zvláště obézních. Navíc byly popsány i vzácné případy selhání jater/ledvin nebo smrtelné hepatitidy.

Pacienti s chronickou hepatitidou typu B nebo C léčení antiretrovirovými léky mají zvýšené riziko vzniku těžkých a potenciálně život ohrožujících nežádoucích účinků postihujících játra. U těchto pacientů může být nutné provést krevní testy ke kontrole jaterních funkcí.

Objeví-li se u Vás následující příznaky, kontaktujte svého lékaře:

- přetrvávající necitlivost, píchání nebo bolest v nohou/nebo rukou (mohou být známkou počínající periferní neuropatie, nežádoucího účinku na nervy), svalová slabost nebo
- bolesti břicha, nevolnost nebo zvracení
- zrychlení a prohloubení dechu, malátnost (tyto příznaky mohou být známkou zánětu sliznic, poruchy jaterních funkcí způsobené hepatitidou nebo laktátovou acidózou).

U některých pacientů s HIV infekcí (AIDS) v pokročilém stádiu, kteří dříve prodělali oportunní infekci, se mohou brzy po zahájení anti-HIV léčby vyskytnout známky a příznaky zánětu z předchozích infekcí. Má se za to, že tyto příznaky jsou důsledkem zlepšené imunitní odpovědi organismu umožňující zdolávat infekce, které mohou být bez viditelných příznaků v těle přítomné. Všimnete-li si jakýchkoli příznaků infekce, informujte, prosím, ihned svého lékaře. Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě HIV infekce, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.

Během léčby přípravkem Zerit se často vyskytuje postupná ztráta podkožního tuku, který je nejvýraznější v obličeji a na nohách a pažích. Kontaktujte svého lékaře, pokud si všimnete takových změn.

#### *Kostní poruchy*

U některých pacientů se může při užívání přípravku Zerit vyvinout kostní onemocnění zvané osteonekróza (odumírání kostní tkáně způsobené nedostatečným zásobením kosti krví). Délka kombinované antiretrovirové terapie, používání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné snížení imunity a vyšší index tělesné hmotnosti mohou být některými z mnoha rizikových faktorů vzniku tohoto onemocnění. Známky osteonekrózy jsou ztuhlost kloubů, bolesti kloubů (zvláště kyčlí, kolen a ramen) a pohybové potíže. Pokud zpozorujete některé z těchto příznaků, informujte o tom prosím svého lékaře.

#### **Další léčivé přípravky a přípravek Zerit**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užívali nebo které možná budete užívat.

Neužívejte přípravek Zerit, pokud užíváte didanosin, který se užívá k léčbě infekce HIV.

Informujte svého lékaře, že užíváte některý z následujících léčivých přípravků kvůli možnému výskytu nežádoucích interakcí:

- zidovudin, užívaný k léčbě infekce HIV
- doxorubicin, užívaný k léčbě rakoviny
- ribavirin, užívaný k léčbě infekce hepatitidy C.

### **Přípravek Zerit s jídlem a pitím**

K zajištění maximálního účinku by měl být Zerit užíván nalačno, nejlépe alespoň 1 hodinu před jídlem. Když to není možné, lze podat Zerit také současně s lehkým jídlem.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

#### *Těhotenství*

Musíte kontaktovat svého lékaře, který Vás bude informovat o možných nežádoucích účincích, přínosech a rizicích antiretrovirové léčby pro Vás a pro Vaše dítě. Laktátová acidóza (někdy smrtelná) byla hlášena u těhotných žen užívajících přípravek Zerit v kombinaci s jiným antiretrovirovým lékem. Pokud jste v průběhu těhotenství užívala přípravek Zerit, může Váš lékař požadovat v zájmu sledování vývoje Vašeho dítěte pravidelné krevní a jiné diagnostické testy. U dětí, jejichž matky užívaly v průběhu těhotenství NRTI, převažuje přínos z ochrany proti HIV nad rizikem nežádoucích účinků.

