

Ce médicament n'est plus autorisé

**ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zerit 15 mg gélules
Zerit 20 mg gélules
Zerit 30 mg gélules
Zerit 40 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Zerit 15 mg gélules

Chaque gélule contient 15 mg de stavudine.
Excipients à effet notoire :
Chaque gélule contient 80,84 mg de lactose anhydre
Chaque gélule contient 40,42 mg de lactose monohydrate.

Zerit 20 mg gélules

Chaque gélule contient 20 mg de stavudine.
Excipients à effet notoire :
Chaque gélule contient 121,30 mg de lactose anhydre
Chaque gélule contient 60,66 mg de lactose monohydrate.

Zerit 30 mg gélules

Chaque gélule contient 30 mg de stavudine.
Excipients à effet notoire :
Chaque gélule contient 121,09 mg de lactose anhydre.
Chaque gélule contient 60,54 mg de lactose monohydrate.

Zerit 40 mg gélules

Chaque gélule contient 40 mg de stavudine.
Excipients à effet notoire :
Chaque gélule contient 159,06 mg de lactose anhydre
Chaque gélule contient 79,53 mg de lactose monohydrate.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules.

Zerit 15 mg gélules

La gélule est rouge et jaune opaque et gravée "BMS" sur un code BMS "1964" d'un côté et "15" de l'autre côté.

Zerit 20 mg gélules

La gélule est brune opaque et gravée "BMS" sur un code BMS "1965" d'un côté et "20" de l'autre côté.

Zerit 30 mg gélules

La gélule est orange clair et orange foncé opaque et gravée "BMS" sur un code BMS "1966" d'un côté et "30" de l'autre côté.

Zerit 40 mg gélules

La gélule est orange foncé opaque et gravée “BMS” sur un code BMS “1967” d’un côté et “40” de l’autre côté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zerit est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux pour le traitement des patients adultes et des patients pédiatriques (âgés de plus de 3 mois) infectés par le VIH uniquement quand d'autres antirétroviraux ne peuvent être utilisés.

La durée du traitement par Zerit doit être la plus courte possible (voir rubrique 4.2)

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement devra être initié par un médecin spécialiste dans la prise en charge de l'infection VIH (voir rubrique 4.4).

Chez les patients débutant leur traitement avec Zerit, la durée du traitement doit être la plus courte possible, le remplacement de Zerit par une autre option thérapeutique devant être envisagé dès que possible. En ce qui concerne les patients déjà sous traitement par Zerit, ils doivent faire l'objet d'une surveillance fréquente et un remplacement de Zerit par une autre option thérapeutique doit être envisagé à chaque fois que c'est possible (voir rubrique 4.4).

Posologie

Adultes : la dose orale recommandée est de

| Poids du patient | Posologie de Zerit |
|------------------|---|
| < 60 kg | 30 mg deux fois par jour (toutes les 12 heures) |
| ≥ 60 kg | 60 mg deux fois par jour (toutes les 12 heures) |

Population pédiatrique

Adolescents, enfants et nourrissons âgés de plus de 3 mois : la dose orale recommandée est de

| Age et poids du patient | Posologie de Zerit |
|-------------------------|---|
| < 30 kg | 1 mg/kg deux fois par jour (toutes les 12 heures) |
| ≥ 30 kg | posologie adulte |

La formulation poudre pour solution buvable de Zerit doit être utilisée chez les nourrissons de moins de 3 mois. Les patients adultes ayant des difficultés pour avaler les gélules peuvent demander à leur médecin la possibilité de changer pour la formulation poudre pour solution buvable de ce médicament.

Veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de la poudre pour solution buvable.

Adaptations posologiques

Neuropathies périphériques : si des symptômes de neuropathies périphériques surviennent (habituellement caractérisées par un engourdissement persistant, des fourmillements ou des douleurs des pieds ou des mains) (voir rubrique 4.4), Zerit doit être remplacé par un autre médicament antirétroviral si possible. Dans les rares cas où cela n'est pas possible, une réduction de la dose de stavudine peut être envisagée tout en surveillant attentivement les symptômes de neuropathie et en s'assurant qu'une suppression virologique satisfaisante est maintenue.

Les bénéfices potentiels de la réduction de dose doivent être évalués au cas par cas au regard des risques potentiels liés à cette réduction de dose (concentrations intracellulaires plus faibles avec risque d'émergence de résistance).

Populations particulières

Sujets âgés : Zerit n'a pas été étudié de façon spécifique chez des patients âgés de plus de 65 ans.

Insuffisance hépatique : aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Insuffisance rénale : les posologies suivantes sont recommandées

| Poids du patient | Posologie de Zerit (fonction de la clairance de la créatinine) | |
|------------------|--|---|
| | 26-50 ml/min | ≤ 25 ml/min (*comprenant les sujets sous dialyse) |
| < 60 kg | 15 mg deux fois par jour | 15 mg une fois par jour |
| ≥ 60 kg | 20 mg deux fois par jour | 20 mg une fois par jour |

* Les patients hémodialysés doivent prendre Zerit après leur séance d'hémodialyse, et à la même heure les jours où ils n'ont pas de dialyse.

L'excrétion urinaire étant également la voie majoritaire d'élimination de la stavudine en pédiatrie, la clairance de la stavudine peut être altérée en cas d'insuffisance rénale chez ces patients. Bien qu'il n'y ait pas de données suffisantes pour recommander un ajustement de dose de Zerit dans cette population, une réduction de dose et/ou une augmentation de l'intervalle entre les doses doit être envisagée. Il n'y a pas de posologie recommandée chez les nourrissons de moins de 3 mois avec une insuffisance rénale.

Méthode d'administration

Pour une absorption optimale, Zerit doit être pris à jeun (c'est-à-dire au moins 1 heure avant les repas), mais si cela n'est pas possible, Zerit peut être pris au cours d'un repas léger. Zerit peut également être administré en ouvrant la gélule avec précaution et en mélangeant son contenu avec de la nourriture.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients listé à la rubrique 6.1.

Co-administration avec l'azidothymidine en raison de possibles effets indésirables graves, voire mortels, notamment acidose lactique, anomalies de la fonction hépatique, pancréatite et neuropathie périphérique (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

Un traitement par la stavudine est associé à plusieurs effets indésirables graves, tels qu'une acidose lactique, une lipoatrophie et une polyneuropathie, pour lesquels le mécanisme potentiel sous-jacent est la toxicité mitochondriale. Etant donné ces risques potentiels, une évaluation du bénéfice-risque pour chaque patient doit être effectuée et une option thérapeutique alternative par un autre antirétroviral doit être soigneusement considérée (voir *acidose lactique*, *lipoatrophie*, et *neuropathie périphérique* ci-dessous et rubrique 4.8).

| |
|---|
| <i>Acidose lactique</i> : Une acidose lactique, associée habituellement à une hépatomégalie et à une stéatose hépatique, a été observée après administration de stavudine. Des symptômes précoces |
|---|

(hyperlactatémie symptomatique) incluent des troubles digestifs bénins (nausées, vomissements et douleurs abdominales), malaise non spécifique, perte d'appétit, perte de poids, symptômes respiratoires (respiration rapide et/ou profonde) ou neurologiques (incluant un déficit moteur). L'acidose lactique entraîne une mortalité élevée et peut être associée à une pancréatite, une insuffisance hépatique, une insuffisance rénale, ou une paralysie motrice.

L'acidose lactique apparaît généralement après quelques mois, voire plusieurs mois de traitement.

Le traitement par stavudine doit être interrompu en cas d'hyperlactatémie symptomatique et d'acidose métabolique/lactique, d'hépatomégalie progressive, ou d'élévation rapide des

transaminases. L'administration de stavudine se fera avec une prudence particulière chez tous les patients (notamment les femmes obèses) ayant une hépatomégalie, une hépatite ou tout autre facteur de risque connu d'atteinte hépatique et de stéatose hépatique (y compris certains médicaments et l'alcool). Les patients co-infectés par le virus de l'hépatite C et traités par interféron alpha et ribavirine sont particulièrement exposés.

Les patients à risque élevé devront faire l'objet d'une étroite surveillance (voir aussi rubrique 4.6).

Maladie hépatique : des hépatites ou des insuffisances hépatiques, fatales dans certains cas, ont été rapportées. La tolérance et l'efficacité de la stavudine n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces médicaments.

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Dans le cas d'une augmentation rapide des transaminases hépatiques (ALAT ou ASAT, > 5 fois la limite supérieure de la normale), l'arrêt de Zerit et de tout médicament potentiellement hépatotoxique devra être envisagé.

Lipoatrophie : compte-tenu de sa toxicité mitochondriale, il a été démontré que la stavudine peut entraîner une perte de masse grasse sous-cutanée plus visible au niveau du visage, des membres et des fesses.

Lors d'essais cliniques randomisés et contrôlés menés chez des patients naïfs de traitement antirétroviral, une lipoatrophie cliniquement pertinente s'est développée chez une proportion plus élevée de patients traités par la stavudine comparée aux autres nucléosides (tenofovir ou abacavir). Les scans effectués par absorptiométrie à rayons X à double énergie (DEXA) ont mis en évidence une perte de la masse grasse globale dans les membres chez les patients traités par stavudine comparés à un gain de masse grasse dans les membres ou aucun changement chez les patients traités par d'autres INTIs (abacavir, tenofovir ou zidovudine). L'incidence et la sévérité de la lipoatrophie sont cumulatives dans le temps avec des traitements comportant de la stavudine. Lors des essais cliniques, un remplacement de la stavudine par d'autres nucléosides (tenofovir ou abacavir) a conduit à un gain de masse grasse dans les membres accompagné soit d'une amélioration modérée soit d'une absence d'amélioration de la lipoatrophie clinique. Etant donné les risques potentiels liés à l'utilisation de Zerit, dont la lipoatrophie, une évaluation du bénéfice-risque pour chaque patient doit être effectuée et un traitement antirétroviral alternatif soigneusement étudié. Les patients recevant Zerit doivent être fréquemment examinés et interrogés à la recherche de modifications corporelles liées à une lipoatrophie. Si de telles modifications sont observées, un arrêt du traitement par Zerit doit être envisagé.

