

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zerit 15 mg hårde kapsler
Zerit 20 mg hårde kapsler
Zerit 30 mg hårde kapsler
Zerit 40 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Zerit 15 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 15 mg stavudin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver hård kapsel indeholder 80,84 mg vandfri lactose og 40,42 mg lactosemonohydrat.

Zerit 20 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 20 mg stavudin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver hård kapsel indeholder 121,30 mg vandfri lactose og 60,66 mg lactosemonohydrat.

Zerit 30 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 30 mg stavudin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver hård kapsel indeholder 121,09 mg vandfri lactose og 60,54 mg lactosemonohydrat.

Zerit 40 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 40 mg stavudin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver hård kapsel indeholder 159,06 mg vandfri lactose og 79,53 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hårde kapsler.

Zerit 15 mg hårde kapsler

Den hårde kapsel er rød og gul, uigennemsigtig og påtrykt "BMS" hen over en BMS-kode "1964" på den ene side og "15" på den anden side.

Zerit 20 mg hårde kapsler

Den hårde kapsel er brun, uigennemsigtig og påtrykt "BMS" hen over en BMS-kode "1965" på den ene side og "20" på den anden side.

Zerit 30 mg hårde kapsler

Den hårde kapsel er lys og mørk orange, uigennemsigtig og påtrykt "BMS" hen over en BMS-kode "1966" på den ene side og "30" på den anden side.

Zerit 40 mg hårde kapsler

Den hårde kapsel er mørk orange, uigennemsigtig og påtrykt "BMS" hen over en BMS-kode "1967" på den ene side og "40" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Zerit er i kombination med andre antiretrovirale lægemidler indiceret til behandling af HIV-inficerede voksne patienter og kun til pædiatriske patienter (over 3 måneder), når andre antiretrovirale lægemidler ikke kan anvendes. Behandlingsvarigheden med Zerit skal begrænses til kortest muligt (se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal iværksættes af en læge, der har erfaring med behandling af HIV-infektion (se også pkt. 4.4).

For patienter, der påbegynder behandling med Zerit, skal varigheden begrænses til kortest muligt efterfulgt af skift til anden mere passende behandling, så snart muligt. Patienter, der fortsætter behandling med Zerit, skal undersøges ofte og skifte til anden mere passende behandling, så snart muligt (se pkt. 4.4).

Dosering

Voksne: anbefalet oral dosis

Patientens vægt	Zerit-dosis
< 60 kg	30 mg to gange dagligt (hver 12. time)
≥ 60 kg	40 mg to gange dagligt (hver 12. time)

Pædiatrisk population

Unge, børn og spædbørn over 3 måneder: anbefalet oral dosis

Patientens vægt	Zerit-dosis
< 30 kg	1 mg/kg to gange dagligt (hver 12. time)
≥ 30 kg	Voksendosis

Zerit pulver til oral opløsning skal anvendes til spædbørn under 3 måneder. Voksne patienter, som har problemer med at sluge kapslerne, kan spørge deres læge om muligheden for at skifte til pulverformuleringen af dette lægemiddel.

Der henvises til produktresuméet for pulverformuleringen.

Dosisjustering

Perifer neuropati: Hvis der opstår symptomer på perifer neuropati (sædvanligvis karakteriseret ved vedvarende følelsesløshed, prikken eller smerte i fødder og/eller hænder) (se pkt 4.4), skal patienterne skiftes til andet behandlingsregime, såfremt dette er passende. I de sjældne tilfælde, hvor dette ikke er passende, kan dosisreduktion af stavudin overvejes, medens symptomerne for perifer neuropati monitoreres nøje og tilfredsstillende virologisk suppression opretholdes.

Mulig gavn af dosisreduktion skal i hvert tilfælde vurderes i forhold til de risici, som er forbundet med sådanne tiltag (lavere intracellulære koncentrationer).

Særlige populationer

Ældre: Zerit er ikke specifikt undersøgt hos patienter > 65 år.

Nedsat leverfunktion: initial dosisjustering er ikke nødvendig.

Nedsat nyrefunktion: følgende doser anbefales

Vægt	Zerit-dosis (i henhold til kreatinin-clearance)	
	26-50 ml/min	≤ 25 ml/min (inklusive dialysepatienter*)
< 60 kg	15 mg 2 gange dagligt	15 mg hver 24. time
≥ 60 kg	20 mg 2 gange dagligt	20 mg hver 24. time

* Patienter i hæmodialyse skal tage Zerit efter afslutning af hæmodialysen og herefter på samme tidspunkt på ikke-dialyse dage.

Da udskillelse via urinen også er hovedeliminationsvejen for stavudin hos pædiatriske patienter, kan stavudin clearance derfor ændres hos pædiatriske patienter med nyrefunktionsnedsættelse. Selvom der ikke foreligger sufficente data til at anbefale en specifik dosisjustering af Zerit til denne patientgruppe, skal der overvejes en dosisreduktion og/eller øgning af intervallet mellem doser i forhold til reduktionen for voksne. Der findes ingen dosisanbefalinger for pædiatriske patienter under 3 måneder med nedsat nyrefunktion.

Administration

For at opnå optimal absorption skal Zerit tages på tom mave (dvs. mindst 1 time før et måltid), men hvis dette ikke er muligt, kan det tages sammen med et let måltid. Zerit kan også administreres ved forsigtigt at åbne den hårde kapsel og blande indholdet med føde.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Samtidig administration af didanosin på grund af risiko for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger, især laktatacidose, leverfunktionsabnormaliteter, pankreatitis og perifer neuropati (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Selvom effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har vist sig at nedsætte risikoen væsentligt for seksuel overførsel, kan en residual risiko ikke udelukkes. Der bør træffes foranstaltninger med henblik på at forebygge overførsel i overensstemmelse med nationale retningslinjer.

Stavudinbehandling er forbundet med adskillige, alvorlige bivirkninger, som for eksempel laktatacidose, lipoatrofi og polyneuropati, hvor en potentiel underliggende mekanisme er mitokondriel toksicitet. Betragtning af disse potentielle risici bør der foretages en afvejning af fordele og risici for hver enkelt patient, og et alternativt antiretroviralt præparat bør nøje overvejes (se *Laktatacidose*, *Lipoatrofi* og *Perifer neuropati* nedenfor i pkt. 4.8).

Laktatacidose: der er rapporteret laktatacidose, sædvanligvis i forbindelse med hepatomegali med fedtinfiltration ved brug af stavudin. Tidlige symptomer (symptomatisk hyperlaktatæmi) omfatter lette fordøjelsessymptomer (kvalme, opkastning og abdominalsmerter), uspecificeret utilpashed, appetitløshed, vægttab, respiratoriske symptomer (hurtigt og/eller besværet åndedræt) eller neurologiske symptomer (inklusiv motorisk svækkelse). Laktatacidose har en høj mortalitet og kan være forbundet med pankreatitis, leversvigt, nyresvigt eller motorisk lammelse. Generelt optrådte laktatacidose efter få eller flere måneders behandling. Behandlingen med stavudin bør seponeres i tilfælde af symptomatisk hyperlaktatæmi og metabolisk/laktatacidose, progressiv hepatomegali eller hurtigt stigende aminotransferaseniveauer.

Der bør udvises forsigtighed ved administration af stavudin til enhver patient (specielt overvægtige kvinder) med hepatomegali, hepatitis eller andre kendte risikofaktorer for leversygdom og hepatisk fedtinfiltration (inklusive visse lægemidler og alkohol). Patienter med samtidig hepatitis C infektion, som behandles med α -interferon og ribavirin kan udgøre en speciel risiko. Patienter med øget risiko bør følges nøje (se også pkt. 4.6).

Leversygdom: Der er rapporteret hepatitis eller leversvigt, som i nogle tilfælde var letal. Sikkerhed og effekt af stavudin er ikke fastlagt hos patienter med signifikant underliggende leversygdomme. Patienter med kronisk hepatitis B eller C og som har modtaget antiretroviral behandling har øget risiko for at få alvorlige og potentielt letale leverbivirkninger. I tilfælde af samtidig antiviral behandling for hepatitis B eller C bør de relevante produktinformationer for disse behandlingsregimer gennemgås grundigt.

Patienter med allerede eksisterende leverdysfunktion inklusiv kronisk, aktiv hepatitis har en øget frekvens af leverfunktionsabnormiteter ved antiretroviral kombinationsbehandling og bør kontrolleres efter gældende praksis. Hvis der er tegn på forværret leversygdom hos disse patienter bør det overvejes enten at afbryde eller seponere behandlingen.

I tilfælde af hastigt stigende transaminaseværdier (ALAT/ASAT, > 5 gange øvre normalgrænse), skal seponering af Zerit og alle potentielt levertoksiske lægemidler overvejes.

Lipoatrofi: Det er vist, at stavudin medfører tab af subkutan fedt pga. en toksisk virkning på mitokondrier. Tabet er mest tydeligt i ansigtet samt på lemmer og hænder.

I randomiserede, kontrollerede forsøg med behandlingsnaive patienter udvikledes klinisk lipoatrofi hos en større andel af patienter behandlet med stavudin sammenlignet med patienter behandlet med andre nukleosider (tenofovir eller abacavir). DEXA-(dual energy x-ray absorptiometry)-scanning har påvist generaliseret perifer fedttab hos patienter behandlet med stavudin sammenlignet med øget perifer fedtakkumulation eller ingen ændring hos patienter behandlet med andre NRTier (abacavir, tenofovir eller zidovudin). Hyppigheden og sværhedsgraden af lipoatrofi er kumulativ over tid ved behandling med stavudinholdige regimer. I kliniske forsøg kan skift fra stavudin til andre nukleosider (tenofovir eller abacavir) medført øget perifer fedtakkumulation med moderat til ingen forbedring af klinisk lipoatrofi. I betragtning af de potentielle risici ved at bruge Zerit, herunder lipoatrofi, skal der foretages en afvejning af fordele og risici for hver enkelt patient, og et alternativt antiretroviralt præparat bør nøje overvejes. Patienter, der får Zerit, skal regelmæssigt overvåges for symptomer på lipoatrofi. Ses udvikling af lipoatrofi, bør seponering af Zerit overvejes.

Vægt og metaboliske parametre: Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for HIV. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

Perifer neuropati: Op til 20% af patienter, behandlet med Zerit, vil udvikle perifer neuropati, der som oftest begynder efter nogle måneders behandling. Patienter, der tidligere har haft perifer neuropati, og patienter med andre risikofaktorer (for eksempel alkohol, lægemidler som isoniazid) har en særlig risiko for at udvikle neuropati. Patienter bør overvåges for symptomer (persisterende følelsesløshed, prikken eller smerter i fødder og/eller hænder), og hvis disse forekommer, bør patienten skifte til et alternativt behandlingsregime (se pkt. 4.2 og *Kombinationer som ikke kan anbefales*, nedenfor).

Pankreatitis: Patienter, der tidligere har haft pankreatitis, havde en incidens på ca. 5% ved behandling med Zerit sammenlignet med ca. 2% for patienter uden denne anamnese. Patienter med en høj risiko for pankreatitis eller patienter, der får præparater kendt for at være forbundet med pankreatitis, skal omhyggeligt observeres for symptomer på denne tilstand.

Immunreaktiveringssyndrom: Hos HIV-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og *pneumocystis carinii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreaktivering. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

Osteonekrose: Selvom ætiologien anses for at være multifaktoriel (inklusive anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunsuppression, højere Body Mass Index (BMI)), er der rapporteret om tilfælde af osteonekrose, specielt hos patienter med fremskreden HIV-sygdom, og alle hos patienter i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær, bør rådes til at søge læge.

Lactoseintolerans: Den hårde kapsel indeholder lactose. Patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af arvelig lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption bør ikke anvende dette lægemiddel.

Kombinationer, som ikke kan anbefales: Pankreatitis (letal og ikke-letal) og perifer neuropati (alvorlig i nogle tilfælde) er blevet rapporteret hos HIV-smittede patienter, som har fået stavudin sammen med hydroxycarbamid og didanosin (se pkt. 4.3). Levertoksicitet og leversvigt, som har resulteret i dødsfald, har under post-marketing-overvågning været rapporteret hos HIV-smittede patienter, som har været i behandling med antiretrovirale midler og hydroxycarbamid; de letale levertilfælde blev oftest rapporteret hos patienter i behandling med stavudin, hydroxycarbamid og didanosin. Derfor bør hydroxycarbamid ikke anvendes til behandling af HIV-infektion.

Ældre: Zerit er ikke blevet specifikt testet på patienter over 65 år.

Pædiatrisk population

Spædbørn under 3 måneder: Der foreligger sikkerhedsdata fra kliniske studier for op til 6 ugers behandling hos 179 nyfødte og spædbørn < 3 måneder (se pkt 4.8). Der bør tages særligt hensyn til moderens antiretrovirale historik og resistensprofilen for HIV-stammen.

Mitokondriel dysfunktion efter eksponering in utero: Nukleosid-/nukleotidanaloger kan påvirke mitokondriefunktionen i varierende grad, hvilket er mest udtalt med stavudin, didanosin og zidovudin. Der er rapporteret mitokondriel dysfunktion hos HIV-negative spædbørn, der *in utero* og/eller postnalt er eksponeret for nukleosidanaloger (se også pkt. 4.8); det har hovedsageligt drejet sig om behandling med regimer indeholdende zidovudin. De rapporterede overordnede bivirkninger er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlactatæmi, hypofosfatæmi). Disse hændelser har ofte været forbigående. I sjældne tilfælde er der rapporteret sent opståede neurologiske forstyrrelser (hypertoni, kramper, abnorm adfærd). Om sådanne neurologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente vides ikke på nuværende tidspunkt. Disse fund bør overvejes hos alle børn med svære kliniske symptomer af ukendt ætiologi, især neurologiske symptomer, der har været eksponeret for nukleosid-/nukleotidanaloger *in utero*. Disse fund påvirker ikke aktuelle nationale anbefalinger vedrørende anvendelse af antiretroviral behandling til gravide kvinder for at forebygge vertikal HIV-transmission.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Kombinationen af stavudin og didanosin er kontraindiceret, da begge stoffer udviser en stor risiko for mitokondriel toksicitet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Da stavudin aktivt secerneret af renale tubuli er der mulighed for interaktion med andre lægemidler som aktivt secerneret, f.eks. med trimethoprim. Der er dog ikke set nogen klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner med lamivudin.

Zidovudin og stavudin fosforyleres ved det cellulære enzym (thymidin kinase), som fortrinsvis fosforylerer zidovudin og dermed øger fosforyleringen af stavudin til dets aktive trifosfat form. Zidovudin kan derfor ikke anbefales til brug i kombination med stavudin.

In vitro studier indikerer, at aktivering af stavudin hæmmes af doxorubicin og ribavirin men ikke af andre lægemidler til behandling af HIV-infektion, som fosforyleres på lignende måde, (f.eks. didanosin, zalcitabin, ganciclovir og foscarnet); der bør derfor udvises forsigtighed ved samtidig administration af stavudin og doxorubicin eller ribavirin. Stavudins påvirkning af nukleosidanalogs fosforyleringskinetik, bortset fra zidovudin, er ikke undersøgt. Der er ikke observeret klinisk signifikante interaktioner med stavudin eller stavudin og didanosin.

Stavudin hæmmer ikke de væsentligste CYP-isoformer CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4; det er derfor ikke sandsynligt, at klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner vil optræde med lægemidler, der metaboliseres via disse metaboliseringsveje.

Da stavudin ikke er proteinbundet, kan det ikke forventes at indvise på farmakokinetikken hos proteinbundne lægemidler.

Der er ikke foretaget nogen formelle interaktionsstudier med andre lægemidler.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier har kun været udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Zerit skal ikke anvendes under graviditeten undtagen det er klart nødvendigt.

Klinisk erfaring hos gravide kvinder er begrænset, men medfødte anomalier og aborter er blevet rapporteret.

I studie A1455-994, udført i Sydafrika, blev 362 par af moder-spædbarn inkluderet i et studie af forebyggelse af moder-til-barn overførsel. Behandlingsnaive, gravide kvinder blev indrullet i studiet i graviditetsuge 34-36 og fik antiretroviral behandling frem til fødslen. Antiretroviral profylakse med samme medicinering, der blev givet til moderen, blev givet til det nyfødte spædbarn indenfor 36 timer efter fødslen og fortsatte i 6 uger. I de dele, der omfattede stavudin, blev de nyfødte behandlet i 6 uger med 1 mg/kg stavudin BID. Opfølgningstiden var op til 24 ugers alderen.

Parrene af moder-spædbarn blev randomiseret til at få enten stavudin (N = 91), didanosin (N = 94), stavudin + didanosin (N = 88) eller zidovudin (N = 89).

95% konfidensintervaller for moder-til-barn overførselsrater var 5,4 – 19,3% (stavudin), 5,2 – 18,7% (didanosin); 1,3 – 11,2% (stavudin + didanosin); og 1,9 – 12,6% for zidovudin.

Præliminære sikkerhedsdata fra dette studie (se også pkt. 4.8) viste en øget spædbørnsdødelighed i stavudin + didanosin (10%) behandlingsgruppen sammenlignet med stavudin (2%), didanosin (3%) eller zidovudin (6%) grupperne, med en højere incidens af dødfødte i stavudin + didanosin-gruppen. Der blev ikke indsamlet data om mælkesyre i serum i dette studie.