#### *Kojení*

Sdělte svému lékaři, že kojíte. HIV-infikovaným ženám se kojení za žádných okolností nedoporučuje, aby se zabránilo přenosu infekce HIV na kojené dítě.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Zerit může způsobovat závratě a ospalost. Pokud se Vás to týká, neříďte ani neobsluhujte žádné stroje.

### **Zerit obsahuje sacharózu a konzervační látky**

Po rozpuštění ve vodě obsahuje připravený roztok v 1 ml 50 mg sacharosy. Toto musí být vzato v úvahu u pacientů s cukrovkou. Řekl-li Vám Váš lékař, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, kontaktujte svého lékaře předtím, než začnete tento lék užívat. Může být škodlivý na zuby. Tento přípravek obsahuje methylparaben (E218) a propylparaben (E216), jenž mohou vyvolat alergickou reakci (někdy opožděnou).

### **3. Jak se přípravek Zerit užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Váš lékař určil Vaši denní dávku na základě Vaší hmotnosti a individuálních charakteristik. Dodržujte, prosím, přesně jeho doporučení, protože jen to Vám umožní oddálit vznik rezistence na přípravek. O své vůli dávky nepřeházejte. Dokud lékař neurčí jinak, pokračujte v předepsaném dávkování. Pro dospělé s tělesnou hmotností nad 30 kg je obvyklá počáteční dávka 30 nebo 40 mg podávaná 2x denně (v přibližně 12hodinových intervalech).

K zajištění optimálního vstřebání by se měl přípravek Zerit užívat nejméně 1 hodinu před jídlem na prázdný žaludek. Pokud to není možné, lze Zerit užít spolu s lehkým jídlem.

Roztok k použití připravte smícháním prášku s 202 ml vody nebo pomocí pomalého přidávání vody po vyznačenou rysku na lahvičce. Poté lahvičku pevně uzavřete a dobře protřepávejte, dokud se prášek zcela nerozpustí a vezměte si nebo podejte roztok pomocí přiložené odměrky. Pro děti, které vyžadují dávku menší než 10 ml, použijte k přesnému odměření perorální dávky injekční stříkačku, o kterou můžete požádat v lékárně. Neznepokojujte se, pokud roztok zůstane po smíchání s vodou lehce zkalený, je to normální. Bude-li zapotřebí, požádejte o pomoc s přípravou lékárníka.

### **Použití u dětí**

U dětí, jejichž hmotnost je 30 kg nebo více, je obvyklá počáteční dávka 30 nebo 40 mg podávaná dvakrát denně (v přibližně 12hodinových intervalech).

Děti od narození do 13. dne by měly dostat 0,5 mg/kg 2x denně. Děti od 14. dne a děti s tělesnou hmotností do 30 kg by měly dostávat 1 mg/kg 2x denně.



### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Zerit, než jste měl(a)**

Pokud jste užil příliš roztoku nebo požije-li roztok někdo omylem, nehrozí bezprostřední nebezpečí. Nicméně měl(a) byste kontaktovat svého lékaře nebo nejbližší nemocnici a požádat o radu.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Zerit**

Vynecháte-li náhodou dávku, vezměte si prostě normální dávku v době, kdy jste měl(a) užít další. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Zerit**

Rozhodnutí přestat užívat přípravek Zerit musíte konzultovat se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Při léčbě HIV infekce není vždy možné odlišit nežádoucí účinky vyvolané užíváním přípravku Zerit od nežádoucích účinků způsobených jinými léky nebo od komplikací nemoci samotné. Z tohoto důvodu je důležité informovat svého lékaře o jakékoli změně zdravotního stavu.