Poids corporel et paramètres métaboliques : une augmentation de poids ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent être liées en partie au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des

taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il s'agit d'un effet lié au traitement, aucun lien n'est clairement établi entre la prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le suivi du taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur relatives aux traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge de façon appropriée.

Neuropathies périphériques : plus de 20% des patients traités par Zerit développeront une neuropathie périphérique, débutant souvent après quelques mois de traitement. Les patients qui ont des antécédents de neuropathie périphérique, ou présentant d'autres facteurs de risque (par exemple alcool, médicaments tel que l'isoniazide) sont particulièrement à risque. Les patients doivent être surveillés à la recherche de symptômes (engourdissement persistant, fourmillements ou douleurs des pieds et/ou des mains) et si ils sont identifiés, un traitement alternatif doit être mise en place (voir rubrique 4.2 et les associations non recommandées, ci-dessous).

Pancréatites : l'incidence de survenue d'une pancréatite chez les patients présentant des antécédents de pancréatite est d'environ 5% sous Zerit, comparée à environ 2% chez ceux qui n'ont pas d'antécédent. Les patients présentant un grand risque de pancréatite ou ceux recevant des produits connus pour être associés à une pancréatite doivent être étroitement surveillés afin d'en déceler les prodromes.

Syndrome de Restauration Immunitaire : chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement par association d'antirétroviraux. A titre d'exemples on peut noter : les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes disséminées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis carinii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des maladies autoimmunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire, cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement.

Ostéonécrose : bien que l'étiologie de l'ostéonécrose est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il faut recommander aux patients de consulter un médecin s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Intolérance au lactose : Zerit contient du lactose. Les patients présentant un problème héréditaire rare d'intolérance au galactose, une déficience en lactase LAPP ou une malabsorption du glucose ou du galactose, ne doivent pas prendre ce médicament.

Associations non recommandées : des pancréatites (fatales et non fatales) et des neuropathies périphériques (sévères dans certains cas) ont été rapportés chez des patients infectés par le VIH recevant la stavudine en association avec l'hydroxurée et la didanosine (voir rubrique 4.3). Une hépatotoxicité et une insuffisance hépatique fatales ont été rapportées lors de la surveillance après commercialisation des patients infectés par le VIH traités par des médicaments antirétroviraux et l'hydroxurée.

Des événements hépatiques fatals ont été rapportés le plus souvent chez des patients traités par la stavudine, l'hydroxurée et la didanosine. Par conséquent, l'hydroxurée ne doit pas être utilisée dans le traitement de l'infection par le VIH.

Sujets âgés : Zerit n'a pas été étudié de façon spécifique chez des patients âgés de plus de 65 ans.

Population pédiatrique

Nourrissons de moins de 3 mois : les données de sécurité sont issues d'essais cliniques chez 179 nouveaux nés et nourrissons de moins de 3 mois traités pendant une durée allant jusqu'à 6 semaines (voir rubrique 4.8).

Une attention particulière doit être apportée à l'historique du traitement antirétroviral ainsi qu'au profil de résistance de la souche virale de la mère.

Dysfonction mitochondriale après une exposition in utero : les analogues nucléos(t)idiques peuvent avoir un impact plus ou moins important sur la fonction mitochondriale, l'effet le plus marqué étant observé avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés in utero et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques (voir rubrique 4.8) ; ces cas concernaient principalement des associations comportant de la zidovudine. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables ont souvent été transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de tels troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en considération pour tout enfant exposé in utero à des analogues nucléos(t)idiques, qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

L'association de la stavudine à la didanosine est contre-indiquée car ces médicaments exposent à un risque élevé de toxicité mitochondriale (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Sachant que la stavudine est sécrétée activement au niveau rénal, des interactions avec d'autres médicaments sécrétés activement sont possibles (comme la triméthoprime). Aucune interaction pharmacocinétique, cliniquement significative, n'a cependant été observée avec la lamivudine.

La zidovudine et la stavudine sont phosphorylées par une enzyme cellulaire (la thymidine kinase), qui phosphoryle préférentiellement la zidovudine, diminuant ainsi la phosphorylation de la stavudine en sa forme triphosphate active. L'utilisation de la zidovudine en association avec la stavudine n'est donc pas recommandée.

Les études *in vitro* indiquent que l'activation de la stavudine est inhibée par la doxorubicine et la ribavirine. Par contre, elle n'est pas inhibée par d'autres médicaments utilisés contre les infections à VIH qui subissent également une phosphorylation d'une manière similaire (comme la didanosine, la zalcitabine, le ganciclovir ou le foscarnet), c'est pourquoi la co-administration de la stavudine avec la doxorubicine ou la ribavirine doit se faire avec prudence. L'influence de la stavudine sur la cinétique de la phosphorylation des analogues nucléosidiques autres que la zidovudine n'a pas été étudiée.

Aucune interaction cliniquement significative de la stavudine seule ou de la stavudine associée à la didanosine n'a été observée avec le nelfinavir.

La stavudine n'inhibe pas les principaux isoformes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, et CYP3A4 du cytochrome P450; par conséquent, il est improbable que des interactions médicamenteuses cliniquement significatives apparaissent avec les médicaments métabolisés par ces voies.

La stavudine n'étant pas liée aux protéines, aucune interaction pharmacocinétique avec les médicaments liés aux protéines n'est attendue.

Aucune étude formelle d'interactions avec d'autres médicaments n'a été effectuée.

Population pédiatrique

Des études d'interaction ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Zerit ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ; sauf en cas de nécessité absolue. L'expérience clinique chez la femme enceinte est limitée, mais des anomalies congénitales et des avortements ont été rapportés.

Dans l'étude AI455-094, effectuée en Afrique du Sud, 362 couples mères-enfants ont été inclus dans une étude de prévention de la transmission materno-foetale. Les femmes enceintes naïves de traitement anti-rétroviral ont été incluses dans l'étude entre la 34^{ème} et la 36^{ème} semaine d'aménorrhée et ont reçu un traitement antirétroviral jusqu'à l'accouchement. Un traitement antirétroviral, prophylactique, identique à la mère, a été donné au nouveau né dans les 36 heures après l'accouchement et poursuivi pendant 6 semaines. Dans le bras stavudine, les nouveaux nés étaient traités par stavudine 1 mg/kg en deux fois par jour pendant 6 semaines. La période de suivi s'est prolongée jusqu'à l'âge de 24 semaines.

Les couples mère-enfant étaient randomisés en 4 groupes : stavudine (N= 91), didanosine (N= 94), stavudine+didanosine (N= 88) ou zidovudine (N= 89).

Les intervalles de confiance à 95% du taux de transmission materno-foetale étaient de 5,4-19,3% (stavudine), 5,2-18,7% (didanosine), 1,3-11,2% (stavudine+didanosine) et 1,9-12,6% pour la zidovudine.

Les données préliminaires de tolérance de cette étude (voir rubrique 4.8), montrent une augmentation de la mortalité des nourrissons dans le groupe stavudine + didanosine (10%) par rapport aux groupes stavudine (2%), didanosine (3%) ou zidovudine (6%), avec un taux plus élevé de mortalité dans le groupe stavudine + didanosine. Les données sur l'acide lactique plasmatique n'ont pas été collectées dans cette étude.

Cependant, des cas d'acidose lactique, parfois fœtales, ont été observés chez des femmes enceintes après administration d'une association de didanosine et de stavudine avec ou sans autres antirétroviraux (voir rubrique 4.3 et 4.4). La toxicité embry-foetale a été observée uniquement à des taux élevés d'exposition chez l'animal. Des études précliniques ont montré un passage transplacentaire de la stavudine (voir rubrique 5.3). Dans l'attente de données supplémentaires disponibles, Zerit ne doit être administré durant la grossesse qu'après considération particulière. Les données sont insuffisantes pour recommander Zerit dans la prévention de la transmission materno-foetale du VIH.

Allaitement

Dans tous les cas, il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leurs enfants dans le but d'éviter la transmission du VIH.

Les informations disponibles sur l'excrétion de la stavudine dans le lait dans l'espèce humaine sont inadéquates pour évaluer le risque pour le nourrisson. Des études chez les rates allaitantes ont montré que la stavudine était excrétée dans le lait. C'est pourquoi les mères devront être avisées d'arrêter l'allaitement lorsqu'elles utilisent Zerit.

Fécondité

Aucun signe d'altération de la fécondité n'a été observé chez le rat à des niveaux d'exposition élevés (allant jusqu'à 216 fois l'exposition observée à la dose clinique recommandée).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été menée. Zerit peut entraîner des sensations vertigineuses et/ou de la somnolence. Il est conseillé aux patients d'éviter

d'entreprendre des tâches potentiellement dangereuses telles que la conduite ou l'utilisation de machines s'ils présentent ces symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Un traitement par la stavudine est associé à plusieurs effets indésirables graves, tels qu'une acidose lactique, une lipoatrophie et une polyneuropathie, pour lesquels le mécanisme potentiel sous-jacent est la toxicité mitochondriale. Etant donné ces risques potentiels, une évaluation du bénéfice-risque pour chaque patient doit être effectuée et une option alternative par un autre antirétroviral doit être soigneusement examinée (voir rubrique 4.4 et ci-dessous).