Laktatacidose, i nogle tilfælde letal, er imidlertid blevet rapporteret hos gravide kvinder, der er behandlet med kombination af didanosin og stavudin samtidig med eller uden anden antiretroviral behandling (se pkt. 4.3 og 4.4). Embryoføtal toksicitet er kun set ved høje eksponeringsniveauer hos dyr. Prækliniske studier viste overførsel via placenta af stavudin (se pkt 5.3) Indtil der foreligger yderligere data, må Zerit kun anvendes under graviditeten efter nøje overvejelser. Der er utilstrækkelig information til at anbefale Zerit til forebyggelse af mor-til-barn-overførsel af HIV.

Amning

Det anbefales, at kvinder med HIV-infektion ikke ammer under nogen omstændigheder for at undgå overførsel af HIV.

De tilgængelige data på udskillelse af stavudin i human modermælk er ikke tilstrækkelige til at vurdere risikoen for spædbarnet. Studier med diegivende rotter har vist, at stavudin udskilles i modermælk. Mødre bør derfor instrueres i at stoppe amningen før behandling med Zerit.

Fertilitet

Der blev ikke fundet beviser på nedsat fertilitet hos rotter ved høje eksponeringsniveauer på (op til 216 gange den anbefalede kliniske dosis).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier om virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Stavudin kan medføre svimmelhed og/eller døsighed. Patienter bør informeres om, at de skal undgå potentielle farlige gøremål såsom kørsel eller maskinbetjening, hvis de oplever disse symptomer.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Stavudinbehandling er forbundet med adskillige alvorlige bivirkninger, som for eksempel laktatacidose, lipoatrofi og polyneuropati, hvor en potentiel underliggende mekanisme er mitokondriel toksicitet. På grund af disse potentielle risici, bør der foretages en afvejning af fordele og risici for hver enkelt patient, og et alternativt antiretroviralt præparat bør nøje overvejes (se pkt. 4.4 og nedenfor).

Der er rapporteret om tilfælde af laktatacidose, nogle gange letal, sædvanligvis forbundet med svær hepatomegali og hepatisk encephalose hos < 1% af patienterne, behandlet med stavudin i kombination med andre antiretrovirale lægemidler (se pkt. 4.4) .

Motorisk svækkelse er i sjældne tilfælde blevet rapporteret hos patienter, der får antiretroviral kombinationsbehandling inkluderende Zerit. De fleste episoder optrådte i forbindelse med symptomatisk hyperlaktatæmi eller laktatacidosesyndrom (se pkt. 4.4). Udvikling af motorisk svækkelse kan ligne den kliniske tilstand ved Guillain-Barrés syndrom (inklusive respirationssvigt). Symptomerne kan fortsætte eller forværres efter seponering af behandlingen.

Der er rapporteret hepatitis eller leversvigt, som i nogle tilfælde var letal, ved brug af stavudin (se pkt 4.4).

Der er rapporteret om lipoatrofi hos patienter, behandlet med stavudin i kombination med andre antiretrovirale lægemidler (se pkt. 4.4).

Perifer neuropati er blevet observeret i kombinationsstudier med Zerit og lamivudin plus efavirenz. Hyppigheden af perifere neurologiske symptomer var 19% (6% af moderat til svær grad) med en seponeringsrate pga. neuropati på 2 %. Patienterne oplevede sædvanligvis ophør af symptomerne efter dosisreduktion eller seponering.

Pankreatitis, til tider letal, er rapporteret hos op til 2-3% hos patienter i kliniske studier med monoterapi (se pkt 4.4). Pankreatitis blev rapporteret hos < 1% af patienterne i studier med kombinationsbehandling med Zerit.

Skematisk oversigt over bivirkninger

Nedenfor er anført moderat alvorlige eller meget alvorlige bivirkninger, der som minimum muligvis er relateret til behandlingsregimet (baseret på investigators vurdering), og som er rapporteret hos 467 patienter behandlet med Zerit i kombination med lamivudin og efavirenz i to randomiserede, kliniske forsøg og et opfølgende langtidsstudie (opfølgning: i gennemsnit 56 uger strækkende sig op til 119 uger). Der er også anført bivirkninger, som er observeret post-marketing i forbindelse med antiretroviral behandling med stavudin.

Hyppigheden af bivirkninger anført nedenfor defineres i henhold til følgende konventioner: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Blod og lymfesystem:	Sjælden: anæmi* Meget sjælden: neutropeni*, trombocytopeni*
Det endokrine system:	Ikke almindelig: gynækomasti
Metabolisme og ernæring:	Almindelig: lipoatrofi**, asymptomatisk hyperlaktatæmi Ikke almindelig: laktacidose (i nogle tilfælde med motorisk svækkelse), anoreksi Sjælden: hyperglykæmi* Meget sjælden: diabetes mellitus*
Psykiske forstyrrelser:	Almindelig: depression Ikke almindelig: angst, emotionel labilitet
Nervesystemet:	Almindelig: perifere neurologiske symptomer inklusive perifer neuropati, paræstesier og perifer neuritis, svimmelhed, abnorme tanker, hovedpine, søvnløshed, abnorme tanker, døsighed Meget sjælden: motorisk svækkelse* (hyppigst rapporteret i forbindelse med symptomatisk hyperlaktatæmi eller laktacidosesyndrom)
Mave-tarm-kanalen:	Almindelig: diarré, abdominalsmerter, kvalme, dyspepsi Ikke almindelig: pankreatitis, opkastning
Lever og galdeveje:	Ikke almindelig: hepatitis eller gulsot Sjælden: hepatisk steatose* Meget sjælden: leversvigt*
Hud og subkutane væv:	Almindelig: udslæt, pruritus Ikke almindelig: urticaria
Knogler, led, muskler og bindevæv:	Ikke almindelig: artralgi, myalgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:	Almindelig: træthed Ikke almindelig: asteni

* Bivirkninger observeret post-marketing i forbindelse med antiretroviral behandling med stavudin

** Se afsnit **Beskrivelse af udvalgte bivirkninger** for flere detaljer.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Immunreaktiveringssyndrom: Hos HIV-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også set; tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

Lipoatrofi: Det er vist, at stavudin medfører tab af subkutan fedt. Tabet er mest tydeligt i ansigtet samt på lemmer og på balder. Incidensen og sværhedsgraden af lipoatrofi er relateret til kumulativ eksponering og er ofte irreversibel efter ophør af stavudinbehandling. Patienter, der behandles med Zerit, skal jævnligt undersøges og udspørges for tegn på lipoatrofi. Hvis der ses udvikling af lipoatrofi, bør behandlingen med Zerit ikke fortsættes (se pkt. 4.4).

Metaboliske parametre: Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Osteonekrose: Særligt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer af hensluden HIV-sygdom eller langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART) er der rapporteret om tilfælde af osteonekrose. Hyppigheden heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

Abnorme laboratorieværdier: Abnorme laboratorieværdier rapporteret i disse to studier og et igangværende opfølgingsstudie omfattede stigninger af ALAT ($\geq 5 \times$ øvre normalgrænse) hos 3%, af ASAT ($> 5 \times$ øvre normalgrænse) hos 3%, af lipase ($\geq 2 \times$ øvre normalgrænse) hos 3% af patienterne i Zerit-gruppen. Neutropeni (< 750 celler/ mm^3) blev rapporteret hos 5%, trombocytopeni (blodplader $< 50.000/\text{mm}^3$) hos 2% og lav hæmoglobin ($< 8 \text{ g/dl}$) hos $< 1\%$ af patienter, der blev behandlet med Zerit.

Makrocytose blev ikke evalueret i disse studier, men blev fundet værende forbundet med Zerit i en tidligere afprøvning (MCV $> 112 \text{ fl}$ forekom hos 30% af patienterne behandlet med Zerit).

Pædiatrisk population

Unge, børn og spædbørn: Bivirkninger og svært abnorme laboratorieværdier rapporteret til at forekomme hos pædiatriske patienter fra fødslen og i løbet af ungdommen, som fik stavudin i kliniske studier, var generelt overensstemmende i type og frekvens som set hos voksne. Klinisk signifikant perifer neuropati forekommer dog ikke så ofte. Disse studier omfatter ACTG 240, hvor 105 pædiatriske patienter i alderen 3 måneder til 6 år fik Zerit 2 mg/kg/dag for en median periode på 6,4 måneder; et kontrolleret klinisk forsøg, hvor 185 nyfødte fik Zerit 2 mg/kg/dag enten som enkeltstof eller i kombination med didanosin i de første 6 uger efter fødslen samt et klinisk forsøg, hvor 8 nyfødte fik Zerit 2 mg/kg/dag i kombination med didanosin og nelfinavir i de første 4 uger efter fødslen.

I studie A1455-094 (se også pkt. 4.6) var opfølgningsperioden for sikkerhed begrænset til kun 6 måneder, hvilket kan være utilstrækkeligt til at fange langtidsdata for neurologiske bivirkninger og mitokondriel toksicitet. Relevante grad 3-4 laboratorieabnormaliteter i de 91 stavudinbehandlede spædbørn var lave neutrofile hos 7%, lav hæmoglobin hos 1%, en øgning i ALT hos 1% og ingen lipaseabnormalitet. Der blev ikke indsamlet data om mælkesyre i serum. Der blev ikke set nogen væsentlig forskelle i frekvensen af bivirkningsreaktioner mellem behandlingsgrupperne. Der var imidlertid en øget spædbørnsdødelighed i stavudin + didanosin (10%) behandlingsgruppen sammenlignet med stavudin (2%), didanosin (3%) eller zidovudin (6%) grupperne, med en højere incidens af dødfødte i stavudin + didanosin-gruppen.

Mitokondriel dysfunktion: Gennemgang af postmarketing-sikkerhedsdatabasen viser, at bivirkninger, der antyder mitokondriel dysfunktion, er blevet rapporteret i populationen af nyfødte og spædbørn, der er blevet udsatte for en eller flere nukleosidanaloger (se også pkt. 4.4). HIV-status for de nyfødte og

spædbørn ≤ 3 måneder var negativ, for ældre spædbørn havde den en tendens til at være positiv. Bivirkningsprofilen for nyfødte og spædbørn ≤ 3 måneder viste stigninger i mælkesyreniveau, neutropeni, anæmi, trombocytopeni samt forhøjede lever-aminotransferaser og lipider, inklusive hypertriglyceridæmi. Antallet af rapporter hos ældre spædbørn var for lille til at identificere et mønster.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Erfaring hos voksne behandlet med op til 12 gange den anbefalede daglige dosis medførte ingen alvorlig toksicitet. Komplikationer ved kronisk overdosering kan omfatte perifer neuropati og hepatisk dysfunktion. Stavudins gennemsnitlige clearance ved hæmodialyse er 120 ml/min. Betydningen af dette for den totale elimination ved overdosering er ukendt. Det er uvist, om stavudin bliver fjernet ved peritoneal dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, nucleosid og nucleotid revers transkriptase-hæmmere, ATC-kode: J05AF04.

Virkningsmekanisme

Stavudin, en thymidinanalog, bliver fosforyleret af cellulære kinaser til stavudintrifosfat, som hæmmer HIV revers transkriptase ved at konkurrere med det naturlige substrat thymidintrifosfat. Det hæmmer også viral DNA-syntese ved at forårsage DNA-kædeafslutning på grund af mangel på 3'-hydroxylgruppen, som er nødvendig for DNA-forlængelse. Cellulær DNA-polymerase γ er også følsom over for hæmning på grund af stavudintrifosfat, mens cellulær polymerase α og β hænges ved koncentrationer på henholdsvis 4.000 gange og 40 gange større end de koncentrationer, der kræves til hæmning af HIV revers transkriptase.

Resistens

Stavudinbehandling kan udvælge og/eller opretholde thymidinanaloge mutationer (TAM'er) forbundet med zidovudinresistens. Faldet i følsomhed *in vitro* er lille og kræver to eller flere TAM'er (normalt M41L og T215Y), før stavudinfølsomheden falder ($> 1,5$ fold).

Disse TAM'er er set med samme frekvens for stavudin og zidovudin ved virologisk behandling. Den kliniske relevans af disse fund antyder, at stavudin generelt bør undgås ved tilstedeværelse af TAM'er, særligt M41L og T215Y.

Aktiviteten af stavudin påvirkes også af multiresistensassocierede mutationer såsom Q151M. Ydermere er der blevet rapporteret om K65R hos patienter, der fik stavudin/didanosin eller stavudin/lamivudin, men ikke hos patienter, der fik stavudinmonoterapi. V75T selekteres *in vitro* af stavudin og reducerer følsomhed over for stavudin med 2-fold. Dette forekommer hos ca. 1% af patienterne, som får stavudin.

Klinisk virkning og sikkerhed

Zerit er undersøgt i kombination med andre antiretrovirale stoffer, f.eks. didanosin, lamivudin, ritonavir, indinavir, saquinavir, efavirenz og nelfinavir.

Hos antiretroviralt naive patienter

Studie AI455-099 var et 48-ugers, randomiseret, dobbeltblindt studie med Zerit (40 mg, 2 gange daglig) i kombination med lamivudin (150 mg, 2 gange daglig) plus efavirenz (600 mg, 1 gang daglig) til 391 ikke tidligere behandlede patienter med et gennemsnitligt CD4-tal på 272 celler/mm³ (61 til 1215 celler/mm³) og et gennemsnitligt plasma HIV-1 RNA på 4,80 log₁₀ kopier/ml (2,6 til 5,9 log₁₀ kopier/ml) ved baseline. Patienterne var primært mænd (70%), af anden etnisk afstamning end europæisk (58%) og med en gennemsnitsalder på 33 år (18 til 68 år).

Studie AI455-096 var et 48-ugers, randomiseret, dobbeltblindt studie med Zerit (40 mg, 2 gange daglig) i kombination med lamivudin (150 mg, 2 gange daglig) plus efavirenz (600 mg, 1 gang daglig) til 76 ikke tidligere behandlede patienter med et gennemsnitligt CD4-tal på 261 celler/mm³ (63-962 celler/mm³) og et gennemsnitligt plasma HIV-1 RNA på 4,63 log₁₀ kopier/ml (3,0 til 5,9 log₁₀ kopier/ml) ved baseline. Patienterne var primært mænd (76%) af europæisk afstamning (66%) med en gennemsnitsalder på 34 år (22 til 67 år).

Resultaterne af AI455-099 og AI455-096 fremgår af tabel 1. Begge studier var designet til at sammenligne to formuleringer af Zerit, hvoraf den ene var den markedsførte formulering doseret som den nuværende godkendte produktmærkning. Kun data fra den markedsførte formulering er vist.

Tabel 1: Effekresultater i uge 48 (Studie AI455-099 og AI455-096)

	AI455-099	AI455-096
	Zerit + lamivudin + efavirenz n=391	Zerit + lamivudin + efavirenz n=76
HIV-RNA < 400 kopier/ml, behandlingsrespons, %		
Alle patienter	73	66
HIV-RNA < 50 kopier/ml, behandlingsrespons, %		
Alle patienter	55	38
HIV-RNA Gennemsnitsændring fra baseline, log₁₀ kopier/ml		
Alle patienter	-2,83 (n=321 ^a)	-2,64 (n=58)
CD4 Gennemsnitsændring fra baseline, celler/mm³		
Alle patienter	182 (n=314)	195 (n=55)

^a Antal af evaluerbare patienter.

Pædiatrisk population

Brugen af stavudin hos unge børn og spædbørn understøttes af farmakokinetiske data og sikkerhedsdata hos pædiatriske patienter (se også pkt. 4.8 og 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Den absolutte biotilgængelighed er 86±18%. Efter multiple orale administrationer med doser på 0,5-0,7 mg/kg blev en C_{max} værdi på 810±175 ng/ml opnået. C_{max} og AUC øgedes proportionalt med dosis i dosisintervallet 0,0625-0,75 mg/kg intravenøst og 0,033-4,0 mg/kg peroralt. Hos otte patienter, der fik 40 mg to gange dagligt fastende, var steady-state AUC_{0-12t} 1284±227 ng·t/ml (18%) (mean ± SD) [%CV], C_{max} var 536±146 ng/ml (27%) og C_{min} var 9±8 ng/ml (89%). Et studie med asymptomatiske patienter viste, at den systemiske påvirkning er den samme, når stavudin administreres med et fedtrigt måltid sammenlignet med fastende administration, idet C_{max} er lavere og T_{max} forlænges. Den kliniske signifikans af dette er ukendt.

Fordeling

Det tilsyneladende distributionsvolumen ved *steady state* er 46±21 l. Det var ikke muligt at måle cerebrospinalvæske (CSF) niveauer af stavudin før efter mindst 2 timer efter oral administration. Fire timer efter administration var CSF/plasma forholdet 0,39±0,06. Ingen signifikant akkumulation af

stavudin observeredes efter gentagen administration hver 6., 8., eller 12. time. Binding af stavudin til serum proteiner var ubetydelig i et koncentrationsinterval på 0,01 til 11,4 µg/ml. Stavudin distribueres ligeligt mellem røde blodlegemer og plasma.

Biotransformation

Uomdannet stavudin var den lægemiddelrelaterede hovedkomponent i total plasma- radioaktivitet cirkulerende efter en oral dosis på 80 mg af ¹⁴C-stavudin hos raske personer. AUC(*inf*) for stavudin var 61% af AUC(*inf*) af den totale cirkulerende radioaktivitet. Metabolitter inkluderer oxideret stavudin, glukuronidkonjugater af stavudin og dens oxiderede metabolit og et *N*-acetylcysteinkonjugat af ribosen efter glykosidkløvnings, hvilket antyder, at thymin også er en metabolit af stavudin.

Elimination

Efter en oral 80-mg dosis af ¹⁴C-stavudin til raske personer genfandtes omtrent 95% og 3% af den totale radioaktivitet i henholdsvis urin og fæces. Omkring 70% af den oralt administrerede stavudindosis blev udskilt som uomdannet lægemiddel i urinen. Den gennemsnitlige renale clearance af det oprindelige stof er omkring 272 ml/min, der udgør 67% af den tilsyneladende orale clearance, hvilket indikerer aktiv tubulær sekretion ud over glomerulær filtrering.