Během léčby infekce HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Léčba stavudinem (Zerit), může vyvolat úbytek tuku na horních i dolních končetinách, v obličejí (lipoatrofie). Bylo zjištěno, že tyto změny (úbytek) tělesného tuku nejsou po vysazení přípravku Zerit zcela vratné (nedojde ke úplné úpravě). Váš lékař má sledovat známky lipoatrofie. Sdělte svému lékaři, pokud zaznamenáte jakékoli změny tvaru Vašeho těla nebo ztrátu podkožního tuku na horních i dolních končetinách a na obličejí. Pokud k těmto příznakům dojde, podávání přípravku Zerit má být zastaveno a vaše léčba infekce HIV má být změněna.

Hlášené nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem Zerit:

Časté (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):

asymptomatická hyperlaktacidémie (zvýšená koncentrace kyseliny mléčné v krvi)

lipoatrofie

deprese

periferní neurologické příznaky zahrnující periferní neuropatii, parestézii a periferní neuritidu (nechtěná slabost, brnění nebo bolest v horních a dolních končetinách)

závrťe, abnormální sny, bolesti hlavy

nespavost (potíže se spaním), somnolence (ospalost), abnormální myšlení

průjem, bolesti břicha (bolesti žaludku)

nauzea, dyspepsie (porucha trávení)

vyrážka, svědění (svrbění)

únava (mimořádné vyčerpání)

Mené časté (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100):

laktátová acidóza (zvýšení kyseliny mléčné v krvi) v některých případech zahrnující svalovou slabost (slabost v horních nebo dolních končetinách)

gynekomastie (zvětšení prsů u mužů)

- anorexie (ztráta chuti k jídlu), úzkost, změny nálady

- pankreatitida (zánět slinivky břišní), zvracení
- hepatitida (zánět jater), žloutenka (zežloutnutí kůže nebo očí)
- kopřivka (svědivá vyrážka), artralgie (bolest kloubů)
- myalgie (bolesti svalů), astenie (neobvyklá tělesná únava nebo slabost)

Vzácné (mohou postihnout až 1 pacienta z 1 000):

anemie  
 hyperglykemie (vysoké hladiny cukru v krvi)  
 hepatická steatóza (tuk v játrech)

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 pacienta z 10 000):

trombocytopenie, neutropenie (poruchy krve)  
 diabetes mellitus  
 svalová slabost (nejčastěji zaznamenaná v souvislosti se symptomatickou hyperlaktacidémií nebo syndromem laktátové acidózy)  
 selhání jater

#### Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

#### 5. Jak přípravek Zerit uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte suchý prášek při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu. Přípravený perorální roztok je stabilní po dobu 30 dnů v chladničce (2 °C-8 °C). Ponechte lahvičku pevně uzavřenou.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

#### 6. Obsah balení a další informace

##### Co přípravek Zerit obsahuje

- Léčivou látkou je stavudinum (200 mg).
- Další složky prášku jsou: třešňové aroma, methylparaben (E 218), propylparaben (E 216), oxid křemičitý, simetikon, sodná sůl karmelosy, kyselina sorbová, emulgující glycerol-monostearát a sacharosa.

##### Jak přípravek Zerit vypadá a co obsahuje toto balení

Prášek obsahuje 200 mg léčivé látky stavudinum. Přípravený roztok obsahuje 1 mg stavudinum v 1 ml. Před rozpuštěním je Zerit prášek šedobílý až světle růžový hrubozrnný prášek. Přidáním 202 ml vody vznikne 210 ml bezbarvého až lehce růžového zkaleného roztoku. Zerit 200 mg prášek pro přípravu perorálního roztoku je dodáván v 200 ml lahvičce.

**Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**Držitel rozhodnutí o registraci

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irsko

Výrobce

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci

**Belgique/België/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: +370 52 369140

**България**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Тел.: + 359 800 12 400

**Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel.: + 36 1 301 9700

**Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: + 49 89 121 42-0

**Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tel: +372 640 4030  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 5796666

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: +385 1 2078 508

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +371 67708347 Tel: + 44 (0800) 731 1736

**România**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: +386 1 2355 100

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 59298411

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM.YYYY}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Léčivý přípravek již není registrován