Des cas d'acidose lactique, parfois fatale, habituellement associée à une hépatomégalie sévère et à une stéatose hépatique, ont été rapportés chez < 1% des patients recevant un traitement antirétroviral comportant de la stavudine (voir rubrique 4.4).

Une faiblesse musculaire a été rapportée dans de rares cas chez des patients recevant une association d'antirétroviraux contenant du Zerit. La plupart de ces cas sont apparus dans le contexte d'une hyperlactatémie symptomatique ou d'un syndrome d'acidose lactique (voir rubrique 4.4). L'évolution de cette faiblesse musculaire peut prendre la forme clinique du syndrome de Guillain-Barré (incluant une insuffisance respiratoire). Les symptômes peuvent se maintenir ou s'aggraver après l'arrêt du traitement.

Une hépatite ou une insuffisance hépatique, fatale dans certains cas, a été rapportée avec l'utilisation de stavudine (voir rubrique 4.4).

Une lipoatrophie a été fréquemment rapportée chez des patients recevant un traitement antirétroviral comportant de la stavudine (voir rubrique 4.4).

Une neuropathie périphérique a été observée dans les études associant Zerit avec la lamivudine et l'efavirenz ; la fréquence des symptômes d'une neuropathie périphérique était de 19% (6% de grade modéré à sévère) accompagné d'un taux d'interruption de traitement pour neuropathie de 2%. Les patients ont habituellement présenté une disparition des symptômes après une réduction posologique ou un arrêt de la stavudine.

Des pancréatites, parfois fatales, ont été rapportées chez environ 2-3% des patients inclus dans des études cliniques en monothérapie (voir rubrique 4.4). Des pancréatites ont été rapportées chez < 1% des patients traités par association d'antirétroviraux comportant du Zerit dans des études cliniques.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables d'intensité modérée à sévère étant possiblement liés au traitement (d'après le jugement de l'investigateur) et rapportés chez 467 patients traités par Zerit en association avec la lamivudine et l'efavirenz dans deux essais cliniques et ainsi que dans l'étude de suivi à long terme qui est en cours (suivi médian de 56 semaines, et au maximum de 119 semaines) sont listés ci-dessous. Les effets indésirables observés avec un traitement antirétroviral comportant de la stavudine après la mise sur le marché du médicament sont également listés. La fréquence des effets secondaires listés ci-dessous est définie selon la convention suivante : très fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante.

| | |
|---|---|
| Troubles du sang et du système lymphatique : | rare : anémie*, très rare : neutropénie* thrombocytopénie*, |
| Troubles endocrinaux : | peu fréquent : gynécomastie |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition : | fréquent : lipoatrophie,** , hyperlactatémie asymptomatique peu fréquent : acidose lactique (dans certains cas induisant une faiblesse musculaire), anorexie rare : hyperglycémie* très rare : diabète* |
| Troubles psychiatriques : | fréquent : dépression peu fréquent : anxiété, instabilité émotionnelle |
| Troubles du système nerveux : | fréquent : symptômes neurologiques périphériques y compris neuropathie périphérique, paresthésie et névrite périphérique; vertiges; rêves anormaux; céphalées; insomnie; pensée anormale; somnolence très rare : faiblesse neuromusculaire* (la plupart des cas ont été rapportés lors d'une hyperlactatémie symptomatique ou d'une syndrome d'acidose lactique) |
| Troubles gastro-intestinaux : | fréquent : diarrhée, douleur abdominale, nausée, dyspepsie peu fréquent : pancréatite, vomissement |
| Troubles hépatobiliaires : | peu fréquent : hépatite ou jaunisse rare : stéatose hépatique* très rare : insuffisance hépatique* |
| Trouble de la peau et du tissu sous-cutané : | fréquent : rash, prurit peu fréquent : urticaire |
| Troubles musculaires et articulaires | peu fréquent : arthralgie, myalgie |
| Troubles généraux et du site d'administration : | fréquent : fatigue peu fréquent : asthénie |

* : Effets indésirables observés après commercialisation et associés à un traitement antirétroviral contenant de la stavudine.

** : voir rubrique Description de certains effets indésirables pour plus de détails

Description de certains effets indésirables particuliers

Syndrome de Restauration Immunitaire : chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies autoimmunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

Lipoatrophie : le traitement par stavudine peut induire une perte de graisse sous-cutanée plus visible au niveau du visage, des membres et des fesses. Son incidence et sa sévérité sont liées à l'exposition cumulée et elle est souvent non réversible à l'arrêt du traitement par stavudine. Les patients traités par Zerit doivent être fréquemment examinés et questionnés afin de rechercher une lipoatrophie. En cas de survenue de lipoatrophie, le traitement par Zerit ne doit pas être poursuivi (voir rubrique 4.4).

Paramètres métaboliques : une augmentation de poids ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

Ostéonécrose : des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, comme un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Anomalies biologiques : les anomalies biologiques rapportées dans ces deux essais et dans une étude de suivi en cours comprenaient une augmentation des ALAT (> 5 x LSN) chez 3%, des ASAT (> 5 x LSN) chez 3%, de la lipase ($\geq 2,1$ LSN) chez 3% des patients du groupe Zerit. Des neutropénies (< 750 cellules/mm³) ont été rapportées chez 5%, des thrombocytopénies (plaquettes < 50.000/mm³) chez 2%, et une hémoglobine basse (< 8 g/dl) chez < 1% des patients recevant Zerit. La macrocytose n'a pas été évaluée dans ces essais mais était présente sous traitement avec Zerit dans un essai précédent (VGM > 112 fl retrouvé chez 30% des patients traités avec Zerit).

Population pédiatrique

Adolescents, enfants et nourrissons : les effets indésirables et les anomalies biologiques graves rapportés chez des patients d'âge compris entre la naissance et l'adolescence recevant la stavudine au cours d'essais cliniques, ont été généralement similaires en type et en fréquence à ceux observés chez l'adulte. Cependant, des neuropathies périphériques cliniquement importantes sont moins fréquentes. Ces études incluent l'essai ACTG 240, dans lequel 105 patients âgés de 3 mois à 6 ans ont reçu Zerit à 2 mg/kg/jour pendant une durée médiane de 6,4 mois; un essai clinique contrôlé dans lequel 185 nouveau-nés ont reçu Zerit à 2mg/kg/jour seul ou en association avec la didanosine de la naissance à 6 semaines; et un essai clinique dans lequel 8 nouveau-nés ont reçu Zerit à 2 mg/kg/jour en association avec la didanosine et le nelfinavir de la naissance à l'âge de 4 semaines.

Dans l'étude AI455-094 (voir rubrique 4.6), la période de suivi de la tolérance était réduite à seulement 6 mois ce qui est insuffisant pour disposer de données à long terme sur les effets indésirables neurologiques et sur la toxicité mitochondriale. Les anomalies de laboratoire significatives de grade 3-4 chez 91 nourrissons traités par la stavudine étaient un taux de neutrophiles bas dans 7% des cas, hémoglobine basse dans 1% des cas, augmentation de l'ALAT dans 1% des cas et pas d'anomalie des lipases. Les données sur l'acide lactique plasmatique n'étaient pas collectées. La fréquence des effets indésirables liés aux produits n'était pas notablement différent entre les groupes de traitement. Il y avait cependant une augmentation de la mortalité des nourrissons dans le groupe de traitement stavudine + didanosine (10%) par rapport aux groupes stavudine (2%), didanosine (3%) ou zidovudine (6%), avec un taux plus élevé de mortalité dans le groupe traité par stavudine + didanosine.

Dysfonction mitochondriale : la revue des données de sécurité après la mise sur le marché montrent que les effets indésirables révélateur d'une dysfonction mitochondriale ont été rapportés chez les nouveaux nés et les nourrissons exposés à un ou plusieurs analogues nucléosidiques (voir rubrique 4.4). Le statut HIV pour les nouveaux nés et les nourrissons de moins de 3 mois était négatif, pour les nourrissons plus âgés, la tendance était positive. Le profil des effets indésirables pour les nouveaux nés et nourrissons de moins de 3 mois montre des augmentations des taux d'acide lactique, une neutropénie, une anémie, une thrombocytopénie, des augmentations des transaminases hépatiques et des lipides augmentés, incluant une hypertriglycéridémie. Le profil d'effets indésirables n'a pu être défini chez les nourrissons plus âgés en raison du nombre trop faible de cas rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration](#) – [voir Annexe V](#)

4.9 Surdosage

L'expérience acquise chez les adultes traités par des doses allant jusqu'à 12 fois la posologie quotidienne recommandée n'a montré aucun signe de toxicité aiguë. Les complications d'un surdosage peuvent être une neuropathie périphérique et une atteinte de la fonction hépatique. La clairance moyenne de la stavudine au cours de l'hémodialyse est de 120 ml/min. La contribution de cette méthode d'épuration à l'élimination totale lors d'un surdosage est inconnue. On ignore si la stavudine est éliminée par dialyse péritonéale.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : antiviraux à usage systémique, inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse, code ATC : J05AF04.