Hos HIV-inficerede patienter er den totale clearance af stavudin 594±164 ml/min, og den renale clearance er 237±98 ml/min. Den totale clearance af stavudin er tilsyneladende højere hos HIV-inficerede patienter, mens den renale clearance hos raske individer og HIV-inficerede patienter er ens. Mekanismen og den kliniske signifikans af denne forskel kendes ikke. Efter intravenøs administration udskilles 42% (13%-87%) af dosis uomdannet i urinen. De tilsvarende værdier efter oral enkelt og multipel dosisadministration er henholdsvis 35% (8%-72%) og 40% (12%-82%). Den gennemsnitlige terminale eliminationshalveringstid af stavudin er 1,3 til 2,3 timer efter en enkelt eller multiple doser og er uafhængig af dosis. *In vitro* har stavudintriplospat en intracellulær halveringstid på 3,5 timer i CEM T-celler (en human T-lymfoblastoid cellelinie) og mononukleære celler fra perifert blod, hvilket underbygger en dosering 2 gange dagligt. Stavudins farmakokinetik var uafhængig af forholdet mellem AUC_(ss) ved *steady state* og AUC₍₀₋₁₎ efter første dosis var ca. 1. Intra- og interindividuelle variationer i stavudins farmakokinetiske egenskaber er små, ca. 15% og 25% efter oral administration.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion: Stavudin-clearance falder proportionalt med kreatinin-clearance. Det anbefales derfor, at Zeritdosis justeres hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt 4.2).

Nedsat leverfunktion: Stavudins farmakokinetik hos patienter med nedsat leverfunktion var den samme som hos patienter med normal leverfunktion.

Pædiatrisk population

Unge, børn og spædbørn: Total eksposition for stavudin var sammenlignelig for unge, børn og spædbørn ≥ 14 dage, der blev behandlet med 2 mg/kg/dag dosis, og voksne, der blev behandlet med 1 mg/kg/dag. Den åbenbare orale clearance var ca. 14 ml/min./kg for patienter i alderen 5 uger til 11 år, 12 ml/min./kg for spædbørn i alderen 14-28 dage og 5 ml/min./kg for spædbørn på fødselstidspunktet. To til tre timer efter administration lå CSF/plasma ratio af stavudin på mellem 16 – 125% (middel på 59% ± 35%).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Dyredata viste embryo-føtal toksicitet ved meget høje eksponeringsniveauer. Et *ex vivo* studie, der anvendte en human placenta model ved fødslen viste, at stavudin når den føtale cirkulation ved simpel diffusion. Et studie med rotter viste også placentaoverførsel af stavudin, med den føtale vævskoncentration på cirka 50% af den materielle plasmakoncentration.

Stavudin var genotoksisk i *in vitro* test af humane lymfocytter med trifosforylerings aktivitet (i hvilke, der ikke etableredes et *ikke-effekt* niveau). Stavudin var også genotoksisk i musefibroblaster og i en *in vivo* test for kromosomale afvigelser. Lignende effekter er observeret med andre nukleosidanaloger. Stavudin var karcinogent hos mus (levertumorer) og rotter (levertumorer, cholangiocellulær, hepatocellulær, blandet hepatocholangiocellulær og/eller vaskulær; og urinblærekarcinomer) ved meget høje ekspositions niveauer. Der bemærkedes ingen karcinogenecitet ved doser på 400 mg/kg/dag hos mus og 600 mg/kg/dag hos rotter, svarende til ekspositioner på henholdsvis ~ 39 og 168 gange den forventede humane eksposition, hvilket antyder et ikke-signifikant karcinogent potentiale af stavudin ved klinisk anvendelse.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Lactose

Magnesiumstearat

Mikrokrystallinsk cellulose

Natriumstivelsesglycolat

Kapselskal

Gelatine

Jernoxid farvestof (E172)

Kolloid silica

Natriumlaurylsulfat

Titandioxid (E171)

Sort prægeblæk, der indeholder

Shellac

Propylenglycol

Renset vand

Kaliumhydroxid

Jernoxid (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringsbetingelser

2 år.

6.4 Sammenlignende opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 25°C (Aclar/Aluminium blisterpakninger).

Ikke opbevares ved temperatur over 30°C. (HDPE-beholdere).

Opbevares i originalemballagen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

HDPE-beholder med børnesikret skrueåbning (60 hårde kapsler/beholder)

Aclar/aluminium blisterpakning med 14 hårde kapsler/kort og 4 kort (56 hårde kapsler) pr. pakke.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/009/001-008

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 8. maj 1996
Dato for seneste fornyelse: 20. april 2011

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zerit 200 mg pulver til oral opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En flaske indeholder 200 mg af stavudin.
Den tilberedte opløsning indeholder 1 mg stavudin per ml.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

En flaske indeholder 31,5 mg propylhydroxybenzoat (E216)

En flaske indeholder 315 mg methylhydroxybenzoat (E218)

En flaske indeholder 10,15 g saccharose

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til oral opløsning.

Grålig hvidt til lyserødt grynet pulver

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Zerit er i kombination med andre antiretrovirale lægemidler indiceret til behandling af HIV-inficerede voksne patienter og kun til pædiatriske patienter (fra fødsel), når andre antiretrovirale lægemidler ikke kan anvendes. Behandlingsvarigheden med Zerit skal begrænses til kortest muligt (se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal iværksættes af en læge, der har erfaring med behandling af HIV-infektion (se også pkt. 4.4).

For patienter, der påbegynder behandling med Zerit, skal varigheden begrænses til kortest muligt efterfulgt af skift til anden mere passende behandling, så snart muligt. Patienter, der fortsætter behandling med Zerit, skal undersøges ofte og skifte til anden mere passende behandling, så snart muligt (se pkt. 4.4).

Dosering

Voksne: anbefalet oral dosis

Patientens vægt	Zerit-dosis
< 60 kg	30 mg 2 gange dagligt. (hver 12. time)
≥ 60 kg	40 mg 2 gange dagligt (hver 12. time)

Pædiatrisk population

Unge, børn og spædbørn: anbefalet oral dosis

Patientens alder og/eller vægt	Zerit-dosis
--------------------------------	-------------

Fra fødsel* til 13 dage gammel	0,5 mg/kg 2 gange dagligt (hver 12. time)
Mindst 14 dage gammel og < 30 kg	1 mg/kg 2 gange dagligt (hver 12. time)
≥ 30 kg	Voksendosis

*Den nedsatte dosering til nyfødte fra 0 til 13 dage er baseret på gennemsnitlige studiedata og svarer måske ikke til individuel variation i modning af nyrerne. Der foreligger ikke anbefalinger af dosis til nyfødte med en svangerskabsalder < 37 uger.

Zerit pulver til oral opløsning skal anvendes til spædbørn under 3 måneder. Voksne patienter, som har problemer med at sluge kapslerne, kan spørge deres læge om muligheden for at skifte til pulverformuleringen af dette lægemiddel.

Instruktioner for tilberedelse, se pkt 6.6.

Dosisjusteringer

Perifer neuropati: Hvis der opstår symptomer på perifer neuropati (sædvanligvis karakteriseret ved vedvarende følelsesløshed, prikken eller smerte i fødder og/eller hænder) (se pkt 4.4), skal patienterne skiftes til andet behandlingsregime, såfremt dette er passende. I de sjældne tilfælde, hvor dette ikke er passende, kan dosisreduktion af stavudin overvejes, medens symptomerne for perifer neuropati monitoreres nøje og tilfredsstillende virologisk suppression opretholdes.

Mulig gavn af dosisreduktion skal i hvert tilfælde vurderes i forhold til de risici, som er forbundet med sådanne tiltag (lavere intracellulære koncentrationer).

Særlige populationer

Ældre: Zerit er ikke specifikt undersøgt hos patienter > 65 år.

Nedsat leverfunktion: Initial dosisjustering er ikke nødvendig.

Nedsat nyrefunktion: Følgende doser anbefales

Vægt	Zerit dosis i forhold til kreatinin-clearance)	
	26-50 ml/min	≤ 25 ml/min (inklusive dialysepatienter*)
< 60 kg	15 mg 2 gange dagligt	15 mg hver 24. time
≥ 60 kg	20 mg 2 gange dagligt	20 mg hver 24. time

* Patienter i hæmodialyse skal tage Zerit efter afslutning af hæmodialysen og herefter på samme tidspunkt på ikke-dialyse dage.

Da udskillelse via urinen også er hovedeliminationsvejen for stavudin hos pædiatriske patienter, kan stavudin clearance derfor ændres hos pædiatriske patienter med nyrefunktionsnedsættelse. Selvom der ikke foreligger sufficente data til at anbefale en specifik dosisjustering af Zerit til denne patientgruppe, skal der overvejes en dosisreduktion og/eller øgning af intervallet mellem doser i forhold til reduktionen for voksne. Der findes ingen dosisanbefalinger for pædiatriske patienter under 3 måneder med nedsat nyrefunktion.

Administration

For at opnå optimal absorption skal Zerit tages på tom mave (dvs. mindst 1 time før et måltid), men hvis dette ikke er muligt, kan det tages sammen med et let måltid.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Samtidig administration af didanosin på grund af risiko for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger, især laktatacidose, leverfunktionsabnormiteter, pankreatitis og perifer neuropati (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Selvom effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har vist sig at nedsætte risikoen væsentligt for seksuel overførsel, kan en residual risiko ikke udelukkes. Der bør træffes foranstaltninger med henblik på at forebygge overførsel i overensstemmelse med nationale retningslinjer.

Stavudinbehandling er forbundet med adskillige, alvorlige bivirkninger, som for eksempel laktatacidose, lipoatrofi og polyneuropati, hvor en potentiel underliggende mekanisme er mitokondriel toksicitet. I betragtning af disse potentielle risici bør der foretages en afvejning af fordele og risici for hver enkelt patient, og et alternativt antiretroviralt præparat bør nøje overvejes (se *Laktatacidose*, *Lipoatrofi* og *Perifer neuropati* nedenfor i pkt. 4.8).

Laktatacidose: der er rapporteret laktatacidose, sædvanligvis i forbindelse med hepatomegali med fedtinfiltation ved brug af stavudin. Tidlige symptomer (symptomatisk hyperlaktatæmi) omfatter lette fordøjelsessymptomer (kvalme, opkastning og abdominalsmerter), uspecifikt udmattelse, appetitløshed, vægttab, respiratoriske symptomer (hurtigt og/eller besværet åndedræt) eller neurologiske symptomer (inklusiv motorisk svækkelse). Laktatacidose har en høj mortalitet og kan være forbundet med pankreatitis, leversvigt, nyresvigt eller motorisk lammelse. Generelt optrådte laktatacidose efter få eller flere måneders behandling. Behandlingen med stavudin bør seponeres i tilfælde af symptomatisk hyperlaktatæmi og metabolisk/laktatacidose, progressiv hepatomegali eller hurtigt stigende aminotransferaseniveauer. Der bør udvises forsigtighed ved administration af stavudin til enhver patient (specielt overvægtige kvinder) med hepatomegali, hepatitis eller andre kendte risikofaktorer for leversygdom og hepatisk fedtinfiltation (inklusive visse lægemidler og alkohol). Patienter med samtidig hepatitis C infektion, som behandles med α -interferon og ribavirin kan udgøre en speciel risiko. Patienter med øget risiko bør følges nøje (se også pkt. 4.6).

Leversygdom: Der er rapporteret hepatitis eller leversvigt, som i nogle tilfælde var letal. Sikkerhed og effekt af stavudin er ikke fastlagt hos patienter med signifikant underliggende leversygdomme. Patienter med kronisk hepatitis B eller C, som har modtaget antiretroviral behandling, har øget risiko for at få alvorlige og potentielt letale leverbivirkninger. I tilfælde af samtidig antiviral behandling for hepatitis B eller C bør de relevante produktinformationer for disse behandlingsregimer gennemgås grundigt.

Patienter med allerede eksisterende leverdysfunktion inklusiv kronisk, aktiv hepatitis har en øget frekvens af leverfunktionsabnormiteter ved antiretroviral kombinationsbehandling og bør kontrolleres efter gældende praksis. Hvis der er tegn på forværret leversygdom hos disse patienter, bør det overvejes enten at afbryde eller seponere behandlingen.

I tilfælde af hastigt stigende transaminaseværdier (ALAT/ASAT, > 5 gange øvre normalgrænse) skal stopning af Zerit og alle potentielt levertoksiske lægemidler overvejes.

Lipoatrofi: Det er vist, at stavudin medfører tab af subkutan fedt pga. en toksisk virkning på mitokondrier. Tabet er mest tydeligt i ansigtet samt på lemmer og balder.

I randomiserede, kontrollerede forsøg med behandlingsnaive patienter udvikledes klinisk lipoatrofi hos en større andel af patienter behandlet med stavudin sammenlignet med patienter behandlet med andre nukleosider (tenofovir eller abacavir). DEXA-(dual energy x-ray absorptiometry)-scanning har påvist generaliseret perifert fedttab hos patienter behandlet med stavudin sammenlignet med øget perifer fedtakkumulation eller ingen ændring hos patienter behandlet med andre NRTI'er (abacavir, tenofovir eller zidovudin). Hyppigheden og sværhedsgraden af lipoatrofi er kumulativ over tid ved behandling med stavudinholdige regimer. I kliniske forsøg har skift fra stavudin til andre nukleosider (tenofovir

eller abacavir) medført øget perifer fedtakkumulation med moderat til ingen forbedring af klinisk lipoatrofi. I betragtning af de potentielle risici ved at bruge Zerit, herunder lipoatrofi, skal der foretages en afvejning af fordele og risici for hver enkelt patient, og et alternativt antiretroviralt præparat bør nøje overvejes. Patienter, der får Zerit, skal regelmæssigt overvåges monitoreres for symptomer på lipoatrofi. Ses udvikling af lipoatrofi, bør seponering af Zerit overvejes.

Vægt og metaboliske parametre: Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for HIV. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

Perifer neuropati: Op til 20% af patienter, behandlet med Zerit, vil udvikle perifer neuropati, der som oftest begynder efter nogle måneders behandling. Patienter, der tidligere har haft perifer neuropati, og patienter med andre risikofaktorer (for eksempel alkohol, lægemidler som isoniazid) har en særlig risiko for at udvikle neuropati. Patienter bør overvåges for symptomer (persisterende følseløshed, prikken eller smerter i fødder og/handler), og hvis disse forekommer, bør patienten skifte til et alternativt behandlingsregime (se pkt. 4.2 og *Kombinationer som ikke kan anbefales*, nedenfor).

Pankreatitis: Patienter, der tidligere har haft pankreatitis, havde en incidens på ca. 5% ved behandling med Zerit sammenlignet med ca. 2% for patienter uden denne anamnese. Patienter med en høj risiko for pankreatitis eller patienter, der får præparater kendt for at være forbundet med pankreatitis, skal omhyggeligt observeres for symptomer på denne tilstand.

Immunreaktiveringssyndrom: Hos HIV-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og *pneumocystis carinii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreakivering. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

Osteonekrose: Selvom ætiologien anses for at være multifaktoriel (inklusive anvendelse af kortikosteroider, alkoholbrug, svær immunsuppression, højere Body Mass Index (BMI)), er der rapporteret om tilfælde af osteonekrose, specielt hos patienter med fremskreden HIV-sygdom og/eller hos patienter i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Patienter, der oplever smerte og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær, bør rådes til at søge læge.

Hjælpstoffer: Efter rekonstitution af pulver til oral opløsning indeholder 1 ml færdigblandet opløsning 50 mg saccharose. Dette skal tages i betragtning hos patienter med diabetes mellitus. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption eller sucrase-isomaltasemangel. Kan være skadeligt for tænderne.

Lægemidlet indeholder methylparahydroxybenzoat (E218) og propylparahydroxybenzoat (E216), som kan give allergiske reaktioner (kan optræde efter behandlingen).

Kombinationer, som ikke kan anbefales: Pankreatitis (letal og ikke-letal) og perifer neuropati (alvorlig i nogle tilfælde) er blevet rapporteret hos HIV-smittede patienter, som har fået stavudin sammen med hydroxycarbamid og didanosin (se pkt. 4.3). Levertoksicitet og leversvigt, som har resulteret i dødsfald, har under post-marketing-overvågning været rapporteret hos HIV-smittede patienter, som har været i behandling med antiretrovirale midler og hydroxycarbamid; de letale levertilfælde blev oftest rapporteret hos patienter i behandling med stavudin, hydroxycarbamid og didanosin. Derfor bør hydroxycarbamid ikke anvendes til behandling af HIV-infektion.

Ældre: Zerit er ikke blevet specifikt testet på patienter over 65 år.

Pædiatrisk population

Spædbørn under 3 måneder: Der foreligger sikkerhedsdata fra kliniske studier for op til 6 ugers behandling hos 179 nyfødte og spædbørn < 3 måneder (se pkt 4.8).

Der bør tages særligt hensyn til moderens antiretrovirale historik og resistensprofilen for HIV-stammen.