Mécanisme d'action

La stavudine, un analogue de la thymidine, est phosphorylée par les kinases cellulaires en stavudine triphosphate qui inhibe la transcriptase réverse du VIH par compétition avec le substrat naturel, la thymidine triphosphate. Elle inhibe également la synthèse de l'ADN viral en induisant une terminaison de la chaîne d'ADN par manque du groupement 3'-hydroxyl, nécessaire à l'élongation de l'ADN. L'ADN polymérase γ cellulaire est également sensible à l'inhibition induite par la stavudine triphosphate, tandis que les polymérases α et β cellulaires sont inhibées à des concentrations respectivement 4.000 et 40 fois supérieures à la quantité nécessaire pour inhiber la transcriptase inverse du VIH.

Résistance

Le traitement par stavudine peut sélectionner et/ou maintenir des mutations aux analogues de la thymidine (TAMs) associées à une résistance à la zidovudine. La diminution de la sensibilité *in vitro* est ténue et nécessite deux TAMs ou plus (en règle générale, les mutations M41L et T215Y) avant que la sensibilité à la stavudine ne soit réduite (≥ 15 fois).

Ces TAMs sont observées à une fréquence similaire pour la stavudine et la zidovudine lors d'un traitement virologique. Ces données suggèrent, qu'en règle générale, la stavudine doit être évitée en présence de TAMs, en particulier en présence des mutations M41L et T215Y.

L'activité de la stavudine est également affectée par des mutations induisant des résistances multiples telles que la mutation Q151M. De plus, la mutation K65R a été rapportée chez des patients recevant l'association stavudine/didanosine ou l'association stavudine/lamivudine mais n'a pas été rapportée chez les patients recevant la stavudine en monothérapie. La mutation V75T est sélectionnée *in vitro* par la stavudine et elle réduit par deux la sensibilité à la stavudine. Elle apparaît chez environ 1% des patients recevant la stavudine.

Efficacité clinique

Zerit a été étudié en association avec d'autres agents antirétroviraux, par exemple la didanosine, la lamivudine, le ritonavir, l'indinavir, le saquinavir, l'éfavirenz et le nelfinavir.

Chez le patient antirétroviral naïf

L'étude AI455-099 est une étude sur 48 semaines, randomisée, en double aveugle menée chez 391 patients naïfs de tout traitement recevant Zerit (40 mg deux fois par jour), en association avec la lamivudine (150 mg deux fois par jour) et l'éfavirenz (600 mg une fois par jour). A l'inclusion, les patients avaient un taux médian de CD4 de 272 cellules/mm³ (taux compris entre 61 et 1.215 cellules/mm³) et un ARN VIH-1 plasmatique médian de 4,80 log₁₀ copies/ml (valeurs comprises entre 2,6 et 5,9 log₁₀ copies/ml). Les patients étaient principalement de sexe masculin (70%), non-caucasiens (58%) avec un âge médian de 33 ans (âge compris entre 18 et 68 ans).

L'étude AI455-096 était une étude sur 48 semaines, randomisée, en double aveugle menée chez 76 patients naïfs de tout traitement antirétroviral recevant Zerit (40 mg deux fois par jour), en association avec la lamivudine (150 mg deux fois par jour) et à l'efavirenz (600 mg une fois par jour). A l'inclusion, les patients avaient un taux médian de CD4 de 261 cellules/mm³ (taux compris entre 63 et 962 cellules/mm³) et un ARN VIH-1 plasmatique médian de 4,63 log₁₀ copies/ml (valeurs comprises entre 3,0 et 5,9 log₁₀ copies/ml). Les patients étaient principalement de sexe masculin (76%), caucasiens (66%) avec un âge médian de 34 ans (âge compris entre 22 et 67 ans).

Les résultats de AI455-099 et AI455-096 sont présentés dans le tableau 1. Ces deux études ont comparé deux formulations de Zerit, dont l'une correspond à la forme mise sur le marché, à la dose actuellement approuvée. Seules les données de la forme mise sur le marché sont présentées.

Tableau 1 : Données d'efficacité à la semaine 48 (Etudes AI455-099 et AI455-096)

| Paramètres | AI455-099 | AI455-096 |
|--|--|---|
| | Zerit + lamivudine + efavirenz n=391 | Zerit + lamivudine + efavirenz n=76 |
| ARN-VIH < 400 copies/ml, réponse au traitement, % | | |
| Tous les patients | 73 | 66 |
| ARN-VIH < 50 copies/ml, réponse au traitement, % | | |
| Tous les patients | 55 | 58 |
| Evolution moyenne de ARN-VIH comparée à l'inclusion, log₁₀ copies/ml | | |
| Tous les patients | -2.83 (n=321 ^a) | -2.64 (n=58) |
| Evolution moyenne des CD4 comparée à l'inclusion, cellule/mm³ | | |
| Tous les patients | 182 (n=314) | 195 (n=55) |

^a Nombre de patients évaluable.

Population pédiatrique

L'utilisation de la stavudine chez l'adolescent, l'enfant et le nourrisson repose sur des données de pharmacocinétique et de tolérance réalisées en pédiatrie (voir. rubriques 4.8 et 5.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité absolue est de 86±18%. Après administrations orales répétées de doses de 0,5-0,67 mg/kg, la C_{max} était de 810±175 ng/ml. Les C_{max} et ASC augmentaient de façon proportionnelle pour des doses variant de 0,0625 à 0,75 mg/kg pour la voie intraveineuse et pour des doses variant de 0,063 à 4,0 mg/kg pour la voie orale.

Chez huit patients recevant 40 mg deux fois par jour à jeun, l'ASC_{0-12h} à l'état d'équilibre était de 1284±227 ng.h/ml (18%) (moyenne±écart-type [% coefficient de variation]), la C_{max} était de 536±146 ng/ml (27%), et la C_{min} était de 9±8 ng/ml (89%). Une étude chez des patients asymptomatiques a montré que l'exposition systémique est analogue, bien que la C_{max} soit plus faible et la T_{max} plus prolongée, lorsque la stavudine est administrée au cours d'un repas standardisé à forte teneur en graisses par rapport à l'administration à jeun. La signification clinique de cette observation est inconnu.

Distribution

Le volume de distribution apparent est de 46±21 l à l'état d'équilibre. Il n'a pas été possible de détecter dans le liquide céphalo-rachidien des concentrations de stavudine dans les deux heures qui suivaient l'administration orale. Quatre heures après l'administration, le ratio liquide céphalo-rachidien/plasma était de 0,39±0,06. Aucune accumulation significative de stavudine n'est observée lors d'une administration répétée toutes les 6, 8 ou 12 heures.

La liaison de la stavudine aux protéines sériques était négligeable pour des concentrations comprises entre 0,01 et 11,4 µg/ml. La stavudine se distribue de façon égale entre les cellules sanguines et le plasma.

Métabolisme

Après administration orale d'une dose de 80 mg de ¹⁴C-stavudine chez le sujet sain, la stavudine inchangée était le principal produit circulant. L'ASC (*inf*) pour la stavudine représentait 61% de la radioactivité totale en circulation. Les métabolites détectés ont inclus la stavudine oxydée, des glucuroconjugués de la stavudine et leur forme oxydée, ainsi qu'un conjugué N-acétylcystéine du ribose suite à une segmentation glycosidique, ce qui suggère que la thymine est aussi un métabolite de la stavudine.

Elimination

Après administration orale d'une dose de 80 mg de ¹⁴C-stavudine chez le sujet sain, environ 95% et 3% de la radioactivité totale ont été retrouvés, respectivement dans les urines et les fèces. Environ 70% de la dose orale de stavudine a été éliminée sous forme inchangée dans les urines. La clairance rénale moyenne de la molécule principale était approximativement de 272 ml/min, soit environ 67% de la clairance orale apparente, signe d'une sécrétion tubulaire active et d'une filtration glomérulaire.

Chez les patients infectés par le VIH, la clairance totale de la stavudine est de 594±164 ml/min, et la clairance rénale est de 237±98 ml/min. La clairance totale de la stavudine semble plus élevée chez les patients infectés par le VIH, alors que la clairance rénale est similaire chez les sujets sains et chez les patients infectés par le VIH. Le mécanisme et la signification clinique de cette différence ne sont pas connus. Suite à une administration intraveineuse, 42% (intervalle : 13% à 87%) de la dose est éliminée sous forme inchangée dans les urines. Les valeurs correspondantes suite à une administration unique ou répétée par voie orale sont de 35% (intervalle : 8% à 72%) et de 40% (intervalle : 12% à 82%), respectivement. La demi-vie moyenne d'élimination terminale de la stavudine est de 1,3 à 2,3 heures suite à des doses uniques ou répétées et elle est indépendante de la dose. *In vitro*, le triphosphate de stavudine a une demi-vie intracellulaire de 3,5 heures dans les cellules CEM T (une lignée de cellules lymphoblastoïdes T humaines) et dans les cellules mononucléaires sanguines périphériques, en faveur d'une administration deux fois par jour.

La pharmacocinétique de la stavudine était indépendante du temps dans la mesure où le ratio entre la ASC_(ss) à l'état d'équilibre et la ASC₍₀₋₁₎ après la première dose était approximativement de 1. Les variations intra- et interindividuelles dans la cinétique de la stavudine sont faibles, environ 15 et 25%, respectivement, après administration orale.

Populations particulières

Insuffisance rénale : la diminution de la clairance de la stavudine est corrélée à la diminution de la clairance de la créatinine; c'est pourquoi il est recommandé de modifier la posologie de Zerit chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique : la pharmacocinétique de la stavudine était analogue chez les sujets présentant ou non une insuffisance hépatique

Population pédiatrique

Adolescents, enfants et nourrissons : l'exposition totale à la stavudine est comparable chez les adolescents, les enfants et les nourrissons ≥ 14 jours recevant une dose de 2 mg/kg/jour et chez les adultes recevant une dose de 1 mg/kg/jour. La clairance orale apparente est approximativement de 14 ml/min/kg pour les patients âgés de 5 semaines à 15 ans, de 12 ml/min/kg pour les nourrissons âgés de 14 à 28 jours et de 5 ml/min/kg pour les nourrissons le jour de leur naissance. Deux à 3 heures après l'administration du produit, le rapport entre les concentrations de stavudine dans le LCR par rapport aux concentrations plasmatiques était compris entre 16% et 125% (moyenne de 59±35%).

5.3 Données de sécurité précliniques

Les études chez l'animal ont montré une toxicité embryo-foetale pour des niveaux d'exposition très élevés. Une étude *ex vivo*, utilisant un modèle de placenta d'origine humaine à terme, a montré que la stavudine passe dans la circulation foetale par simple diffusion. Une étude chez le rat a également montré le passage de la stavudine à travers la barrière placentaire, les concentrations dans les tissus foetaux atteignant approximativement 50% des concentrations plasmatiques maternelles.

La stavudine était génotoxique dans les tests *in vitro* sur lymphocytes d'origine humaine possédant une activité triphosphorylante (aucun niveau de non-effet n'a été établi), ou dans des fibroblastes de souris, et dans un test *in vivo* d'aberrations chromosomiques. Des effets similaires ont été observés avec d'autres analogues nucléosidiques.

La stavudine était carcinogène chez la souris (tumeurs hépatiques) et chez le rat (tumeurs hépatiques, cholangiocellulaires, hépatocellulaires et hépatocholangiocellulaires mixtes et/ou vasculaires, carcinomes de la vessie) à des expositions très élevées au produit. Aucune carcinogénicité n'a été mise en évidence à des doses de 400 mg/kg/jour chez la souris et de 600 mg/kg/jour chez le rat correspondant respectivement à des expositions de l'ordre de 39 et de 168 fois celle attendue chez l'homme, ce qui suppose un potentiel carcinogène de la stavudine insignifiant au cours du traitement clinique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Lactose
Stéarate de magnésium
Cellulose microcristalline
Glycolate d'amidon sodique

Enveloppe de la gélule

Gélatine
Colorants à base d'oxyde de fer (E172)
Dioxyde de silicone
Laurylsulfate de sodium
Dioxyde de titane (E171)

Encre noire contenant

Shellac
Propylène glycol
Eau purifiée
Hydroxide de potassium
Oxyde de fer (E172)

6.2 Incompatibilités

Sain objet

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conservation à une température inférieure à 25°C (plaquettes thermoformées aclar/alu).
Conservation à une température inférieure à 30°C (flacons en polyéthylène haute densité).
Conservation dans l'emballage extérieur d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène de haute densité avec bouchon de protection pour les enfants (60 gélules par flacon)

Blister aclar/aluminium de 14 gélules, 4 blisters (56 gélules) par boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/96/009/001 - 008

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 8 mai 1996
Date du dernier renouvellement : 27 Avril 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zerit 200 mg poudre pour solution buvable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 200 mg de stavudine.

La solution reconstituée contient 1 mg de stavudine par ml.

Excipients à effet notable :

Chaque flacon contient 31,5 mg de propylhydroxybenzoate (E216)

Chaque flacon contient 315 mg de methylhydroxybenzoate (E218)

Chaque flacon contient 10,15 g de saccharose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution buvable.

Poudre grumeleuse, de blanc cassé à rose pâle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zerit est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux pour le traitement des patients adultes et des patients pédiatriques (dès la naissance) infectés par le VIH uniquement quand d'autres antirétroviraux ne peuvent pas être utilisés. La durée du traitement par Zerit doit être la plus courte possible (voir rubrique 4.2).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement devra être initié par un médecin spécialiste dans la prise en charge de l'infection VIH (voir rubrique 4.4).

Chez les patients débutant leur traitement avec >(TRADENAME)>, la durée du traitement doit être la plus courte possible. Le remplacement de Zerit par une autre option thérapeutique devant être envisagé dès que possible. En ce qui concerne les patients déjà sous traitement par Zerit, ils doivent faire l'objet d'une surveillance fréquente et un remplacement de Zerit par une autre option thérapeutique doit être envisagé chaque fois que c'est possible (voir rubrique 4.4).

Posologie

Adultes : la dose orale recommandée est de

| Poids du patient | Posologie de Zerit |
|------------------|---|
| < 60 kg | 30 mg deux fois par jour (toutes les 12 heures) |
| ≥ 60 kg | 40 mg deux fois par jour (toutes les 12 heures) |

Population pédiatrique

Adolescents, enfants et nourrisson : la dose orale recommandée est de

| Age et poids du patient | Posologie de Zerit |
|------------------------------------|---|
| De la naissance à 13 jours | 0,5 mg/kg deux fois par jour (toutes les 12 heures) |
| A partir de 14 jours et si < 30 kg | 1 mg/kg deux fois par jour (toutes les 12 heures) |
| ≥ 30 kg | posologie adulte |

* La réduction de posologie chez les nouveaux nés de 0 à 13 jours est basée sur des données moyennes d'étude et peuvent ne pas correspondre aux variations individuelles dues à la maturation rénale. Des recommandations de posologie ne sont pas disponibles pour les nouveaux nés d'âge gestationnel < 37 semaines.

La formulation poudre pour solution buvable de Zerit doit être utilisée chez les nourrissons de moins de 3 mois. Les patients adultes ayant des difficultés pour avaler les gélules peuvent demander à leur médecin la possibilité de changer pour la formulation poudre pour solution buvable de ce médicament.

Instructions pour la manipulation : cf rubrique 6.6.

Adaptations posologiques

Neuropathies périphériques : si des symptômes de neuropathies périphériques surviennent (habituellement caractérisées par un engourdissement persistant, des fourmillements ou des douleurs des pieds ou des mains) (cf rubrique 4.4), Zerit doit être remplacé par un autre médicament si possible. Dans les rares cas où cela n'est pas possible, une réduction de la dose de stavudine peut être envisagée tout en surveillant attentivement les symptômes de neuropathie et en assurant qu'une suppression virologique satisfaisante est maintenue.

Les bénéfices potentiels de la réduction de dose doivent être évalués au cas par cas au regard des risques potentiels liés à cette réduction de dose (concentrations intracellulaires plus faibles avec risque d'émergence de résistance).

Populations particulières

Sujets âgés : Zerit n'a pas été étudié de façon spécifique chez des patients âgés de plus de 65 ans.

Insuffisance hépatique : aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Insuffisance rénale : les posologies suivantes sont recommandées

| Poids du patient | Posologie de Zerit (fonction de la clairance de la créatinine) | |
|------------------|---|---|
| | 26-50 ml/min | ≤ 25 ml/min (comprenant les sujets sous dialyse*) |
| < 60 kg | 15 mg deux fois par jour | 15 mg une fois par jour |
| ≥ 60 kg | 20 mg deux fois par jour | 20 mg une fois par jour |

* Les patients hémodialysés doivent prendre Zerit après leur séance d'hémodialyse, et à la même heure les jours où ils n'ont pas de dialyse.

L'excrétion urinaire étant également la voie majoritaire d'élimination de la stavudine en pédiatrie, la clairance de la stavudine peut être altérée en cas d'insuffisance rénale chez ces patients. Bien qu'il n'y ait pas de données suffisantes pour recommander un ajustement de dose de Zerit dans cette population, une réduction de dose et/ou une augmentation de l'intervalle entre les doses doit être envisagée. Il n'y a pas de posologie recommandée chez les nourrissons de moins de 3 mois avec une insuffisance rénale.

Méthode d'administration

Pour une absorption optimale, Zerit doit être pris à jeun (c'est-à-dire au moins 1 heure avant les repas), mais si cela n'est pas possible, Zerit peut être pris au cours d'un repas léger, Zerit peut également être administré en ouvrant la gélule avec précaution et en mélangeant son contenu avec de la nourriture.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients listé à la rubrique 6.1.

Co-administration avec la didanosine en raison de possibles effets indésirables graves, voire mortels, notamment acidose lactique, anomalies de la fonction hépatique, pancréatite et neuropathie périphérique (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

Un traitement par la stavudine est associé à plusieurs effets indésirables graves, tels qu'une acidose lactique, une lipotrophie et une polyneuropathie, pour lesquels le mécanisme potentiel sous-jacent est la toxicité mitochondriale. Etant donné ces risques potentiels, une évaluation du bénéfice-risque pour chaque patient doit être effectuée et une option thérapeutique par un autre antirétroviral doit être soigneusement considérée (voir *acidose lactique*, *lipotrophie*, et *neuropathie périphérique* ci-dessous et rubrique 4.8).

Acidose lactique : Une acidose lactique, associée habituellement à une hépatomégalie et à une stéatose hépatique, a été observée après administration de stavudine. Des symptômes précoces (hyperlactatémie symptomatique) incluent des troubles digestifs bénins (nausées, vomissements et douleurs abdominales), malaise non spécifique, perte d'appétit, perte de poids, symptômes respiratoires (respiration rapide et/ou profonde) ou neurologiques (incluant un déficit moteur). L'acidose lactique entraîne une mortalité élevée et peut être associée à une pancréatite, une insuffisance hépatique, une insuffisance rénale, ou une paralysie motrice. L'acidose lactique apparaît généralement après quelques mois, voire plusieurs mois de traitement. Le traitement par stavudine doit être interrompu en cas d'hyperlactatémie symptomatique et d'acidose métabolique/lactique, d'hépatomégalie progressive, ou d'élévation rapide des transaminases. L'administration de stavudine se fera avec une prudence particulière chez tous les patients (notamment les femmes obèses) ayant une hépatomégalie, une hépatite ou tout autre facteur de risque connu d'atteinte hépatique et de stéatose hépatique (y compris certains médicaments et l'alcool). Les patients co-infectés par le virus de l'hépatite C et traités par interféron alpha et ribavirine sont particulièrement exposés. Les patients à risque élevé devront faire l'objet d'une étroite surveillance (voir aussi rubrique 4.6).