Mitokondriel dysfunktion efter eksponering in utero: Nukleosid-/nukleotidanaloger kan påvirke mitokondriefunktionen i varierende grad, hvilket er mest udtalt med stavudin, didanosin og zidovudin. Der er rapporteret mitokondriel dysfunktion hos HIV-negative spædbørn, der *in utero* og/eller postnalt var eksponeret for nukleosidanaloger (se også pkt. 4.8). det har hovedsageligt drejet sig om behandling med regimer indeholdende zidovudin. De rapporterede overordnede bivirkninger var hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlactatæmi, hyperlipasæmi). Disse hændelser har ofte været forbigående. I sjældne tilfælde er der rapporteret sent opståede neurologiske forstyrrelser (hypertoni, kramper, abnorm adfærd). Om sådanne neurologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente vides ikke på nuværende tidspunkt. Disse fund bør overvejes hos alle børn med svære kliniske symptomer af ukendt ætiologi, især neurologiske symptomer, der har været eksponeret for nukleosid-/nukleotidanaloger *in utero*. Disse fund påvirker ikke aktuelle nationale anbefalinger vedrørende anvendelse af antiretroviral behandling til gravide kvinder for at forebygge vertikal HIV-transmission.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Kombinationen af stavudin og didanosin er kontraindiceret, da begge stoffer udviser en stor risiko for mitokondriel toksicitet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Da stavudin aktivt secerneret af renale tubuli er der mulighed for interaktion med andre lægemidler som aktivt secerneret, f.eks. med trimethoprim. Der er dog ikke set nogen klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner med lamivudin.

Zidovudin og stavudin fosforyleres ved det cellulære enzym (thymidin kinase), som fortrinsvis fosforylerer zidovudin og dermed også fosforyleringen af stavudin til dets aktive trifosfat form. Zidovudin kan derfor ikke anbefales til brug i kombination med stavudin.

In vitro studier indikerer, at aktivering af stavudin hæmmes af doxorubicin og ribavirin men ikke af andre lægemidler til behandling af HIV-infektion, som fosforyleres på lignende måde (f.eks. didanosin, zalcitabin, ganciclovir og foscarnet); der bør derfor udvises forsigtighed ved samtidig administration af stavudin og doxorubicin eller ribavirin. Stavudins påvirkning af nukleosidanalogen fosforyleringskinetik, bortset fra zidovudin, er ikke undersøgt. Der er ikke observeret klinisk signifikante interaktioner med stavudin eller stavudin og didanosin.

Stavudin hæmmer ikke de væsentligste CYP-isoformer CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4; det er derfor ikke sandsynligt at klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner vil optræde med lægemidler, der metaboliseres via disse metaboliseringsveje.

Da stavudin ikke er proteinbundet, kan det ikke forventes at indvirke på farmakokinetikken hos proteinbundne lægemidler.

Der er ikke foretaget nogen formelle interaktionsstudier med andre lægemidler.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier har kun været udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Zerit skal ikke anvendes under graviditeten undtagen det er klart nødvendigt.

Klinisk erfaring hos gravide kvinder er begrænset, men medfødte anomalier og aborter er blevet rapporteret.

I studie AI455-094, udført i Sydafrika, blev 362 par af moder-spædbarn inkluderet i et studie om forebyggelse af moder-til-barn overførsel. Behandlingsnaive, gravide kvinder blev indrullet i studiet i graviditetsuge 34-36 og fik antiretroviral behandling frem til fødslen. Antiretroviral profylakse med samme mediciner, der blev givet til moderen, blev givet til det nyfødte spædbarn inden for 36 timer efter fødslen og fortsatte i 6 uger. I de dele, der omfattede stavudin, blev de nyfødte behandlet i 6 uger med 1 mg/kg stavudin BID. Opfølgningstiden var op til 24 ugers alderen.

Parrene af moder-spædbarn blev randomiseret til at få enten stavudin (N = 91), didanosin (N = 94), stavudin + didanosin (N = 88) eller zidovudin (N = 89).

95% konfidensintervaller for moder-til-barn overførselsrater var 5,4 – 19,3% (stavudin), 7,2 – 18,7% (didanosin); 1,3 – 11,2% (stavudin + didanosin); og 1,9 – 12,6% for zidovudin.

Præliminære sikkerhedsdata fra dette studie (se også pkt. 4.8) viste en øget spædbørnsdødelighed i stavudin + didanosin (10%) behandlingsgruppen sammenlignet med stavudin (2%), didanosin (3%) eller zidovudin (6%) grupperne, med en højere incidens af dødfødsel i stavudin + didanosin-gruppen. Der blev ikke indsamlet data om mælkesyre i serum i dette studie.

Laktatacidose, i nogle tilfælde letal, er imidlertid rapporteret hos gravide kvinder, som er behandlet med kombination af didanosin og stavudin samtidig med eller uden anden antiretroviral behandling (se pkt. 4.3 og 4.4). Embryoføtal toksicitet er kun set ved høje eksponeringsniveauer hos dyr. Prækliniske studier viste overførsel via placenta af stavudin (se pkt. 4.3). Indtil der foreligger yderligere data, må Zerit kun anvendes under graviditet efter nøje overvejelser (se pkt 5.3). Der er utilstrækkelig information til at anbefale Zerit til forebyggelse af moder-til-barn-overførsel af HIV.

Amning

Det anbefales, at kvinder med HIV-infektion ikke ammer under nogen omstændigheder for at undgå overførsel af HIV.

De tilgængelige data på udskillelse af stavudin i human modermælk er ikke tilstrækkelige til at vurdere risikoen for spædbarnet. Studier med diegivende rotter har vist, at stavudin udskilles i modermælk. Mødre bør derfor instrueres i at stoppe amningen før behandling med Zerit.

Fertilitet

Der blev ikke fundet beviser på nedsat fertilitet hos rotter ved høje eksponeringsniveauer på (op til 216 gange den anbefalede kliniske dosis).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier om virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Stavudin kan medføre svimmelhed og/eller døsighed. Patienter bør informeres om at de skal undgå potentielle farlige gøremål såsom kørsel eller maskinbetjening, hvis de oplever disse symptomer.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Stavudinbehandling er forbundet med adskillige, alvorlige bivirkninger, som for eksempel laktatacidose, lipoatrofi og polyneuropati, hvor en potentiel underliggende mekanisme er mitokondriel

toksicitet. På grund af disse potentielle risici bør der foretages en afvejning af fordele og risici for hver enkelt patient og et alternativt antiretroviralt præparat bør nøje overvejes (se pkt. 4.4 og nedenfor).

Der er rapporteret om tilfælde af laktatacidose, nogle gange letal, sædvanligvis forbundet med svær hepatomegali og hepatisk steatose hos < 1% af patienterne, behandlet med stavudin i kombination med andre antiretrovirale lægemidler (se pkt. 4.4)

Motorisk svækkelse er i sjældne tilfælde blevet rapporteret hos patienter, der får antiretroviral kombinationsbehandling inkluderende Zerit. De fleste episoder optrådte i forbindelse med symptomatisk hyperlaktatæmi eller laktatacidosesyndrom (se pkt. 4.4). Udvikling af motorisk svækkelse kan ligne den kliniske tilstand ved Guillain-Barrés syndrom (inklusive respirationssvigt). Symptomerne kan fortsætte eller forværres efter seponering af behandlingen.

Der er rapporteret hepatitis eller leversvigt, som i nogle tilfælde var letal, ved brug af stavudin (se pkt 4.4).

Der er rapporteret om lipoatrofi hos patienter, behandlet med stavudin i kombination med andre antiretrovirale lægemidler (se pkt. 4.4).

Perifer neuropati er blevet observeret i kombinationsstudier med Zerit og lamivudin plus efavirenz. Hyppigheden af perifere neurologiske symptomer var 19% (6% af moderat til svær grad) med en seponeringsrate pga. neuropati på 2 %. Patienterne oplevede sædvanligvis ophør af symptomerne efter dosisreduktion eller seponering.

Pankreatitis, til tider letal, er rapporteret hos op til 2-3% hos patienter i kliniske studier med monoterapi (se pkt 4.4). Pankreatitis blev rapporteret hos < 1% af patienterne i studier med kombinationbehandling med Zerit.

Skematisk oversigt over bivirkninger

Nedenfor er anført moderat alvorlige eller meget alvorlige bivirkninger, der som minimum muligvis er relateret til behandlingsregimet (baseret på investigators vurdering), og som er rapporteret hos 467 patienter behandlet med Zerit i kombination med lamivudin og efavirenz i to randomiserede, kliniske forsøg og et opfølgende langtidsstudie (opfølgning: i gennemsnit 56 uger strækkende sig op til 119 uger). Der er også anført bivirkninger, som er observeret post-marketing i forbindelse med antiretroviral behandling med stavudin. Hyppigheden af uønskede hændelser anført nedenfor defineres i henhold til følgende konventioner: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Blod og lymfesystem:	Sjælden: anæmi* Meget sjælden: neutropeni*, trombocytopeni*
Det endokrine system:	Ikke almindelig: gynækomasti
Metabolisme og ernæring:	Almindelig: lipoatrofi**, asymptomatisk hyperlaktatæmi Ikke almindelig: laktatacidose (i nogle tilfælde med motorisk svækkelse), anoreksi Sjælden: hyperglykæmi* Meget sjælden: diabetes mellitus*
Psykiske forstyrrelser:	Almindelig: depression Ikke almindelig: angst, emotionel labilitet
Nervesystemet:	Almindelig: perifere neurologiske symptomer inklusive perifer neuropati, paræstesier og perifer neuritis, svimmelhed, abnorme drømme, hovedpine, søvnløshed, abnorme tanker, rasedighed Meget sjælden: motorisk svækkelse* (hyppigst rapporteret i forbindelse med symptomatisk hyperlaktatæmi eller laktatacidosesyndrom)
Mave-tarm-kanalen:	Almindelig: diarré, abdominalsmerter, kvalme, dyspepsi Ikke almindelig: pankreatitis, opkastning
Lever og galdeveje:	Ikke almindelig: hepatitis eller gulsot Sjælden: hepatisk steatose* Meget sjælden: lever sygdom*
Hud og subkutane væv:	Almindelig: udslæt, pruritus Ikke almindelig: urticaria
Knogler, led, muskler og bindevæv:	Ikke almindelig: artralgi, myalgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:	Almindelig: træthed Ikke almindelig: asteni

* Bivirkninger observeret post-marketing i forbindelse med antiretroviral behandling med stavudin

** Se afsnit **Beskrivelse af udvalgte bivirkninger** for flere detaljer.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Immunreaktiveringssyndrom: Hos HIV-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også set; tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

Lipoatrofi: Det er vist, at stavudin medfører tab af subkutan fedt pga. en toksisk virkning på mitokondrier. Tabet er mest tydeligt i ansigtet samt på lemmer og på balder. Incidensen og sværhedsgraden af lipoatrofi er relateret til kumulativ eksponering og er ofte irreversibel efter ophør af stavudinbehandling. Patienter, der behandles med Zerit, skal jævnligt undersøges og udspørges for tegn på lipoatrofi. Hvis der ses udvikling af lipoatrofi, bør behandlingen med Zerit ikke fortsættes (se pkt. 4.4).

Metaboliske parametre: Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Osteonekrose: Særligt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden HIV-sygdom eller langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART) er der rapporteret om tilfælde af osteonekrose. Hyppigheden heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

Abnorme laboratorieværdier: Abnorme laboratorieværdier rapporteret i disse to studier og en igangværende follow-up studier omfattede stigninger af ALAT ($> 5 \times$ øvre normalgrænse) hos 3%, af ASAT ($> 5 \times$ øvre normalgrænse) hos 3%, af lipase ($\geq 2,1$ øvre normalgrænse) hos 3% af patienterne i Zerit-gruppen. Neutropeni (< 750 celler/ mm^3) blev rapporteret hos 5%, trombocytopeni (blodplader $< 50.000/\text{mm}^3$) hos 2% og lav hæmoglobin (< 8 g/dl) hos $< 1\%$ af patienter, der blev behandlet med Zerit.

Makrocytose blev ikke evalueret ved disse studier, men blev fundet værende forbundet med Zerit i en tidligere afprøvning (MCV > 112 fl forekom hos 30% af patienterne behandlet med Zerit).

Pædiatrisk population

Unge, børn og spædbørn: Bivirkninger og svært abnorme laboratorieværdier rapporteret til at forekomme hos pædiatriske patienter fra fødslen og i løbet af ungdommen, som til stavudin i kliniske studier, var generelt overensstemmende i type og frekvens som set hos voksne. Klinisk signifikant perifer neuropati forekommer dog ikke så ofte. Disse studier omfatter ACRG 240, hvor 105 pædiatriske patienter i alderen 3 måneder til 6 år fik Zerit 2 mg/kg/dag over en median periode på 6,4 måneder; et kontrolleret klinisk forsøg, hvor 185 nyfødte fik Zerit 2 mg/kg/dag enten som enkeltstof eller i kombination med didanosin i de første 6 uger efter fødslen samt et klinisk forsøg, hvor 8 nyfødte fik Zerit 2 mg/kg/dag i kombination med didanosin og nelfinavir i de første 4 uger efter fødslen.

I studie AI455-094 (se også pkt. 4.6) var opfølgningsperioden for sikkerhed begrænset til kun måneder, hvilket kan være utilstrækkeligt til at fange langtidsdata for neurologiske bivirkninger og mitokondriel toksicitet. Relevante grad 3-4 laboratorieabnormaliteter i de 91 stavudinbehandlede spædbørn var lave neutrofile hos 7%, lav hæmoglobin hos 1%, en øgning i ALT hos 1% og ingen lipaseabnormalitet. Der blev ikke indsamlet data om mælkesyre i serum. Der blev ikke set nogen væsentlig forskelle i frekvensen af bivirkningsreaktioner mellem behandlingsgrupperne. Der var imidlertid en øget spædbørnsdødelighed i stavudin + didanosin (10%) behandlingsgruppen sammenlignet med stavudin (3%), didanosin (3%) eller zidovudin (6%) grupperne, med en højere incidens af dødfødt i stavudin + didanosin-gruppen.

Mitokondriel dysfunktion: Gennemgang af postmarketing-sikkerhedsdatabasen viser, at bivirkninger, der antyder mitokondriel dysfunktion, er blevet rapporteret i populationen af nyfødte og spædbørn, der er blevet udsatte for en eller flere nukleosidanaloger (se også pkt. 4.4). HIV-status for de nyfødte og spædbørn ≤ 3 måneder var negativ, for ældre spædbørn havde den en tendens til at være positiv. Bivirkningsprofilen for nyfødte og spædbørn ≤ 3 måneder viste stigninger i mælkesyreniveau, neutropeni, anæmi, trombocytopeni samt forhøjede lever-aminotransferaser og lipider, inklusive hypofosfolipæridæmi. Antallet af rapporter hos ældre spædbørn var for lille til at identificere et mønster.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

Erfaring hos voksne behandlet med op til 12 gange den anbefalede daglige dosis medførte ingen akut toksicitet. Komplikationer ved kronisk overdosering kan omfatte perifer neuropati og hepatisk dysfunktion. Stavudins gennemsnitlige clearance ved hæmodialyse er 120 ml/min. Betydningen af

dette for den totale elimination ved overdosering er ukendt. Det er uvist, om stavudin bliver fjernet ved peritoneal dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, nucleosid og nucleotid revers transkriptase-hæmmere, ATC-kode: JO5AF04.

Virkningsmekanisme

Stavudin, en thymidinanalog, bliver fosforyleret af cellulære kinaser til stavudintrifosfat, som hæmmer HIV revers transkriptase ved at konkurrere med det naturlige substrat thymidintrifosfat. Det hæmmer også viral DNA-syntese ved at forårsage DNA-kædeafslutning på grund af mangel på 3'-hydroxylgruppen, som er nødvendig for DNA-forlængelse. Cellulær DNA-polymerase α og β er også følsom over for hæmning på grund af stavudintrifosfat, mens cellulær polymerase α og β hæmmes ved koncentrationer på henholdsvis 4.000 gange og 40 gange større end de koncentrationer, der kræves til hæmning af HIV revers transkriptase.

Resistens

Stavudinbehandling kan udvælge og/eller opretholde thymidinanaloge mutationer (TAM'er) forbundet med zidovudinresistens. Faldet i følsomhed *in vitro* er lille og kræver to eller flere TAM'er (normalt M41L og T215Y), før stavudinfølsomheden falder ($> 1,5$ fold).

Disse TAM'er er set med samme frekvens for stavudin og zidovudin ved virologisk behandling. Den kliniske relevans af disse fund antyder, at stavudin generelt bør undgås ved tilstedeværelse af TAM'er, særligt M41L og T215Y.

Aktiviteten af stavudin påvirkes også af multiresistensassocierede mutationer såsom Q151 M. Ydermere er der blevet rapporteret om K65R hos patienter, der fik stavudin/didanosin eller stavudin/lamivudin, men ikke hos patienter, der fik stavudinmonoterapi. V75T selekteres *in vitro* af stavudin og reducerer følsomhed over for stavudin med 2-fold. Dette forekommer hos ca 1% af patienterne, som får stavudin.

Klinisk virkning og sikkerhed

Zerit er undersøgt i kombination med andre antiretrovirale stoffer, f.eks. didanosin, lamivudin, ritonavir, indinavir, zalcitabine, efavirenz og nelfinavir.

Hos antiretrovirale naive patienter

Studie AI455-999 var et 48-ugers, randomiseret, dobbeltblindt studie med Zerit (40 mg, 2 gange daglig) i kombination med lamivudin (150 mg, 2 gange daglig) plus efavirenz (600 mg, 1 gang daglig) til 361 ikke tidligere behandlede patienter med et gennemsnitligt CD4-tal på 272 celler/mm³ (91 til 1215 celler/mm³) og et gennemsnitligt plasma HIV-1 RNA på 4,80 log₁₀ kopier/ml (2,6 til 5,9 log₁₀ kopier/ml) ved baseline. Patienterne var primært mænd (70%), af anden etnisk afstamning end europæisk (58%) og med en gennemsnitsalder på 33 år (18 til 68 år).