Maladie hépatique : des hépatites ou des insuffisances hépatiques, fatales dans certains cas, ont été rapportées. La tolérance et l'efficacité de la stavudine n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces médicaments.

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Dans le cas d'une augmentation rapide des transaminases hépatiques (ALAT ou ASAT, > 5 fois la limite supérieure de la normale), l'arrêt de Zerit et de tout médicament potentiellement hépatotoxique devra être envisagé.

Lipotrophie : compte-tenu de sa toxicité mitochondriale, il a été démontré que la stavudine peut entraîner une perte de masse graisseuse sous-cutanée plus visible au niveau du visage, des membres et des fesses.

Lors d'essais cliniques randomisés et contrôlés menés chez des patients naïfs de traitement antirétroviral, une lipoatrophie cliniquement pertinente s'est développée chez une proportion plus élevée de patients traités par la stavudine comparée aux autres nucléosides (tenofovir ou abacavir). Les scans effectués par absorptiométrie à rayons X à double énergie (DEXA) ont mis en évidence une perte de la masse grasse globale dans les membres chez les patients traités par stavudine comparés à un gain de masse grasse dans les membres ou aucun changement chez les patients traités par d'autres INTIs (abacavir, tenofovir ou zidovudine). L'incidence et la sévérité de la lipoatrophie sont cumulatives dans le temps avec des traitements comportant de la stavudine. Lors des essais cliniques, un remplacement de la stavudine par d'autres nucléosides (tenofovir ou abacavir) a conduit à un gain de masse grasse dans les membres accompagné soit d'une amélioration modérée soit d'une absence d'amélioration de la lipoatrophie clinique. Etant donné les risques potentiels liés à l'utilisation de Zerit, dont la lipoatrophie, une évaluation du bénéfice-risque pour chaque patient doit être effectuée et un traitement antirétroviral alternatif soigneusement étudié. Les patients recevant Zerit doivent être fréquemment examinés et interrogés à la recherche de modifications corporelles liées à une lipoatrophie. Si de telles modifications sont observées, un arrêt du traitement par Zerit doit être envisagé.

Poids corporel et paramètres métaboliques : une augmentation de poids ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent être liées en partie au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il s'agit d'un effet lié au traitement, aucun lien n'est clairement établi entre la prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le suivi du taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur relatives aux traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge de façon appropriée.

Neuropathies périphériques : plus de 20% des patients traités par Zerit développeront une neuropathie périphérique, débutant souvent après quelques mois de traitement. Les patients qui ont des antécédents de neuropathie périphérique, ou présentant d'autres facteurs de risque (par exemple alcool, médicaments tel que l'isoniazide) sont particulièrement à risque. Les patients doivent être surveillés à la recherche de symptômes (engourdissement persistant, des fourmillements ou des douleurs des pieds et/ou des mains) et si ils sont identifiés, un traitement alternatif doit être mis en place (voir rubrique 4.2 et les associations non recommandées, ci-dessous).

Pancréatites : l'incidence de survenue d'une pancréatite chez les patients présentant des antécédents de pancréatite est d'environ 5% sous Zerit, comparée à environ 2% chez ceux qui n'ont pas d'antécédent. Les patients présentant un grand risque de pancréatite ou ceux recevant des produits connus pour être associés à une pancréatite doivent être étroitement surveillés afin d'en déceler les prodromes.

Syndrome de Restauration Immunitaire : chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement par association d'antirétroviraux. A titre d'exemples on peut noter : les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes disséminées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis carinii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des maladies autoimmunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement.

Ostéonécrose : bien que l'étiologie de l'ostéonécrose est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il faut recommander aux patients de consulter un médecin s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Excipients : après reconstitution de la poudre pour solution buvable, la solution reconstituée contient 50 mg de saccharose par ml. Ceci doit être pris en compte chez les patients atteints d'un diabète. Il est déconseillé aux patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase de prendre ce médicament. Cela peut être nocif pour les dents. Ce médicament contient du méthylhydroxybenzoate (E218) et du propylhydroxybenzoate (E216) qui peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Associations non recommandées : des pancréatites (fatales et non fatales) et des neuropathies périphériques (sévères dans certains cas) ont été rapportés chez des patients infectés par le VIH recevant la stavudine en association avec l'hydroxurée et la didanosine (voir rubrique 4.3). Une hépatotoxicité et une insuffisance hépatique fatales ont été rapportées lors de la surveillance après commercialisation chez des patients infectés par le VIH traités par des médicaments antirétroviraux et l'hydroxurée.

Des événements hépatiques fatals ont été rapportés le plus souvent chez des patients traités par la stavudine, l'hydroxurée et la didanosine. Par conséquent, l'hydroxurée ne doit pas être utilisée dans le traitement de l'infection par le VIH.

Sujets âgés : Zerit n'a pas été étudié de façon spécifique chez des patients âgés de plus de 65 ans.

Population pédiatrique

Nourrissons de moins de 3 mois : les données de sécurité sont issues de essais cliniques chez 179 nouveaux nés et nourrissons de moins de 3 mois traités pendant une durée allant jusqu'à 6 semaines (cf rubrique 4.8).

Une attention particulière doit être apportée à l'historique de traitement antirétroviral ainsi qu'au profil de résistance de la souche virale de la mère.

Dysfonction mitochondriale après une exposition in utero : les analogues nucléos(t)idiques peuvent avoir un impact plus ou moins important sur la fonction mitochondriale, l'effet le plus marqué étant observé avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés in utero et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques (cf rubrique 4.8) ; ces cas concernaient principalement des associations comportant de la zidovudine. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables ont souvent été transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de tels troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en considération pour tout enfant exposé in utero à des analogues nucléosidiques, qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

L'association de la stavudine à la didanosine est contre-indiquée car ces médicaments exposent à un risque élevé de toxicité mitochondriale (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Sachant que la stavudine est sécrétée activement au niveau rénal, des interactions avec d'autres médicaments sécrétés activement sont possibles (ex : triméthoprime). Aucune interaction pharmacocinétique, cliniquement significative, n'a cependant été observée avec la lamivudine.

La zidovudine et la stavudine sont phosphorylés par une enzyme cellulaire (la thymidine kinase), qui phosphoryle préférentiellement la zidovudine, diminuant ainsi la phosphorylation de la stavudine en sa

forme triphosphate active. L'utilisation de la zidovudine en association avec la stavudine n'est donc pas recommandée.

Les études *in vitro* indiquent que l'activation de la stavudine est inhibée par la doxorubicine et la ribavirine. Par contre, elle n'est pas inhibée par d'autres médicaments utilisés contre les infections à VIH qui subissent également une phosphorylation d'une manière similaire (comme la didanosine, la zalcitabine, le ganciclovir ou le foscarnet), c'est pourquoi la co-administration de la stavudine avec la doxorubicine ou la ribavirine doit se faire avec prudence. L'influence de la stavudine sur la cinétique de la phosphorylation des analogues nucléosidiques autres que la zidovudine n'a pas été étudiée.

Aucune interaction cliniquement significative de la stavudine seule ou de la stavudine associée à la didanosine n'a été observée avec le nelfinavir.

La stavudine n'inhibe pas les principaux isoformes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4 du cytochrome P450; par conséquent, il est improbable que des interactions médicamenteuses cliniquement significatives apparaissent avec les médicaments métabolisés par ces voies.

La stavudine n'étant pas liée aux protéines, aucune interaction pharmacocinétique avec les médicaments liés aux protéines n'est attendue.

Aucune étude formelle d'interactions avec d'autres médicaments n'a été effectuée.

Population pédiatrique

Des études d'interaction ont été réalisées uniquement chez l'enfant.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Zerit ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. L'expérience clinique chez la femme enceinte est limitée, mais des anomalies congénitales et des avortements ont été rapportés.

Dans l'étude AI455-094, effectuée en Afrique du Sud, 362 couples mères-enfants ont été inclus dans une étude de prévention de la transmission mère-enfant. Les femmes enceintes naïves de traitement anti-rétroviral ont été incluses dans l'étude entre la 34^{ème} et la 36^{ème} semaine de gestation et ont reçu un traitement antirétroviral jusqu'à l'accouchement. Une prophylaxie antirétrovirale, le même traitement que celui donné à la mère, a été donné au nouveau né dans les 36 heures après l'accouchement et poursuivi pendant 6 semaines. Dans le bras stavudine, les nouveaux nés étaient traités par stavudine 1 mg/kg en deux fois par jour pendant 6 semaines. La période de suivi s'est prolongée jusqu'à l'âge de 24 semaines.

Les couples mère-enfant étaient randomisés en 4 groupes : stavudine (N= 91), didanosine (N= 94), stavudine+didanosine (N= 88) ou zidovudine (N= 89).

Les intervalles de confiance à 95% du taux de transmission mère-enfant étaient de 5,4-19,3% (stavudine), 5,2-18,7% (didanosine), 1,3-11,2% (stavudine+didanosine) et 1,9-12,6% pour la zidovudine.