Studie AI455-096 var et 48-ugers, randomiseret, dobbeltblindt studie med Zerit (40 mg, 2 gange daglig) i kombination med lamivudin (150 mg, 2 gange daglig) plus efavirenz (600 mg, 1 gang daglig) til 76 ikke tidligere behandlede patienter med et gennemsnitligt CD4-tal på 261 celler/mm³ (63-962 celler/mm³) og et gennemsnitligt plasma HIV-1 RNA på 4,63 log₁₀ kopier/ml (3,0 til 5,9 log₁₀ kopier/ml) ved baseline. Patienterne var primært mænd (76%) af europæisk afstamning (66%) med en gennemsnitsalder på 34 år (22 til 67 år).

Resultaterne af AI455-099 og AI455-096 fremgår af tabel 1. Begge studier var designet til at sammenligne to formuleringer af Zerit, hvoraf den ene var den markedsførte formulering doseret som den nuværende godkendte produktmærkning. Kun data fra den markedsførte formulering er vist.

Tabel 1: Effekresultater i uge 48 (Studie AI455-099 og AI455-096)

Parametre	AI455-099	AI455-096
	Zerit + lamivudin + efavirenz n=391	Zerit + lamivudin + efavirenz n=76
HIV-RNA < 400 kopier/ml, behandlingsrespons, %		
Alle patienter	73	66
HIV-RNA < 50 kopier/ml, behandlingsrespons, %		
Alle patienter	55	38
HIV-RNA Gennemsnitsændring fra baseline, log₁₀ kopier/ml		
Alle patienter	-2,83 (n=321 ^a)	-2,64 (n=58)
CD4 Gennemsnitsændring fra baseline, celler/mm³		
Alle patienter	182 (n=314)	195 (n=58)

^a Antal af evaluerbare patienter.

Pædiatrisk population

Brugen af stavudin hos unge, børn og spædbørn understøttes af farmakokinetiske data og sikkerhedsdata hos pædiatriske patienter (se også pkt. 4.8 og 5.2)

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Den absolutte biotilgængelighed er 86%±18%. Efter multiple orale administrationer med doser på 0,5-0,67 mg/kg blev en C_{max} på 810±175 ng/ml opnået. C_{max} og AUC øgedes proportionalt med dosis i dosisintervallet, 0,0625-0,75 mg/kg i en gennemsnitlig hastighed og 0,033-4,0 mg/kg peroralt. Hos otte patienter, der fik 40 mg to gange dagligt fastende, blev steady-state AUC_{0-12t} 1.284±227 ng·t/ml (18%) (mean ± SD) [%CV], C_{max} var 536±146 ng/ml (27%), og C_{min} var 9±8 ng/ml (89%). Et studie med asymptomatiske patienter viste, at den systemiske påvirkning er den samme, når stavudin administreres med et fedtrigt måltid sammenlignet med fastende administration, idet C_{max} er lavere og T_{max} forlænges. Den kliniske signifikans af dette er ukendt.

Fordeling

Det tilsyneladende distributionsvolumen ved *steady state* er 46±21 l. Det var ikke muligt at måle cerebrospinalvæskekoncentrationer af stavudin før efter mindst 2 timer efter oral administration. Fire timer efter administration var CSF/plasma forholdet 0,39±0,06. Ingen signifikant akkumulation af stavudin observeredes efter gentagen administration hver 6., 8., eller 12. time. Binding af stavudin til serum proteiner var ubetydelig i et koncentrationsinterval på 0,01 til 11,4 µg/ml. Stavudin distribueres lige meget mellem røde blodlegemer og plasma.

Biotransformation

Uomdannet stavudin var den lægemiddelrelaterede hovedkomponent i total plasma- radioaktivitet cirkulerende efter en oral dosis på 80 mg af ¹⁴C-stavudin hos raske personer. AUC(*inf*) for stavudin var 61% af AUC(*inf*) af den totale cirkulerende radioaktivitet. Metabolitter inkluderer oxideret stavudin, glukuronidkonjugater af stavudin og dens oxiderede metabolit og et N-acetylcysteinkonjugat af ribosen efter glykosidkløvnings, hvilket antyder, at thymin også er en metabolit af stavudin.

Elimination

Efter en oral 80-mg dosis af ^{14}C -stavudin til raske personer gen fandtes omtrent 95% og 3% af den totale radioaktivitet i henholdsvis urin og fæces. Omkring 70% af den oralt administrerede stavudindosis blev udskilt som uomdannet lægemiddel i urinen. Den gennemsnitlige renale clearance af det oprindelige stof er omkring 272 ml/min, der udgør 67% af den tilsyneladende orale clearance, hvilket indikerer aktiv tubulær sekretion ud over glomerulær filtrering.

Hos HIV-inficerede patienter er den totale clearance af stavudin 594 ± 164 ml/min, og den renale clearance er 237 ± 98 ml/min. Den totale clearance af stavudin er tilsyneladende højere hos HIV-inficerede patienter, mens den renale clearance hos raske individer og HIV-inficerede patienter er ens. Mekanismen og den kliniske signifikans af denne forskel kendes ikke. Efter intravenøs administration udskilles 42% (13%-87%) af dosis uomdannet i urinen. De tilsvarende værdier efter oral enkelt og multipel dosisadministration er henholdsvis 35% (8-72%) og 40% (12-82%). Den gennemsnitlige terminale eliminationshalveringstid af stavudin er 1,3 til 2,3 timer efter en enkelt eller multiple doser og er uafhængig af dosis. *In vitro* har stavudintriphosphat en intracellulær halveringstid på 30 timer i CEM T-celler (en human T-lymfoblastoid cellelinie) og i mononukleære celler fra perifert blod, hvilket underbygger en dosering 2 gange dagligt. Stavudins farmakokinetik var uafhængig af tid, fordi forholdet mellem $\text{AUC}_{(\text{ss})}$ ved steady state og $\text{AUC}_{(0-4)}$ efter første dosis var ca. 1. Intra- og interindividuelle variationer i stavudins farmakokinetiske egenskaber er små, ca. 15% og 25% efter oral administration.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion: Stavudin-clearance falder proportionalt med kreatinin-clearance falder. Det anbefales derfor, at Zeritdosis justeres hos patienter med nedsat nyrefunktion (se 4.2 Dosering og indgivelsesmåde).

Nedsat leverfunktion: Stavudins farmakokinetik hos patienter med nedsat leverfunktion var den samme som hos patienter med normal leverfunktion.

Pædiatrisk population

Unge, børn og spædbørn: Total eksposition for stavudin var sammenlignelig for unge, børn og spædbørn ≥ 14 dage, der blev behandlet med 2 mg/kg/dag dosis, og voksne, der blev behandlet med 1 mg/kg/dag. Den åbenbare orale clearance var ca. 14 ml/min./kg for patienter i alderen 5 uger til 15 år, 12 ml/min./kg for spædbørn i alderen 14-28 dage og 5 ml/min./kg for spædbørn på fødselstidspunktet. Stavudins CSF/plasma ratio lå mellem 16%-125% (middel på $59\% \pm 35\%$) 2-3 timer efter administration.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Dyreforsøg viste embryo-føtal toksicitet ved meget høje eksponeringsniveauer. Et *ex vivo* studie, der anvendte en human placenta model ved fødslen viste, at stavudin når den føtale cirkulation ved simpel diffusion. Et studie med rotter viste også placentaoverførsel af stavudin, med den føtale vævskoncentration på cirka 50% af den materielle plasmakoncentration.

Stavudin var genotoksisk i *in vitro* test af humane lymfocytter med trifosforylerings aktivitet (i hvilke, der ikke etableredes et *ikke-effekt* niveau). Stavudin var også genotoksisk i musefibroblaster og i en *in vivo* test for kromosomale afvigelser. Lignende effekter er observeret med andre nukleosidanaloger.

Stavudin var karcinogent hos mus (levertumorer) og rotter (levertumorer, cholangiocellulær, hepatocellulær, blandet hepatocholangiocellulær og/eller vaskulær; og urinblærekarcinomer) ved meget høje ekspositions-niveauer. Der bemærkedes ingen karcinogenecitet ved doser på 400 mg/kg/dag hos mus og 600 mg/kg/dag hos rotter, svarende til expositioner på henholdsvis ~ 39 og 168 gange den forventede humane eksposition, hvilket antyder et ikke-signifikant karcinogent potentiale af stavudin ved klinisk anvendelse.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kirsebærsmagsstof
Methylhydroxybenzoat (E218)
Propylhydroxybenzoat (E216)
Kolloid silica
Simeticon
Natriumcarmellose
Sorbinsyre
Stearat-emulgatorer
Saccharose

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Efter rekonstitution kan den tilberedte orale opløsning opbevares i køleskab (2°C-8°C) i 30 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Det tørre pulver må ikke opbevares ved temperaturer over 20°C.
Opbevares i den originale emballage.
Flasken skal opbevares tæt tillukket for at beskytte mod fugt.
For opbevaringsforhold af den rekonstituerede opløsning, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelse

HDPE-flaske med børnesikret skruelåg, mærke til påfyldning (200 ml opløsning efter blanding) samt et målebæger.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Vejledning for blanding

Zerit skal rekonstitueres med vand til en 200 ml leveringsklar opløsning (stavudin-koncentration: 1 mg/ml).

For at rekonstituere Zerit tilsættes 202 ml vand til den originale flaske (hvis patienten skal fremstille opløsningen, skal han/hun instrueres i at fylde op til den øverste kant af flaskens etiket som vist med pilene). Sæt låget på igen.

Flasken skal rystes godt, indtil pulveret er fuldstændigt opløst. Opløsningen er farveløs til let lyserød og klar.

Opløsningen skal udleveres med det vedlagte målebæger, eller udlever med en sprøjte, hvis dosis er mindre end 10 ml. Patienten skal instrueres i at ryste flasken godt før afmåling af hver dosis.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/009/009

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSE

Dato for første tilladelse: 8. maj 1996
Dato for sidste fornyelse af tilladelse: 20. april 2011

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRING/TILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

Aesica Queenborough Limited, North Road, Queenborough, Kent, ME11 5EL, Storbritannien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLEDENDE SEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE
TEKST TIL YDRE KARTON (BLISTER)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zerit 15 mg hårde kapsler
Stavudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 15 mg stavudin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactose

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

KKP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.
Opbevares i den originale pakning

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/96/009/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Zerit 15 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

TEKST TIL BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zerit 15 mg hårde kapsler
Stavudin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

TEKST TIL YDRE KARTON OG ETIKET TIL FLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zerit 15 mg hårde kapsler
Stavudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 15 mg stavudin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactose

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSS TØRRELSE)

60 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDBUDSDATO

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.
Opbevares i den originale pakning.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/96/009/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE SKRIFT

Ydre karton: Zerit 15 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ydre karton

PC:
SN:
NN:

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

TEKST TIL YDRE KARTON (BLISTER)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zerit 20 mg hårde kapsler
Stavudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 20 mg stavudin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactose

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

KKP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.
Opbevares i den originale pakning.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/96/009/004

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Zerit 20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIPS

TEKST TIL BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zerit 20 mg hårde kapsler
Stavudin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

TEKST TIL YDRE KARTON OG ETIKET TIL FLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zerit 20 mg hårde kapsler
Stavudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 20 mg stavudin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactose

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

XX/XX

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.
Opbevares i den originale pakning.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/96/009/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ydre karton: Zerit 20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ydre karton:
P:
CN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

TEKST TIL YDRE KARTON (BLISTER)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zerit 30 mg hårde kapsler
Stavudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 30 mg stavudin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactose

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSS TØRRELSE)

56 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDBUDSDATO

XXX

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.
Opbevares i den originale pakning.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/96/009/006

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Zerit 30 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

TEKS TIL BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zerit 30 mg hårde kapsler
Stavudin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

TEKST TIL YDRE KARTON OG ETIKET TIL FLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zerit 30 mg hårde kapsler
Stavudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 30 mg stavudin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactose

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

KKP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.
Opbevares i den originale pakning.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/96/009/005

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ydre karton: Zerit 30 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ydre karton: Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ydre karton:
P:
CN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE
TEKST TIL YDRE KARTON (BLISTER)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zerit 40 mg hårde kapsler
Stavudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 40 mg stavudin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactose

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSAMFØRSELSE)

56 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

XX/XX

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.
Opbevares i den originale pakning.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/96/009/008

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Zerit 40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

TEKST TIL BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zerit 40 mg hårde kapsler
Stavudin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

TEKST TIL YDRE KARTON OG ETIKET TIL FLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zerit 40 mg hårde kapsler
Stavudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 40 mg stavudin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactose

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSS TØRRELSE)

60 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDBUDSDATO

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.
Opbevares i den originale pakning.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/96/009/007

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ydre karton: Zerit 40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ydre karton: Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ydre karton:
P:
CN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

TEKST TIL YDRE KARTON OG ETIKET PÅ FLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zerit 200 mg pulver til oral opløsning
Stavudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En flaske indeholder 200 mg stavudin
Den tilberedte opløsning indeholder 1 mg stavudin per ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Saccharose og konserveringsmidler (E218 og E216)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNING/STØRRELSE)

Pulver til oral opløsning, 200 mg

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse
Læs t indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Omrystes grundigt før brug.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.
Holdbar i 30 dage efter tilberedning ved opbevaring i køleskab.
Opbevares i original emballage for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/96/009/009

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE SKRIFT

Ydre karton: Zerit 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ydre karton: Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ydre karton

RC:
SN:
NN:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Zerit 15 mg hårde kapsler Stavudin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zerit
3. Sådan skal du tage Zerit
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Zerit tilhører en særlig gruppe af antiviral medicin, også kendt som antiretroviral medicin, som kaldes nukleosid reverse transkriptasehæmmere (NRTIs).

Denne form for medicin anvendes til at behandle humant immundefektvirus- (hiv-) infektion.

I kombination med andre antiretrovirale stoffer nedsætter dette lægemiddel hiv-mængden og holder den på et lavt niveau. Samtidig øger det tallet af CD4-celler. Disse CD4-celler spiller en vigtig rolle i opretholdelsen af et sundt immunforsvar, der skal medvirke til at bekæmpe infektioner. Der er forskel på, hvor godt behandling med Zerit virker på patienterne. Lægen vil derfor kontrollere, hvor effektivt behandlingen virker på dig.

Zerit kan forbedre din tilstand, men kan ikke helbrede dig for din hiv-infektion. Du kan stadig smitte andre med hiv, selvom du tager dette lægemiddel, men risikoen er nedsat ved effektiv antiretroviral terapi. Tal med lægen om, hvilke forholdsregler der er nødvendige for at undgå at smitte andre personer. Under behandlingen kan der opstå andre infektioner (opportunistiske infektioner) på grund af det nedsatte immunforsvar. Disse infektioner kræver speciel og i nogle tilfælde forebyggende behandling.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zerit

Tag ikke Zerit

- Hvis du er allergisk over for stavudin eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i afsnit 6). Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds.
- Hvis du tager didanosin til behandling af hiv-infektion.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Zerit.

Før behandling med Zerit skal du fortælle det til din læge:

- hvis du har en nyre- eller leversygdom (som f.eks. leverbetændelse)

- hvis du har haft perifer neuropati (vedvarende følelsesløshed, snurren eller smerter i fødder og/eller hænder)
- hvis du har pankreatitis (betændelse i bugspytkirtlen).

Zerit kan i nogle tilfælde medføre en livsfarlig tilstand, som kaldes laktatacidose sammen med en forstørret lever. En sådan tilstand vil sædvanligvis først optræde efter nogle få måneders behandling. Denne sjældne men meget alvorlige bivirkning optræder hyppigere hos kvinder, specielt hvis de er meget overvægtige. Endvidere er der rapporteret sjældne tilfælde af leversvigt/nyresvigt eller livsfarlig leverbetændelse.

Patienter med kronisk leverbetændelse B eller C, som er behandlet med antiretrovirale midler, er i øget risiko for alvorlige og potentielt dødelige leverbivirkninger, og der kan være behov for blodprøver for at kontrollere leverfunktionen.

Hvis du udvikler en af følgende tilstande, skal du kontakte din læge:

- vedvarende følelsesløshed, snurren eller smerter i fødder og/eller hænder (dette kan være tegn på begyndende perifer neuropati, som skyldes påvirkning af nerverne), nedsat muskelkraft
- mavesmerter, kvalme eller opkastning
- hurtig dyb vejrtrækning, døsighed (som kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen, leverforstyrrelser som f.eks. leverbetændelse eller laktatacidose).

Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (AIDS) som tidligere har haft opportunistisk infektion, kan tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner forekomme kort efter, at anti-hiv-behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som således gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer. Hvis du bemærker nogen som helst symptomer på infektion, skal du omgående informere din læge. Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter du er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, du er påbegyndt behandling. Du skal straks informere din læge for at få den nødvendige behandling, hvis du bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.

Under behandling med Zerit forekommer der ofte et gradvist tab af subkutant fedt (fedtlaget under huden). Tabet ses tydeligst i ansigtet samt på ben og arm. Kontakt lægen, hvis du bemærker sådanne forandringer.

Knogleproblemer

Nogle af de patienter, der får Zerit, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (hvor knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Til de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom hører blandt andre: Hvor længe den samtidige behandling med flere antiretrovirale lægemidler varer, anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, alvorligt nedsat immunforsvar samt (over-)vægt (højere *Body Mass Index* (BMI)). Stivhed, ømhed og smerter i leddene (især i lufte, knæ og skulder) samt bevægelsesbesvær er tegn på knoglenekrose. Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, skal du fortælle det til din læge.

Brug af anden medicin sammen med Zerit

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Du må ikke tage Zerit, hvis du tager didanosin til behandling af hiv-infektion.

Fortæl det til lægen, hvis du tager en eller flere af følgende typer medicin, da der kan forekomme uønskede interaktioner:

- zidovudin til behandling af hiv-infektion
- doxorubicin til behandling af kræft
- ribavirin til behandling af leverbetændelse type C.

Brug af Zerit sammen med mad og drikke

For at få en maksimal virkning skal Zerit tages på tom mave og helst en time før et måltid. Hvis dette ikke er muligt, kan kapslerne også tages sammen med et let måltid.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Graviditet

Du skal kontakte din læge og drøfte de mulige bivirkninger samt fordele og risici af den antiretrovirale behandling for dig og dit barn. Der er rapporteret laktatacidose (i nogle tilfælde med dødelig udgang) hos gravide kvinder, der fik Zerit i kombination med anden antiretroviral behandling.

Hvis du har taget Zerit under graviditeten, kan din læge tilråde regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske undersøgelser for at overvåge dit barns udvikling. For de børn, hvis mødre har taget NRTI'er i løbet af graviditeten, opvejede fordelene ved beskyttelsen mod hiv risikoen for at få bivirkninger.

Amning

Fortæl lægen, hvis du ammer. For at undgå overførsel af hiv til spædbarnet anbefales det, at hiv-smittede kvinder under ingen omstændigheder ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Zerit kan medføre svimmelhed og døsighed.

Hvis du oplever dette, må du ikke køre bil eller motorcykel eller betjene maskiner.

Zerit indeholder lactose

Disse kapsler indeholder lactose. Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Zerit

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisninger. Er du i tvivl, så spørg lægen. Lægen har beregnet din daglige dosis på baggrund af din vægt og individuelle forhold. Du skal nøje overholde anvisningerne, da dette er den bedste mulighed for at udskyde udvikling af resistens over for lægemidlet. Du må ikke selv ændre doseringen. Du skal fortsætte med at tage medicinen, indtil din læge beslutter noget andet.

For voksne, som vejer 30 kg eller derover, er den sædvanlige startdosis 30 eller 40 mg 2 gange dagligt (med ca. 12 timers interval mellem hver dosis).

For at opnå den bedste optagelse skal kapslerne sluges sammen med et glas vand og helst mindst 1 time før et måltid og på tom mave. Hvis dette ikke er muligt, kan Zerit også tages sammen med et let måltid.

Hvis du har problemer med at sluge kapslerne, kan du spørge din læge om muligheden for at tage denne medicin som opløsning i stedet, eller du kan forsigtigt åbne kapslen og blande indholdet i noget mad.

Brug hos børn

For børn, som vejer 30 kg eller derover, er den sædvanlige startdosis 30 eller 40 mg 2 gange dagligt (med ca. 12 timers interval mellem de to doser).

Børn over 3 måneder, som vejer mindre end 30 kg, skal have 1 mg/kg 2 gange dagligt.

Hvis du har taget for meget Zerit

Hvis du kommer til at tage for mange kapsler, eller hvis en anden ved en fejltagelse kommer til at sluge nogle, er der ingen umiddelbar fare. Du bør dog kontakte din læge eller nærmeste hospital og spørge om råd.

Hvis du har glemt at tage Zerit

Hvis du tilfældigvis har glemt at tage en dosis, skal du blot tage din næste dosis, som du plejer. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Zerit

Du skal diskutere beslutningen om at stoppe behandlingen med din læge.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Ved behandling af hiv-infektion er det ikke altid muligt at skelne mellem bivirkninger, der er forårsaget af Zerit, bivirkninger, der skyldes anden medicin, som du eventuelt tager samtidig, eller bivirkninger, som er komplikationer til infektioner. Det er derfor vigtigt, at du informerer din læge om enhver ændring i din helbredstilstand.

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glucose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og livsstil, og for blodlipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Behandling med stavudin (Zerit) resulterer ofte i tab af fedt på benene, armene og i ansigtet (lipoatrofi). Dette tab af kropsfedt har vist sig ikke at være fuldt reversibelt efter ophør med stavudin. Din læge vil holde øje med tegn på lipoatrofi. Tal med din læge, hvis du bemærker fedttab på ben, arme og i ansigtet. Hvis der ses tegn på lipoatrofi, skal behandlingen med Zerit stoppes og din hiv-behandling ændres.

Patienter, som har været behandlet med Zerit, har indberettet følgende bivirkninger:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- asymptomatisk hyperlaktataemi (ophobning af syre i blodet)
- lipoatrofi
- depression
- perifere neurologiske symptomer inklusive perifer neuropati, paræstesier og perifer neuritis (følelsesløshed, svaghed, prikken eller smerter i arme og ben)
- svimmelhed, abnorme drømme, hovedpine
- søvnløshed, træthed, abnorme tanker
- diarré, mavesmerter på grund af mavebesvær
- kvalme, forøget følelsesbesvær (dyspepsia)
- udslæt, kløe
- udmattelse, træthed

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- laktatacidose (ophobning af syre i blodet) i nogle tilfælde med motorisk svækkelse (følelse af svaghed i arme, ben eller hænder)
- gynækomasti (bryster hos mænd)
- anoreksi (appetitløshed), angst, følelsesmæssig ustabilitet
- pankreatitis (betændelse i bugspytkirtlen), opkastning
- hepatitis (leverbetændelse), gulsot (gulfarvning af hud eller øjne)
- nældefeber (kløende udslæt), ledsmerter
- muskelsmerter, usædvanlig træthed eller svaghed

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- anæmi
- hyperglykæmi (forhøjet blodsukker)

- leversteatose (fedtlever)

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)

- trombocytopeni, neutropeni (blodsygdomme)
- sukkersyge (diabetes mellitus)
- motorisk svækkelse (oftest set ved tilfælde af symptomatisk hyperlaktatæmi eller laktatacidose-syndrom)
- leversvigt

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken eller etilættet på glasset og/eller på blisterkortet efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 25 °C (Aclar/Aluminium blisterpakninger).

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C (HDPE-beholdere).

Opbevares i originalpakningen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zerit indeholder:

- Aktivt stof: stavudin (15 mg).
- Øvrige indholdsstoffer i pulveret i den hårde kapsel: lactose (120 mg), magnesiumstearat, mikrokrySTALLIN cellulose og natriumstivelsesglycolat.
- Indholdsstoffer i selve kapslen: gelatine, jernoxid farve (E172), silica, natriumlaurilsulfat og titandioxid (E171).
- Kapslen er mærket med spiseligt sort farvestof indeholdende shellac, propylenglycol, rensset vand, kaliumhydroxid og jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Zerit 15 mg hårde kapsler er røde og gule og markeret med "BMS 1964" på den ene side og "15" på den anden side.

Zerit 15 mg hårde kapsler leveres i blisterpakninger med 56 hårde kapsler eller glas med 60 hårde kapsler. For at beskytte kapslerne mod fugt er der indlagt en tørre-cylinder i glasset.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelse

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Irland

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

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Storbritannien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

Tlf: + 47 67 55 53 50

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074500

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned AAA} {år AA}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Zerit 20 mg hårde kapsler Stavudin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zerit
3. Sådan skal du tage Zerit
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Zerit tilhører en særlig gruppe af antiviral medicin, også kendt som antiretroviral medicin, som kaldes nukleosid revers transkriptasehæmmere (NRTIs).

Denne form for medicin anvendes til at behandle humant immundefektvirus- (hiv-) infektion.

I kombination med andre antiretrovirale stoffer nedsætter dette lægemiddel hiv-mængden og holder den på et lavt niveau. Samtidig øger det tallet af CD4-celler. Disse CD4-celler spiller en vigtig rolle i opretholdelsen af et sundt immunforsvar, der skal medvirke til at bekæmpe infektioner. Der er forskel på, hvor godt behandling med Zerit virker på patienterne. Lægen vil derfor kontrollere, hvor effektivt behandlingen virker på dig.

Zerit kan forbedre din tilstand, men kan ikke helbrede dig for din hiv-infektion. Du kan stadig smitte andre med hiv, selvom du tager dette lægemiddel, men risikoen er nedsat ved effektiv antiretroviral terapi. Tal med lægen om, hvilke forholdsregler der er nødvendige for at undgå at smitte andre personer. Under behandlingen kan der opstå andre infektioner (opportunistiske infektioner) på grund af det nedsatte immunforsvar. Disse infektioner kræver speciel og i nogle tilfælde forebyggende behandling.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zerit

Tag ikke Zerit

- Hvis du er allergisk over for stavudin eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i afsnit 6). Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds.
- Hvis du tager didanosin til behandling af hiv-infektion.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Zerit.

Før behandling med Zerit skal du fortælle det til din læge:

- hvis du har en nyre- eller leversygdom (som f.eks. leverbetændelse)

- hvis du har haft perifer neuropati (vedvarende følelsesløshed, snurren eller smerter i fødder og/eller hænder)
- hvis du har pankreatitis (betændelse i bugspytkirtlen).

Zerit kan i nogle tilfælde medføre en livsfarlig tilstand, som kaldes laktatacidose sammen med en forstørret lever. En sådan tilstand vil sædvanligvis først optræde efter nogle få måneders behandling. Denne sjældne men meget alvorlige bivirkning optræder hyppigere hos kvinder, specielt hvis de er meget overvægtige. Endvidere er der rapporteret sjældne tilfælde af leversvigt/nyresvigt eller livsfarlig leverbetændelse.

Patienter med kronisk leverbetændelse B eller C, som er behandlet med antiretrovirale midler, er i øget risiko for alvorlige og potentielt dødelige leverbivirkninger, og der kan være behov for blodprøver for at kontrollere leverfunktionen.

Hvis du udvikler en af følgende tilstande, skal du kontakte din læge:

- vedvarende følelsesløshed, snurren eller smerter i fødder og/eller hænder (dette kan være tegn på begyndende perifer neuropati, som skyldes påvirkning af nerverne), nedsat muskelkraft
- mavesmerter, kvalme eller opkastning
- hurtig dyb vejrtrækning, døsighed (som kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen, leverforstyrrelser som f.eks. leverbetændelse eller laktatacidose).

Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (AIDS) som tidligere har haft opportunistisk infektion, kan tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner forekomme kort efter, at anti-hiv-behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som således gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer. Hvis du bemærker nogen som helst symptomer på infektion, skal du omgående informere din læge. Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter du er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, du er påbegyndt behandling. Du skal straks informere din læge for at få den nødvendige behandling, hvis du bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.

Under behandling med Zerit forekommer der ofte et gradvist tab af subkutant fedt (fedtlaget under huden). Tabet ses tydeligst i ansigtet samt på ben og arm. Kontakt lægen, hvis du bemærker sådanne forandringer.

Knogleproblemer

Nogle af de patienter, der får Zerit, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (hvor knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Til de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom hører blandt andre: Hvor længe den samtidige behandling med flere antiretrovirale lægemidler varer, anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, alvorligt nedsat immunforsvar samt (over-)vægt (højere *Body Mass Index* (BMI)). Stivhed, ømhed og smerter i leddene (især i lufte, knæ og skulder) samt bevægelsesbesvær er tegn på knoglenekrose. Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, skal du fortælle det til din læge.

Brug af anden medicin sammen med Zerit

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Du må ikke tage Zerit, hvis du tager didanosin til behandling af hiv-infektion.

Fortæl det til lægen, hvis du tager en eller flere af følgende typer medicin, da der kan forekomme uønskede interaktioner:

- zidovudin til behandling af hiv-infektion
- doxorubicin til behandling af kræft
- ribavirin til behandling af leverbetændelse type C

Brug af Zerit sammen med mad og drikke

For at få en maksimal virkning skal Zerit tages på tom mave og helst en time før et måltid. Hvis dette ikke er muligt, kan kapslerne også tages sammen med et let måltid.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Graviditet

Du skal kontakte din læge og drøfte de mulige bivirkninger samt fordele og risici af den antiretrovirale behandling for dig og dit barn. Der er rapporteret laktatacidose (i nogle tilfælde med dødelig udgang) hos gravide kvinder, der fik Zerit i kombination med anden antiretroviral behandling.

Hvis du har taget Zerit under graviditeten, kan din læge tilråde regelmæssige blodprøver og yderligere diagnostiske undersøgelser for at overvåge dit barns udvikling. For de børn, hvis mødre har taget NRTI'er i løbet af graviditeten, opvejede fordelene ved beskyttelsen mod hiv risikoen for at få bivirkninger.

Amning

Fortæl lægen, hvis du ammer. For at undgå overførsel af hiv til spædbarnet anbefales det, at hiv-smittede kvinder under ingen omstændigheder ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Zerit kan medføre svimmelhed og døsighed.

Hvis du oplever dette, må du ikke køre bil eller motorcykel eller betjenes maskiner.

Zerit indeholder lactose

Disse kapsler indeholder lactose. Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Zerit

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisninger. Er du i tvivl, så spørg lægen. Lægen har beregnet din daglige dosis på baggrund af din vægt og individuelle forhold. Du skal nøje overholde anvisningerne, da dette er den bedste mulighed for at udskyde udvikling af resistens over for lægemidlet. Du må ikke selv ændre doseringen. Du skal fortsætte med at tage medicinen, indtil din læge beslutter noget andet.

For voksne, som vejer 30 kg eller derover, er den sædvanlige startdosis 30 eller 40 mg 2 gange dagligt (med ca. 12 timers interval mellem hver dosis).

For at opnå den bedste optagelse skal kapslerne sluges sammen med et glas vand og helst mindst 1 time før et måltid og på tom mave. Hvis dette ikke er muligt, kan Zerit også tages sammen med et let måltid.

Hvis du har problemer med at sluge kapslerne, kan du spørge din læge om muligheden for at tage denne medicin som opløsning i stedet, eller du kan forsigtigt åbne kapslen og blande indholdet i noget mad.

Brug hos børn

Til børn, som vejer 30 kg eller derover, er den sædvanlige startdosis 30 eller 40 mg 2 gange dagligt (med ca. 12 timers interval mellem de to doser).

Børn over 3 måneder, som vejer mindre end 30 kg, skal have 1 mg/kg 2 gange dagligt.

Hvis du har taget for meget Zerit

Hvis du kommer til at tage for mange kapsler, eller hvis en anden ved en fejltagelse kommer til at sluge nogle, er der ingen umiddelbar fare. Du bør dog kontakte din læge eller nærmeste hospital og spørge om råd.

Hvis du har glemt at tage Zerit

Hvis du tilfældigvis har glemt at tage en dosis, skal du blot tage din næste dosis, som du plejer. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Zerit

Du skal diskutere beslutningen om at stoppe behandlingen med din læge

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Ved behandling af hiv-infektion er det ikke altid muligt at skelne mellem bivirkninger, der er forårsaget af Zerit, bivirkninger, der skyldes anden medicin, som du eventuelt tager samtidig, eller bivirkninger, som er komplikationer til infektioner. Det er derfor vigtigt, at du informerer din læge om enhver ændring i din helbredstilstand.

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glucose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og livsstil og for blodlipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Behandling med stavudin (Zerit) resulterer ofte i tab af fedt på benene, armene og i ansigtet (lipoatrofi). Dette tab af kropsfedt har vist sig ikke at være fedttab fuldt reversibelt efter ophør med stavudin. Din læge vil holde øje med tegn på lipoatrofi. Tal med din læge, hvis du bemærker fedttab på ben, arme og i ansigtet. Hvis der ses tegn på lipoatrofi, skal behandlingen med Zerit stoppes og din hiv-behandling ændres.

Patienter, som har været behandlet med Zerit, har indberettet følgende bivirkninger:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- asymptomatisk hyperlaktatæmi (ophobning af syre i blodet)
- lipoatrofi
- depression
- perifere neurologiske symptomer inklusive perifer neuropati, paræstesier og perifer neuritis (følelsesløshed, svækkelse, prikken eller smerter i arme og ben)
- svimmelhed, onorme drømme, hovedpine
- søvnløshed, træthed, abnorme tanker
- diarré, mavesmerter på grund af mavebesvær
- kvalme, fordøjelsesbesvær (dyspepsia)
- udslæt, kløe
- vedvarende træthed

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- laktatacidose (ophobning af syre i blodet) i nogle tilfælde med motorisk svækkelse (følelse af svaghed i arme, ben eller hænder)
- gynækomasti (bryster hos mænd)
- anoreksi (appetitløshed), angst, følelsesmæssig ustabilitet
- pankreatitis (betændelse i bugspytkirtlen), opkastning
- hepatitis (leverbetændelse), gulsot (gulfarvning af hud eller øjne)
- nældefeber (kløende udslæt), ledsmerter
- muskelsmerter, usædvanlig træthed eller svaghed

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- anæmi

- hyperglykæmi (forhøjet blodsukker)
- leversteatose (fedtlever)

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)

- trombocytopeni, neutropeni (blodsygdomme)
- sukkersyge (diabetes mellitus)
- motorisk svækkelse (oftest set ved tilfælde af symptomatisk hyperlaktatæmi eller laktatacidose-syndrom)
- leversvigt

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken eller på blisterkortet på glasset og/eller på blisterkortet efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 25 °C (Aclar/Aluminium blisterpakninger).

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C (HDPE beholdere).

Opbevares i originalpakningen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zerit indeholder:

- Aktivt stof: stavudin (20 mg).
- Øvrige indholdsstoffer i pulveret i den hårde kapsel: lactose (180 mg), magnesiumstearat, mikrokrySTALLINSK cellulose og natriumstivelsesglycolat.
- Indholdsstoffer i selve kapslen: gelatine, jernoxid farve (E172), silica, natriumlaurilsulfat og titandioxid (E171).
- Kapslen er mærket med spiseligt sort farvestof indeholdende shellac, propylenglycol, rensed vand, kaliumhydroxid og jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Zerit 20 mg hårde kapsler er brune og markeret med "BMS 1965" på den ene side og "20" på den anden side.