Les données préliminaires de sécurité de cette étude (cf rubrique 4.8), montrent une augmentation de la mortalité des nourrissons dans le groupe stavudine + didanosine (10%) par rapport aux groupes stavudine (2%), didanosine (3%) ou zidovudine (6%), avec un taux plus élevé de mortalité dans le groupe stavudine + didanosine. Les données sur l'acide lactique plasmatique n'ont pas été collectées dans cette étude.

Cependant, des cas d'acidose lactique (cf rubrique 4.4), parfois fatals, ont été observés chez des femmes enceintes après administration d'une association de didanosine et stavudine avec ou sans

autres antirétroviraux (voir rubriques 4.3 et 4.4). La toxicité embryo-fœtale a été observée uniquement à des taux d'exposition élevés chez l'animal. Des études précliniques ont montré un passage transplacentaire de la stavudine (cf rubrique 5.3). Dans l'attente de données supplémentaires disponibles, Zerit ne doit être administré durant la grossesse qu'après considération particulière; il n'y a pas de d'information suffisante pour recommander Zerit dans la prévention de la transmission mère-enfant.

Allaitement

Dans tous les cas, il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leurs enfants dans le but d'éviter la transmission du VIH.

Les informations disponibles sur l'excrétion de la stavudine dans le lait dans l'espèce humaine sont inappropriées pour évaluer le risque pour le nourrisson. Des études chez les rates allaitantes ont montré que la stavudine était excrétée dans le lait. C'est pourquoi les mères devront être avisées d'arrêter l'allaitement lorsqu'elles utilisent Zerit.

Fécondité

Aucun signe d'altération de la fécondité n'a été observé chez le rat à des niveaux d'exposition élevés (allant jusqu'à 216 fois l'exposition observée à la dose clinique recommandée).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été menée. Zerit peut entraîner des sensations vertigineuses et/ou de la somnolence. Il est conseillé aux patients d'éviter d'entreprendre des tâches potentiellement dangereuses telles que la conduite ou l'utilisation de machines s'ils présentent ces symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Un traitement par la stavudine est associé à plusieurs effets indésirables graves, tels qu'une acidose lactique, une lipoatrophie et une polyneuropathie, pour lesquels le mécanisme potentiel sous-jacent est la toxicité mitochondriale. Etant donné les risques potentiels, une évaluation du bénéfice-risque pour chaque patient doit être effectuée et une option alternative par un autre antirétroviral doit être soigneusement examinée (voir rubrique 4.4 et ci-dessous).

Des cas d'acidose lactique, parfois fatale, habituellement associée à une hépatomégalie sévère et à une stéatose hépatique, ont été rapportés chez < 1% des patients recevant un traitement antirétroviral comportant de la stavudine (voir rubrique 4.4).

Une faiblesse musculaire a été rapportée dans de rares cas chez des patients recevant une association d'antirétroviraux contenant du Zerit. La plupart de ces cas sont apparus dans le contexte d'une hypoglycémie symptomatique ou d'un syndrome d'acidose lactique (voir rubrique 4.4). L'évolution de cette faiblesse musculaire peut prendre la forme clinique du syndrome de Guillain-Barré (incluant une insuffisance respiratoire). Les symptômes peuvent se maintenir ou s'aggraver après l'arrêt du traitement.

Une hépatite ou une insuffisance hépatique, fatale dans certains cas, a été rapportée avec l'utilisation de stavudine (cf rubrique 4.4).

Une lipoatrophie a été fréquemment rapportée chez un patient recevant un traitement antirétroviral comportant de la stavudine (voir rubrique 4.4).

Une neuropathie périphérique a été observée dans les études associant Zerit avec la lamivudine et l'efavirenz : la fréquence des symptômes d'une neuropathie périphérique était de 19% (6% de grade

modéré à sévère) accompagné d'un taux d'interruption de traitement pour neuropathie de 2 %. Les patients ont habituellement présenté une disparition des symptômes après une réduction posologique ou un arrêt de la stavudine.

Des pancréatites, parfois fatales, ont été rapportées chez environ 2-3% des patients inclus dans des études cliniques en monothérapie (voir rubrique 4.4). Des pancréatites ont été rapportées chez < 1% des patients traités par association d'antirétroviraux comportant du Zérit dans des études cliniques.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables d'intensité modérée à sévère étant liés au traitement (d'après le jugement de l'investigateur) et rapportés chez 467 patients traités par Zerit en association avec la lamivudine et l'éfavirenz dans deux essais cliniques et ainsi que dans l'étude de suivi à long terme qui est en cours (suivi médian de 56 semaines, et au maximum de 119 semaines) sont listés ci-dessous. Les effets indésirables observés avec un traitement antirétroviral comportant de la stavudine après la mise sur le marché du médicament sont également listés. La fréquence des effets secondaires listés ci-dessus est définie selon la convention suivante : très fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante.

Ce médicament n'est plus autorisé

| | |
|---|---|
| Troubles du sang et du système lymphatique : | rare : anémie*, très rare : neutropénie*, thrombocytopénie* |
| Troubles endocrinaux : | peu fréquent : gynécomastie |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition : | fréquent : lipoatrophie**, hyperlactatémie asymptomatique peu fréquent : acidose lactique (dans certains cas induisant une faiblesse musculaire), anorexie rare : hyperglycémie* très rare : diabète* |
| Troubles psychiatriques : | fréquent : dépression peu fréquent : anxiété, instabilité émotionnelle |
| Troubles du système nerveux : | fréquent : symptômes neurologiques périphériques y compris neuropathie périphérique, paresthésie et névrite périphérique; vertiges; rêves anormaux; céphalées; insomnie; pensée anormale; somnolence très rare : faiblesse neuromusculaire* (la plupart des cas ont été rapportés lors d'une hyperlactatémie symptomatique ou d'une syndrome d'acidose lactique) |
| Troubles gastro-intestinaux : | fréquent : diarrhée, douleur abdominale, nausée, dyspepsie peu fréquent : pancréatite, vomissement |
| Troubles hépatobiliaires : | peu fréquent : hépatite ou jaunisse rare : stéatose hépatique*, très rare : insuffisance hépatique* . |
| Trouble de la peau et du tissu sous-cutané : | fréquent : rash, prurit peu fréquent : urticaire |
| Troubles musculaires et articulaires : | peu fréquent : arthralgie, myalgie |
| Troubles généraux et du site d'administration : | fréquent : fatigue peu fréquent : asthénie |

* : effets indésirables observés après commercialisation et associés à un traitement antirétroviral contenant de la Stavudine

** : voir rubrique Description de certains effets indésirables pour plus de détails

Description de certains effets indésirables particuliers

Syndrôme de Restauration Immunitaire : chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies autoimmunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

Lipoatrophie : le traitement par stavudine peut induire une perte de graisse sous-cutanée plus visible au niveau du visage, des membres et des fesses. Son incidence et sa sévérité sont liées à l'exposition cumulée et elle est souvent non réversible à l'arrêt du traitement par stavudine. Les patients traités par Zerit doivent être fréquemment examinés et questionnés afin de rechercher une lipoatrophie. En cas de survenue de lipoatrophie, le traitement par Zerit ne doit pas être poursuivi (voir rubrique 4.4).

Paramètres métaboliques : une augmentation de poids ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

Ostéonécrose : des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, comme un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Anomalies biologiques : les anomalies biologiques rapportées dans ces deux essais et dans une étude de suivi en cours comprenaient une augmentation des ALAT ($> 5 \times$ LSN) chez 3%, des ASAT ($> 5 \times$ LSN) chez 3%, de la lipase ($\geq 2,1$ LSN) chez 3% des patients du groupe Zerit. Des neutropénies (< 750 cellules/mm³) ont été rapportées chez 5%, des thrombocytopénies (plaquettes < 50.000 /mm³) chez 2%, et une hémoglobine basse (< 8 g/dl) chez $< 1\%$ des patients recevant Zerit. La macrocytose n'a pas été évaluée dans ces essais mais était présente sous traitement avec Zerit dans un essai précédent (VGM > 112 fl retrouvé chez 30% des patients traités avec Zerit).

Population pédiatrique

Adolescents, enfants et nourrissons : les effets indésirables et les anomalies biologiques graves rapportés chez des patients d'âge compris entre la naissance jusqu'à l'adolescence recevant la stavudine au cours d'essais cliniques, ont été généralement similaires en type et en fréquence à ceux observés chez l'adulte. Cependant, des neuropathies périphériques cliniquement importantes sont moins fréquentes. Ces études incluent l'essai ACTG 240, dans lequel 105 patients âgés de 3 mois à 6 ans ont reçu Zerit à 2 mg/kg/jour pendant une durée médiane de 6,4 mois; un essai clinique contrôlé dans lequel 185 nouveau-nés ont reçu Zerit à 2mg/kg/jour seul ou en association avec la didanosine de la naissance à 6 semaines; et un essai clinique dans lequel 8 nouveau-nés ont reçu Zerit à 2mg/kg/jour en association avec la didanosine et le nelfinavir de la naissance à l'âge de 4 semaines.

Dans l'étude AI455-094 (voir rubrique 4.6), la période de suivi de la tolérance était réduite à seulement 6 mois ce qui est insuffisant pour noter des données à long terme sur les effets indésirables neurologiques et la toxicité mitochondriale. Les anomalies de laboratoire significatives de grade 3-4 chez 91 nourrissons traités par la stavudine étaient neutrophiles bas dans 7% des cas, hémoglobine basse dans 1% des cas, augmentation de l'ALAT dans 1% des cas et pas d'anomalie des lipases. Les données sur l'acide lactique plasmatique n'étaient pas collectées. La fréquence des effets indésirables liés aux produits n'étaient pas notablement différent entre les groupes de traitement. Il y avait cependant une augmentation de la mortalité des nourrissons dans le groupe de traitement stavudine + didanosine (10%) par rapport aux groupes stavudine (2%), didanosine (3%) ou zidovudine (6%), avec un taux plus élevé de mortalité dans le groupe traitement stavudine + didanosine.