Zerit 20 mg hårde kapsler leveres i blisterpakninger med 56 hårde kapsler eller glas med 60 hårde kapsler. For at beskytte kapslerne mod fugt er der indlagt en tørre-cylinder i glasset.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelse

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Irland

Fremstiller

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

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Storbritannien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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 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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned AAAA}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Indlægsseddel: Information til brugeren

Zerit 30 mg hårde kapsler Stavudin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zerit
3. Sådan skal du tage Zerit
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Zerit tilhører en særlig gruppe af antiviral medicin, også kendt som antiretroviral medicin, som kaldes nukleosid revers transkriptasehæmmere (NRTIs).

Denne form for medicin anvendes til at behandle humant immundefektvirus- (hiv-) infektion.

I kombination med andre antiretrovirale stoffer nedsætter dette lægemiddel hiv-mængden og holder den på et lavt niveau. Samtidig øger det tallet af CD4-celler. Disse CD4-celler spiller en vigtig rolle i opretholdelsen af et sundt immunforsvar, der skal medvirke til at bekæmpe infektioner. Der er forskel på, hvor godt behandling med Zerit virker på patienterne. Lægen vil derfor kontrollere, hvor effektivt behandlingen virker på dig.

Zerit kan forbedre din tilstand, men kan ikke helbrede dig for din hiv-infektion. Du kan stadig smitte andre med hiv, selvom du tager dette lægemiddel, men risikoen er nedsat ved effektiv antiretroviral terapi. Tal med lægen om, hvilke forholdsregler der er nødvendige for at undgå at smitte andre personer. Under behandlingen kan der opstå andre infektioner (opportunistiske infektioner) på grund af det nedsatte immunforsvar. Disse infektioner kræver speciel og i nogle tilfælde forebyggende behandling.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zerit

Tag ikke Zerit

- Hvis du er allergisk over for stavudin eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i afsnit 6). Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds.
- Hvis du tager didanosin til behandling af hiv-infektion.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Zerit.

Før behandling med Zerit skal du fortælle det til din læge:

- hvis du har en nyre- eller leversygdom (som f.eks. leverbetændelse)
- hvis du har haft perifer neuropati (vedvarende følelsesløshed, snurren eller smerter i fødder og/eller hænder)
- hvis du har pankreatitis (betændelse i bugspytkirtlen).

Zerit kan i nogle tilfælde medføre en livsfarlig tilstand, som kaldes laktatacidose sammen med en forstørret lever. En sådan tilstand vil sædvanligvis først optræde efter nogle få måneders behandling. Denne sjældne men meget alvorlige bivirkning optræder hyppigere hos kvinder, specielt hvis de er meget overvægtige. Endvidere er der rapporteret sjældne tilfælde af leversvigt/nyresvigt eller livsfarlig leverbetændelse.

Patienter med kronisk leverbetændelse B eller C, som er behandlet med antiretrovirale midler, er i øget risiko for alvorlige og potentielt dødelige leverbivirkninger, og der kan være behov for blodprøver for at kontrollere leverfunktionen.

Hvis du udvikler en af følgende tilstande, skal du kontakte din læge:

- vedvarende følelsesløshed, snurren eller smerter i fødder og/eller hænder (dette kan være tegn på begyndende perifer neuropati, som skyldes påvirkning af nerverne), nedsat muskelkraft
- mavesmerter, kvalme eller opkastning
- hurtig dyb vejrtrækning, døsighed (som kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen, leverforstyrrelser som f.eks. leverbetændelse eller laktatacidose).

Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (AIDS) som tidligere har haft opportunistisk infektion, kan tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner forekomme kort efter, at anti-hiv behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som således gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer. Hvis du bemærker nogen som helst symptomer på infektion, skal du omgående informere din læge. Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter du er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, du er påbegyndt behandling. Du skal straks informere din læge for at få den nødvendige behandling, hvis du bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.

Under behandling med Zerit forekommer der ofte et gradvist tab af subkutan fedt (fedtlaget under huden). Tabet ses tydeligst i ansigtet samt på ben og arm. Kontakt lægen, hvis du bemærker sådanne forandringer.

Knogleproblemer

Nogle af de patienter, der får Zerit, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (hvor knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Til de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom hører blandt andre: Hvor længe den samtidige behandling med flere antiretrovirale lægemidler varer, anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, alvorligt nedsat immunforsvar samt (over-)vægt (højere *Body Mass Index* (BMI)). Stivhed, ømhed og smerter i leddene (især hofte, knæ og skulder) samt bevægelsesbesvær er tegn på knoglenekrose. Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, skal du fortælle det til din læge.

Brug af anden medicin sammen med Zerit

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Du må ikke tage Zerit, hvis du tager didanosin til behandling af hiv-infektion.

Fortæl det til lægen, hvis du tager en eller flere af følgende typer medicin, da der kan forekomme uønskede interaktioner:

- zidovudin til behandling af hiv-infektion
- doxorubicin til behandling af kræft

- ribavirin til behandling af leverbetændelse type C.

Brug af Zerit sammen med mad og drikke

For at få en maksimal virkning skal Zerit tages på tom mave og helst en time før et måltid. Hvis dette ikke er muligt, kan kapslerne også tages sammen med et let måltid.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Graviditet

Du skal kontakte din læge og drøfte de mulige bivirkninger samt fordele og risici af den antiretrovirale behandling for dig og dit barn. Der er rapporteret laktatacidose (i nogle tilfælde med dødelig udgang) hos gravide kvinder, der fik Zerit i kombination med anden antiretroviral behandling.

Hvis du har taget Zerit under graviditeten, kan din læge tilråde regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske undersøgelser for at overvåge dit barns udvikling. For de børn, hvis mødre har taget NRTI'er i løbet af graviditeten, opvejede fordelene ved beskyttelsen mod hiv risikoen for at få bivirkninger.

Amning

Fortæl lægen, hvis du ammer. For at undgå overførsel af hiv til spædbarnet anbefales det, at hiv-smittede kvinder under ingen omstændigheder ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Zerit kan medføre svimmelhed og døsighed.

Hvis du oplever dette, må du ikke køre bil eller motorcykel eller betjene maskiner.

Zerit indeholder lactose

Disse kapsler indeholder lactose. Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Zerit

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisninger. Er du i tvivl, så spørg lægen. Lægen har beregnet din daglige dosis på baggrund af din vægt og individuelle forhold. Du skal nøje overholde anvisningerne, da dette er den bedste mulighed for at udskyde udvikling af resistens over for lægemidlet. Du må ikke selv ændre doseringen. Du skal fortsætte med at tage medicinen, indtil din læge beslutter noget andet.

For voksne, som vejer 30 kg eller derover, er den sædvanlige startdosis 30 eller 40 mg 2 gange dagligt (med ca. 12 timers interval mellem hver dosis).

For at opnå den bedste optagelse skal kapslerne sluges sammen med et glas vand og helst mindst 1 time før et måltid og på tom mave. Hvis dette ikke er muligt, kan Zerit også tages sammen med et let måltid.

Hvis du har problemer med at sluge kapslerne, kan du spørge din læge om muligheden for at tage denne medicin som opløsning i stedet, eller du kan forsigtigt åbne kapslen og blande indholdet i noget vand.

Brug hos børn

Til børn, som vejer 30 kg eller derover, er den sædvanlige startdosis 30 eller 40 mg 2 gange dagligt (med ca. 12 timers interval mellem de to doser).

Børn over 3 måneder, som vejer mindre end 30 kg, skal have 1 mg/kg 2 gange dagligt.

Hvis du har taget for meget Zerit

Hvis du kommer til at tage for mange kapsler, eller hvis en anden ved en fejltagelse kommer til at sluge nogle, er der ingen umiddelbar fare. Du bør dog kontakte din læge eller nærmeste hospital og spørge om råd.

Hvis du har glemt at tage Zerit

Hvis du tilfældigvis har glemt at tage en dosis, skal du blot tage din næste dosis, som du plejer. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Zerit

Du skal diskutere beslutningen om at stoppe behandlingen med din læge.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Ved behandling af hiv-infektion, er det ikke altid muligt at skelne mellem bivirkninger, der er forårsaget af Zerit, bivirkninger, der skyldes anden medicin, som du eventuelt tager samtidig, eller bivirkninger, som er komplikationer til infektioner. Det er derfor vigtigt, at du informerer din læge om enhver ændring i din helbredstilstand.

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glucose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og livsstil, og for blodlipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Behandling med stavudin (Zerit) resulterer ofte i tab af fedt på benene, armene og i ansigtet (lipoatrofi). Dette tab af kropsfedt har vist sig ikke at være fuldt reversibelt efter ophør med stavudin. Din læge vil holde øje med tegn på lipoatrofi. Tal med din læge, hvis du bemærker fedttab på ben, arme og i ansigtet. Hvis der ses tegn på lipoatrofi, skal behandlingen med Zerit stoppes og din hiv-behandling ændres.

Patienter, som har været behandlet med Zerit, har indberettet følgende bivirkninger:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- asymptomatisk hypoklataæmi (ophobning af syre i blodet)
- lipoatrofi
- depression
- perifere neurologiske symptomer inklusive perifer neuropati, paræstesier og perifer neuritis (følelsesløshed, svaghed, prikken eller smerter i arme og ben)
- svimmelhed, abnorme drømme, hovedpine
- sømangel, døsighed, abnorme tanker
- diarré, mavesmerter på grund af mavebesvær
- kvalme, fordøjelsesbesvær (dyspepsia)
- udslæt, kløe
- voldsom træthed

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- laktatacidose (ophobning af syre i blodet) i nogle tilfælde med motorisk svækkelse (følelse af svaghed i arme, ben eller hænder)
- gynækomasti (bryster hos mænd)
- anoreksi (appetitløshed), angst, følelsesmæssig ustabilitet
- pankreatitis (betændelse i bugspytkirtlen), opkastning
- hepatitis (leverbetændelse), gulsot (gulfarvning af hud eller øjne)
- nældefeber (kløende udslæt), ledsmerter

- muskelsmerter, usædvanlig træthed eller svaghed

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- anæmi
- hyperglykæmi (forhøjet blodsukker)
- leversteatose (fedtlever)

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)

- trombocytopeni, neutropeni (blodsygdomme)
- sukkersyge (diabetes mellitus)
- motorisk svækkelse (oftest set ved tilfælde af symptomatisk hyperlaktatæmi eller laktatacidose syndrom)
- leversvigt

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken eller etiketten på glasset og/eller på blisterkortet efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 25 °C (Aclar/Aluminium blisterpakninger).

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C (HDPE-beholdere).

Opbevares i originalpakningen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelse og yderligere oplysninger

Zerit indeholder:

- Aktivt stof: stavudin (30 mg).
- Øvrige indholdsstoffer i pulveret i den hårde kapsel: lactose (180 mg), magnesiumstearat, mikrokrySTALLinsk cellulose og natriumstivelsesglycolat.
- Indholdsstoffer i selve kapslen: gelatine, jernoxid farve (E172), silica, natriumlaurilsulfat og titaniumdioxid (E171).

Kapslen er mærket med spiseligt sort farvestof indeholdende shellac, propylenglycol, rensset vand, kaliumhydroxid og jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Zerit 30 mg hårde kapsler er lys og mørk orange og markeret med "BMS 1966" på den ene side og "30" på den anden side.

Zerit 30 mg hårde kapsler leveres i blisterpakninger med 56 hårde kapsler eller glas med 60 hårde kapsler. For at beskytte kapslerne mod fugt er der indlagt en tørre-cylinder i glasset.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelse
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15
D15 T867
Irland

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

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Storbritannien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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.
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.
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 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

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

Portugal

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

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 21 222

Sverige

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

United Kingdom

Denne indlægsseddel blev senest ændret måned AAAA}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Indlægsseddel: Information til brugeren

Zerit 40 mg hårde kapsler Stavudin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zerit
3. Sådan skal du tage Zerit
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Zerit tilhører en særlig gruppe af antiviral medicin, også kendt som antiretroviral medicin, som kaldes nukleosid revers transkriptasehæmmere (NRTIs).

Denne form for medicin anvendes til at behandle humant immundefektvirus- (hiv-) infektion.

I kombination med andre antiretrovirale stoffer nedsætter dette lægemiddel hiv-mængden og holder den på et lavt niveau. Samtidig øger det tallet af CD4-celler. Disse CD4-celler spiller en vigtig rolle i opretholdelsen af et sundt immunforsvar, der skal medvirke til at bekæmpe infektioner. Der er forskel på, hvor godt behandling med Zerit virker på patienterne. Lægen vil derfor kontrollere, hvor effektivt behandlingen virker på dig.

Zerit kan forbedre din tilstand, men kan ikke helbrede dig for din hiv-infektion. Du kan stadig smitte andre med hiv, selvom du tager dette lægemiddel, men risikoen er nedsat ved effektiv antiretroviral terapi. Tal med lægen om, hvilke forholdsregler der er nødvendige for at undgå at smitte andre personer. Under behandlingen kan der opstå andre infektioner (opportunistiske infektioner) på grund af det nedsatte immunforsvar. Disse infektioner kræver speciel og i nogle tilfælde forebyggende behandling.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zerit

Tag ikke Zerit

- Hvis du er allergisk over for stavudin eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i afsnit 6). Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds.
- Hvis du tager didanosin til behandling af hiv-infektion.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Zerit.

Før behandling med Zerit skal du fortælle det til din læge:

- hvis du har en nyre- eller leversygdom (som f.eks. leverbetændelse)

- hvis du har haft perifer neuropati (vedvarende følelsesløshed, snurren eller smerter i fødder og/eller hænder)
- hvis du har pankreatitis (betændelse i bugspytkirtlen).

Zerit kan i nogle tilfælde medføre en livsfarlig tilstand, som kaldes laktatacidose sammen med en forstørret lever. En sådan tilstand vil sædvanligvis først optræde efter nogle få måneders behandling. Denne sjældne men meget alvorlige bivirkning optræder hyppigere hos kvinder, specielt hvis de er meget overvægtige. Endvidere er der rapporteret sjældne tilfælde af leversvigt/nyresvigt eller livsfarlig leverbetændelse.

Patienter med kronisk leverbetændelse B eller C, som er behandlet med antiretrovirale midler, er i øget risiko for alvorlige og potentielt dødelige leverbivirkninger, og der kan være behov for blodprøver for at kontrollere leverfunktionen.

Hvis du udvikler en af følgende tilstande, skal du kontakte din læge:

- vedvarende følelsesløshed, snurren eller smerter i fødder og/eller hænder (dette kan være tegn på begyndende perifer neuropati, som skyldes påvirkning af nerverne), nedsat muskelkraft
- mavesmerter, kvalme eller opkastning
- hurtig dyb vejrtrækning, døsighed (som kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen, leverforstyrrelser som f.eks. leverbetændelse eller laktatacidose).

Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (AIDS) som tidligere har haft opportunistisk infektion, kan tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner forekomme kort efter, at anti-hiv behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som således gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer. Hvis du bemærker nogen som helst symptomer på infektion, skal du omgående informere din læge. Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter du er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, du er påbegyndt behandling. Du skal straks informere din læge for at få den nødvendige behandling, hvis du bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.

Under behandling med Zerit forekommer der ofte et gradvist tab af subkutant fedt (fedtlaget under huden). Tabet ses tydeligst i ansigtet samt på ben og arm. Kontakt lægen, hvis du bemærker sådanne forandringer.

Knogleproblemer

Nogle af de patienter, der får Zerit, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (hvor knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Til de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom hører blandt andre: Hvor længe den samtidige behandling med flere antiretrovirale lægemidler varer, anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, alvorligt nedsat immunforsvar samt (over-)vægt (højere *Body Mass Index* (BMI)). Stivhed, ømhed og smerter i leddene (især i lufte, knæ og skulder) samt bevægelsesbesvær er tegn på knoglenekrose. Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, skal du fortælle det til din læge.

Brug af anden medicin sammen med Zerit

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Du må ikke tage Zerit, hvis du tager didanosin til behandling af hiv-infektion.

Fortæl det til lægen, hvis du tager en eller flere af følgende typer medicin, da der kan forekomme uønskede interaktioner:

- zidovudin til behandling af hiv-infektion
- doxorubicin til behandling af kræft
- ribavirin til behandling af leverbetændelse type C.

Brug af Zerit sammen med mad og drikke

For at få en maksimal virkning skal Zerit tages på tom mave og helst en time før et måltid. Hvis dette ikke er muligt, kan kapslerne også tages sammen med et let måltid.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Graviditet

Du skal kontakte din læge og drøfte de mulige bivirkninger samt fordele og risici af den antiretrovirale behandling for dig og dit barn. Der er rapporteret laktatacidose (i nogle tilfælde med dødelig udgang) hos gravide kvinder, der fik Zerit i kombination med anden antiretroviral behandling.

Hvis du har taget Zerit under graviditeten, kan din læge tilråde regelmæssige blodprøver og yderligere diagnostiske undersøgelser for at overvåge dit barns udvikling. For de børn, hvis mødre har taget NRTI'er i løbet af graviditeten, opvejede fordelene ved beskyttelsen mod hiv risikoen for at få bivirkninger.

Amning

Fortæl lægen, hvis du ammer. For at undgå overførsel af hiv til spædbarnet anbefales det, at hiv-smittede kvinder under ingen omstændigheder ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Zerit kan medføre svimmelhed og døsighed.

Hvis du oplever dette, må du ikke køre bil eller motorcykel eller betjenes maskiner.

Zerit indeholder lactose

Disse kapsler indeholder lactose. Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Zerit

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisninger. Er du i tvivl, så spørg lægen. Lægen har beregnet din daglige dosis på baggrund af din vægt og individuelle forhold. Du skal nøje overholde anvisningerne, da dette er den bedste mulighed for at udskyde udvikling af resistens over for lægemidlet. Du må ikke selv ændre doseringen. Du skal fortsætte med at tage medicinen, indtil din læge beslutter noget andet.

For voksne, som vejer 30 kg eller derover, er den sædvanlige startdosis 30 eller 40 mg 2 gange dagligt (med ca. 12 timers interval mellem hver dosis).

For at opnå den bedste optagelse skal kapslerne sluges sammen med et glas vand og helst mindst 1 time før et måltid og på tom mave. Hvis dette ikke er muligt, kan Zerit også tages sammen med et let måltid.

Hvis du har problemer med at sluge kapslerne, kan du spørge din læge om muligheden for at tage denne medicin som opløsning i stedet, eller du kan forsigtigt åbne kapslen og blande indholdet i noget mad.

Brug hos børn

Til børn, som vejer 30 kg eller derover, er den sædvanlige startdosis 30 eller 40 mg 2 gange dagligt (med ca. 12 timers interval mellem de to doser).

Børn over 3 måneder, som vejer mindre end 30 kg, skal have 1 mg/kg 2 gange dagligt.

Hvis du har taget for meget Zerit

Hvis du kommer til at tage for mange kapsler, eller hvis en anden ved en fejltagelse kommer til at sluge nogle, er der ingen umiddelbar fare. Du bør dog kontakte din læge eller nærmeste hospital og spørge om råd.

Hvis du har glemt at tage Zerit

Hvis du tilfældigvis har glemt at tage en dosis, skal du blot tage din næste dosis, som du plejer. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Zerit

Du skal diskutere beslutningen om at stoppe behandlingen med din læge.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Ved behandling af hiv-infektion er det ikke altid muligt at skelne mellem bivirkninger, der er forårsaget af Zerit, bivirkninger, der skyldes anden medicin, som du eventuelt tager samtidig, eller bivirkninger, som er komplikationer til infektioner. Det er derfor vigtigt, at du informerer din læge om enhver ændring i din helbredstilstand.

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glucose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og livsstil og for blodlipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Behandling med stavudin (Zerit) resulterer ofte i tab af fedt på benene, armene og i ansigtet (lipoatrofi). Dette tab af kropsfedt har vist sig ikke at være fuldt reversibelt efter ophør med stavudin. Din læge vil holde øje med tegn på lipoatrofi. Hvis der ses tegn på lipoatrofi, skal behandlingen med Zerit stoppes og din hiv-behandling ændres.

Patienter, som har været behandlet med Zerit, har indberettet følgende bivirkninger:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- asymptomatisk hyperlaktataemi (ophobning af syre i blodet)
- lipoatrofi
- depression
- perifere neurologiske symptomer inklusive perifer neuropati, paræstesier og perifer neuritis (følelsesløshed, svaghed, prikken eller smerter i arme og ben)
- svimmelhed, abnorme drømme, hovedpine
- søvnløshed, træthed, abnorme tanker
- diarré, mavesmerter på grund af mavebesvær
- kvalme, forøget følsomhed (dyspepsia)
- udslæt, kløe
- udmattelse og træthed

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- laktatacidose (ophobning af syre i blodet) i nogle tilfælde med motorisk svækkelse (følelse af svaghed i arme, ben eller hænder)
- gynækomasti (bryster hos mænd)
- anoreksi (appetitløshed), angst, følelsesmæssig ustabilitet
- pankreatitis (betændelse i bugspytkirtlen), opkastning
- hepatitis (leverbetændelse), gulsot (gulfarvning af hud eller øjne)
- nældefeber (kløende udslæt), ledsmerter
- muskelsmerter, usædvanlig træthed eller svaghed

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- anæmi
- hyperglykæmi (forhøjet blodsukker)

- leversteatose (fedtlever)

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)

- trombocytopeni, neutropeni (blodsygdomme)
- sukkersyge (diabetes mellitus)
- motorisk svækkelse (oftest set ved tilfælde af symptomatisk hyperlaktatæmi eller laktatacidose-syndrom)
- leversvigt

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken eller etilættten på glasset og/eller på blisterkortet efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 25 °C (Aclar/Aluminium blisterpakninger).

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C (HDPE-beholdere).

Opbevares i originalpakningen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zerit indeholder:

- Aktivt stof: stavudin (40 mg).
- Øvrige indholdsstoffer i pulveret i den hårde kapsel: lactose (240 mg), magnesiumstearat, mikrokrySTALLIN cellulose og natriumstivelsesglycolat.
- Indholdsstoffer i selve kapslen: gelatine, jernoxid farve (E172), silica, natriumlaurilsulfat og titanidioxid (E171).
- Kapslen er mærket med spiseligt sort farvestof indeholdende shellac, propylenglycol, rensset vand, kaliumhydroxid og jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Zerit 40 mg hårde kapsler er mørk orange og markeret med "BMS 1967" på den ene side og "40" på den anden side.

Zerit 40 mg hårde kapsler leveres i blisterpakninger med 56 hårde kapsler eller glas med 60 hårde kapsler. For at beskytte kapslerne mod fugt er der indlagt en tørre-cylinder i glasset.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelse

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Irland

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

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Storbritannien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Tlf: + 47 67 55 53 50

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074500

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.
Tel: +371 67708347

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 1730

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned AAAA}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Indlægsseddel: Information til brugeren

Zerit 200 mg pulver til oral opløsning Stavudin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zerit
3. Sådan skal du tage Zerit
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Zerit tilhører en særlig gruppe af antiviral medicin, også kendt som antiretroviral medicin, som kaldes nukleosid revers transkriptasehæmmere (NRTIs).

Denne form for medicin anvendes til at behandle humant immundefektvirus- (hiv-) infektion.

I kombination med andre antiretrovirale stoffer nedsætter dette lægemiddel hiv-mængden og holder den på et lavt niveau. Samtidig øger det tallet af CD4-celler. Disse CD4-celler spiller en vigtig rolle i opretholdelsen af et sundt immunforsvar, der skal medvirke til at bekæmpe infektioner. Der er forskel på, hvor godt behandling med Zerit virker på patienterne. Lægen vil derfor kontrollere, hvor effektivt behandlingen virker på dig.

Zerit kan forbedre din tilstand, men kan ikke helbrede dig for din hiv-infektion. Du kan stadig smitte andre med hiv, selvom du tager dette lægemiddel, men risikoen er nedsat ved effektiv antiretroviral terapi. Tal med lægen om, hvilke forholdsregler der er nødvendige for at undgå at smitte andre personer. Under behandlingen kan der opstå andre infektioner (opportunistiske infektioner) på grund af det nedsatte immunforsvar. Disse infektioner kræver speciel og i nogle tilfælde forebyggende behandling.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zerit

Tag ikke Zerit

- Hvis du er allergisk over for stavudin eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i afsnit 6). Spørg din læge eller apotekspersonalet til råd.
- Hvis du tager didanosin til behandling af hiv-infektion.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Zerit.

Før behandling med Zerit skal du fortælle det til din læge:

- hvis du har en nyre- eller leversygdom (som f.eks. leverbetændelse)

- hvis du har haft perifer neuropati (vedvarende følelsesløshed, snurren eller smerter i fødder og/eller hænder)
- hvis du har pankreatitis (betændelse i bugspytkirtlen).

Zerit kan i nogle tilfælde medføre en livsfarlig tilstand, som kaldes laktatacidose sammen med en forstørret lever. En sådan tilstand vil sædvanligvis først optræde efter nogle få måneders behandling. Denne sjældne men meget alvorlige bivirkning optræder hyppigere hos kvinder, specielt hvis de er meget overvægtige. Endvidere er der rapporteret sjældne tilfælde af leversvigt/nyresvigt eller livsfarlig leverbetændelse.

Patienter kronisk hepatitis B eller C, som er behandlet med antiretrovirale lægemidler, er i øget risiko for alvorlige og potentielt dødelige leverbivirkninger, og der kan være behov for blodprøver for at kontrollere leverfunktionen.

Hvis du udvikler en af følgende tilstande, skal du kontakte din læge:

- vedvarende følelsesløshed, snurren eller smerter i fødder og/eller hænder (dette kan være tegn på begyndende perifer neuropati, som skyldes påvirkning af nerverne), nedsat muskelkraft
- mavesmerter, kvalme eller opkastning
- hurtig dyb vejrtrækning, døsighed (som kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen, leverforstyrrelser som f.eks. leverbetændelse eller laktatacidose).

Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (AIDS) som tidligere har haft opportunistisk infektion, kan tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner forekomme kort efter, at anti-hiv-behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som således gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer. Hvis du bemærker nogen som helst symptomer på infektion, skal du omgående informere din læge. Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter du er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, du er påbegyndt behandling. Du skal straks informere din læge for at få den nødvendige behandling, hvis du bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.

Under behandling med Zerit forekommer der ofte et gradvist tab af subkutant fedt (fedtlaget under huden). Dette fedttab ses tydeligst i ansigtet og på ben og arm. Kontakt lægen, hvis du bemærker sådanne forandringer.

Knogleproblemer

Nogle af de patienter, der får Zerit, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (hvor knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Til de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom hører blandt andre: Hvor længe den samtidige behandling med flere antiretrovirale lægemidler varer, anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, alvorligt nedsat immunforsvar samt (over-)vægt (højere *Body Mass Index (BMI)*). Stivhed, ømhed og smerter i leddene (især i lufte, knæ og skulder) samt bevægelsesbesvær er tegn på knoglenekrose. Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, skal du fortælle det til din læge.

Brug af anden medicin sammen med Zerit

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Du må ikke tage Zerit, hvis du tager didanosin til behandling af hiv-infektion.

Fortæl det til lægen, hvis du tager en eller flere af følgende typer medicin, da der kan forekomme uønskede interaktioner:

- zidovudin til behandling af hiv-infektion
- doxorubicin til behandling af kræft
- ribavirin til behandling af leverbetændelse type C.

Brug af Zerit sammen med mad og drikke

Får at få en maksimal virkning skal Zerit tages på tom mave og helst en time før et måltid. Hvis dette ikke er muligt, kan Zerit også tages sammen med et let måltid.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Graviditet

Du skal kontakte din læge og drøfte de mulige bivirkninger samt fordele og risici af den antiretrovirale behandling for dig og dit barn. Der er rapporteret laktatacidose (i nogle tilfælde med dødelig udgang) hos gravide kvinder, der fik Zerit i kombination med anden antiretroviral behandling.

Hvis du har taget Zerit under graviditeten, kan din læge tilråde regelmæssige blodprøver og yderligere diagnostiske undersøgelser for at overvåge dit barns udvikling. For de børn, hvis mødre har taget NRTI'er i løbet af graviditeten, opvejede fordelene ved beskyttelsen mod hiv risikoen for at få bivirkninger.

Amning

Fortæl lægen, hvis du ammer. For at undgå overførsel af hiv til spædbarnet anbefales det, at hiv-smittede kvinder under ingen omstændigheder ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Zerit kan medføre svimmelhed og døsighed.

Hvis du oplever dette, må du ikke køre bil eller motorcykel eller betjene maskiner.

Zerit indeholder saccharose og konserveringsmidler

Efter opløsning med vand indeholder den færdige opløsning 50 mg saccharose pr. ml opløsning.

Dette bør tages i betragtning hos patienter med sukkersyge. Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Lægemidlet kan skade tænderne.

Lægemidlet indeholder methylhydroxybenzoat (E218) og propylhydroxybenzoat (E216) som kan fremkalde allergiske reaktioner (evt. ferskede).

3. Sådan skal du tage Zerit

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisninger. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Lægen har beregnet din daglige dosis på baggrund af din vægt og individuelle forhold. Du skal nøje overholde anvisningerne, da dette er den bedste mulighed for at udskyde udvikling af resistens over for lægemidlet. Du må ikke selv ændre doseringen. Du skal fortsætte med at tage medicinen, indtil din læge beslutter noget andet.

For voksne, som vejer 30 kg eller derover, er den sædvanlige startdosis 30 eller 40 mg 2 gange dagligt (med ca. 12 timers interval mellem hver dosis).

For at opnå den bedste optagelse skal Zerit tages mindst 1 time før et måltid og på tom mave. Hvis dette ikke er muligt, kan Zerit også tages sammen med et let måltid.

Tilbered den færdige opløsning ved at blande pulveret med 202 ml vand eller ved langsomt at tilsætte vand op til den øverste kant af flaskens etiket som vist med pilene. Skru dernæst låget tæt på og omryst flasken grundigt, indtil pulveret er fuldstændig opløst, og anvend det vedlagte målebæger til at indtage opløsningen. For spædbørn, hvor en dosis på mindre end 10 ml er påkrævet, skal man bede om en sprøjte på apoteket til at afmåle den nøjagtige dosis. Du skal ikke bekymre dig om, at opløsningen godt kan være en smule grumset efter tilsætning af vand; det er helt normalt. Om nødvendigt kan du rådføre dig med din læge eller apotekspersonalet angående blandingssproceduren.

Brug hos børn

Til børn, som vejer 30 kg eller derover, er den sædvanlige startdosis 30 eller 40 mg 2 gange dagligt (med ca. 12 timers interval mellem de to doser).

Nyfødte, fra fødslen til 13 dage, skal have 0,5 mg/kg to gange dagligt. Børn, der er mindst 14 dage, og som vejer under 30 kg, skal have 1 mg/kg to gange dagligt.

Hvis du har taget for meget Zerit

Hvis du kommer til at tage for meget af opløsningen, eller hvis en eller anden ved en fejltagelse kommer til at sluge noget, er der ingen umiddelbare fare. Du bør dog kontakte din læge eller nærmeste hospital og spørge om råd.

Hvis du har glemt at tage Zerit

Hvis du tilfældigvis har glemt at tage en dosis, skal du blot tage din næste dosis, som du plejer. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Zerit

Du skal diskutere beslutningen om at stoppe behandlingen med din læge.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Ved behandling af hiv-infektion, er det ikke altid muligt at skelne mellem bivirkninger, der er forårsaget af Zerit, bivirkninger, der skyldes anden medicin, som du eventuelt tager samtidig, eller bivirkninger, som er komplikationer til infektionen. Det er derfor vigtigt, at du informerer din læge om enhver ændring i din helbredstilstand.

Under hiv-behandling kan der forekomme vægstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glucose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og livsstil, og for blodlipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Behandling med stavudin (Zerit) resulterer ofte i tab af fedt på benene, armene og i ansigtet (lipoatrofi). Dette tab af kropsfedt har vist sig ikke at være fuldt reversibelt efter ophør med stavudin. Din læge vil holde øje med tegn på lipoatrofi. Tal med din læge, hvis du bemærker tegn på lipoatrofi. Hvis der ses tegn på lipoatrofi, skal behandlingen med Zerit stoppes og din hiv-behandling ændres.

Patienter, som har været behandlet med Zerit, har indberettet følgende bivirkninger:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- asymptomatisk hyperlaktatæmi (ophobning af syre i blodet)
- lipoatrofi
- depression
- perifere neurologiske symptomer inklusive perifer neuropati, paræstesier og perifer neuritis (følelsesløshed, svaghed, prikken eller smerter i arme og ben)
- svimmelhed, abnorme drømme, hovedpine
- søvnløshed, døsigthed, abnorme tanker
- diarré, mavesmerter på grund af mavebesvær
- kvalme, fordøjelsesbesvær (dyspepsia)
- udslæt, kløe
- voldsom træthed

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- laktatacidose (ophobning af syre i blodet) i nogle tilfælde med motorisk svækkelse (følelse af svaghed i arme, ben eller hænder)

- gynækomasti (bryster hos mænd)
- anoreksi (appetitløshed), angst, følelsesmæssig ustabilitet
- pankreatitis (betændelse i bugspytkirtlen), opkastning
- hepatitis (leverbetændelse), gulsot (gulfarvning af hud eller øjne)
- nældefeber (kløende udslæt), ledsmerter
- muskelsmerter, usædvanlig træthed eller svaghed

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- anæmi
- hyperglykæmi (forhøjet blodsukker)
- leversteatose (fedtlever)

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)

- trombocytopeni, neutropeni (blodsygdomme)
- sukkersyge (diabetes mellitus)
- motorisk svækkelse (oftest set ved tilfælde af symptomatisk hyperlaktatæmi eller laktacidose-syndrom)
- leversvigt

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [den nationale rapporteringssystem](#) anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på flasken og på kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Det tørre pulver må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Skal opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

Den tilberedte orale opløsning er stabil i 30 dage i køleskab (2° C-8 °C).

Hold flasken tæt tillukket.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløb, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zerit indeholder:

- Aktiv indholdsstof: stavudin (200 mg).
- Øvrige indholdsstoffer i pulveret: kirsebærsmag, methylhydroxybenzoat (E218), propylhydroxybenzoat (E216), silica, simethicon, natriumcarmellose, sorbinsyre, stearat-emulgeringsmidler og saccharose.

Udseende og pakningsstørrelser

Pulveret indeholder 200 mg stavudin. Den tilberedte opløsning indeholder 1 mg stavudin per ml. Før tilberedning er Zerit pulver er gråligshvidt til lyserødt grynet pulver. Pulveret tilsættes 202 ml vand og resulterer i 210 ml farveløs til let lyserød og uklar opløsning. Zerit 200 mg pulver til oral opløsning leveres i en 200 ml flaske.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstillerIndehaver af markedsføringstilladelsen

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Irland

Fremstiller

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Contrada Fontana del Ceraso

03012 Anagni (FR)

Italien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

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 11 35

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>