Dysfonction mitochondriale : la revue des données de sécurité après la mise sur le marché montrent que les effets indésirables révélateur d'une dysfonction mitochondriale ont été rapportés chez les nouveaux nés et les nourrissons exposés à un ou plusieurs analogues nucléosidiques (cf rubrique 4.4). Le statut mitochondrial pour les nouveaux nés et les nourrissons de moins de 3 mois était négatif, pour les nourrissons plus âgés, la tendance était positive. Le profil des effets indésirables pour les nouveaux nés et nourrissons de moins de 3 mois montre des augmentations des taux d'acide lactique, une neutropénie, une anémie, une thrombocytopénie, des augmentations des transaminases hépatiques et des lipides augmentés, incluant une hypertriglycéridémie. Le nombre de cas rapportés chez les nourrissons plus âgés était trop faible pour identifier un modèle.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration](#) – [voir Annexe V*](#).

4.9 Surdosage

L'expérience acquise chez les adultes traités par des doses allant jusqu'à 12 fois la posologie quotidienne recommandée n'a montré aucun signe de toxicité aiguë. Les complications d'un surdosage peuvent être une neuropathie périphérique et une atteinte de la fonction hépatique. La clairance moyenne de la stavudine au cours de l'hémodialyse est de 120 ml/min. La contribution de cette méthode d'épuration à l'élimination totale lors d'un surdosage est inconnue. On ignore si la stavudine est éliminée par dialyse péritonéale.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : antiviraux à usage systémique, inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse, code ATC : J05AF04.

Mécanisme d'action

Stavudine, un analogue de la thymidine, est phosphorylée par les kinases cellulaires en stavudine triphosphate qui inhibe la transcriptase réverse du VIH par compétition avec le substrat naturel, la thymidine triphosphate. Elle inhibe également la synthèse de l'ADN viral en induisant une terminaison de la chaîne d'ADN par manque du groupement 3'-hydroxyl, nécessaire à l'élongation de l'ADN. L'ADN polymérase γ cellulaire est également sensible à l'inhibition induite par la stavudine triphosphate, tandis que les polymérases α et β cellulaires sont inhibées à des concentrations respectivement 4.000 et 40 fois supérieures à la quantité nécessaire pour inhiber la transcriptase inverse du VIH.

Résistance

Le traitement par stavudine peut sélectionner et/ou maintenir des mutations aux analogues de la thymidine (TAMs) associées à une résistance à la zidovudine. La diminution de la sensibilité *in vitro* est ténue et nécessite deux TAMs ou plus (en règle générale, les mutations M41L et T215Y) avant que la sensibilité à la stavudine ne soit réduite ($> 1,5$ fois).

Ces TAMs sont observées à une fréquence similaire pour la stavudine et la zidovudine lors d'un traitement virologique. Ces données suggèrent qu'en règle générale, la stavudine doit être évitée en présence de TAMs, en particulier en présence des mutations M41L et T215Y.

L'activité de la stavudine est également affectée par des mutations induisant des résistances multiples telles que la mutation Q151 M. De plus, la mutation K65R a été rapportée chez des patients recevant l'association stavudine/didanosine ou l'association stavudine/lamivudine mais n'a pas été rapportée chez les patients recevant la stavudine en monothérapie. La mutation V75T est sélectionnée *in vitro* par la stavudine et elle réduit par deux la sensibilité à la stavudine. Elle apparaît chez environ 1% des patients recevant la stavudine.

Efficacité et sécurité clinique

Zerit a été étudié en association avec d'autres agents antirétroviraux, par exemple la didanosine, la lamivudine, le ritonavir, l'indinavir, le saquinavir, l'efavirenz et le nelfinavir.

Chez le patient antirétroviral naïf

L'étude AI455-099 est une étude sur 48 semaines, randomisée, en double aveugle menée chez 391 patients naïfs de tout traitement recevant Zerit (40 mg deux fois par jour), en association avec la lamivudine (150 mg deux fois par jour) et l'efavirenz (600 mg une fois par jour). A l'inclusion, un taux médian de CD4 de 272 cellules/mm³ (taux compris entre 61 et 1.215 cellules/mm³) et un ARN VIH-1 plasmatique médian de 4,80 log₁₀ copies/ml (valeurs comprises entre 2,6 et 5,9 log₁₀ copies/ml). Les patients étaient principalement de sexe masculin (70%), non-caucasiens (58%) avec un âge médian de 33 ans (âge compris entre 18 et 68 ans).

L'étude AI455-096 était une étude sur 48 semaines, randomisée, en double aveugle menée chez 76 patients naïfs de tout traitement antirétroviral recevant Zerit (40 mg deux fois par jour), en association

avec la lamivudine (150 mg deux fois par jour) et à l'efavirenz (600 mg une fois par jour). A l'inclusion, les patients avaient un taux médian de CD4 de 261 cellules/mm³ (taux compris entre 63 et 962 cellules/mm³) et un ARN VIH-1 plasmatique médian de 4,63 log₁₀ copies/ml (valeurs comprises entre 3,0 et 5,9 log₁₀ copies/ml). Les patients étaient principalement de sexe masculin (76%), caucasiens (66%) avec un âge médian de 34 ans (âge compris entre 22 et 67 ans).

Les résultats de AI455-099 et AI455-096 sont présentés dans le tableau 1. Ces deux études ont comparé deux formulations de Zerit, dont l'une correspond à la forme mise sur le marché, à la dose actuellement approuvée. Seules les données de la forme mise sur le marché sont présentées.

Tableau 1 : Données d'efficacité à la semaine 48 (Etudes AI455-099 et AI455-096)

| Paramètres | AI455-099 | AI455-096 |
|--|---|--|
| | Zerit + lamivudine + efavirenz n=391 | Zerit + lamivudine + efavirenz n=76 |
| ARN-VIH < 400 copies/ml, réponse au traitement, % | | |
| Tous les patients | 73 | 66 |
| ARN-VIH < 50 copies/ml, réponse au traitement, % | | |
| Tous les patients | 55 | 39 |
| Evolution moyenne de l'ARN-VIH comparée à l'inclusion, log₁₀ copies/ml | | |
| Tous les patients | -2,83 (n=321 ^a) | -2,64 (n=58) |
| Evolution moyenne des CD4 comparée à l'inclusion, cellules/mm³ | | |
| Tous les patients | 182 (n=314) | 195 (n=55) |

^a Nombre de patients évaluable.

Population pédiatrique

L'utilisation de la stavudine chez l'adolescent, l'enfant et le nourrisson repose sur des données de pharmacocinétique et de tolérance réalisées en pédiatrie (voir rubriques 4.8 et 5.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité absolue est de 66±19%. Après administrations orales répétées de doses Lde 0,5-0,67 mg/kg, la C_{max} était de 810±175 ng/ml. Les C_{max} et ASC augmentaient de façon proportionnelle pour des doses variant de 0,0625 à 0,75 mg/kg pour la voie intraveineuse et pour des doses variant de 0,033 à 0,67 mg/kg pour la voie orale.

Chez huit patients recevant 40 mg deux fois par jour à jeun, l'ASC_{0-12h} à l'état d'équilibre était de 1284±227 ng·h/ml (8%) (moyenne±écart-type [%coefficient de variation]), la C_{max} était de 536±146 ng/ml (27%), et la C_{min} était de 9±8 ng/ml (89%). Une étude chez des patients asymptomatiques a montré que l'exposition systémique est analogue, bien que la C_{max} soit plus faible et la T_{max} plus prolongée, lorsque la stavudine est administrée au cours d'un repas standardisé à forte teneur en graisses par rapport à l'administration à jeun. La signification clinique de cette observation est inconnue.

Distribution

Le volume de distribution apparent est de 46±21 l à l'état d'équilibre. Il n'a pas été possible de détecter dans le liquide céphalo-rachidien des concentrations de stavudine dans les deux heures qui suivaient l'administration orale. Quatre heures après l'administration, le ratio liquide céphalo-rachidien/plasma était de 0,39±0,06. Aucune accumulation significative de stavudine n'est observée lors d'une administration répétée toutes les 6, 8 ou 12 heures.

La liaison de la stavudine aux protéines sériques était négligeable pour des concentrations comprises entre 0,01 et 11,4 µg/ml. La stavudine se distribue de façon égale entre les cellules sanguines et le plasma.

Métabolisme

Après administration orale d'une dose de 80 mg de ^{14}C -stavudine chez le sujet sain, la stavudine inchangée était le principal produit circulant. L'ASC (*inf*) pour la stavudine représentait 61% de la radioactivité totale en circulation. Les métabolites détectés ont inclus la stavudine oxydée, des glucuronocconjugués de la stavudine et leur forme oxydée, ainsi qu'un conjugué N-acétylcystéine du ribose suite à une segmentation glycosidique, ce qui suggère que la thymine est aussi un métabolite de la stavudine.

Elimination

Après administration orale d'une dose de 80 mg de ^{14}C -stavudine chez le sujet sain, environ 95% et 3% de la radioactivité totale ont été retrouvés, respectivement dans les urines et les fèces. Environ 70% de la dose orale de stavudine a été éliminée sous forme inchangée dans les urines. La clairance rénale moyenne de la molécule principale était approximativement de 272 ml/min, soit environ 67% de la clairance orale apparente, signe d'une sécrétion tubulaire active et d'une filtration glomérulaire.

Chez les patients infectés par le VIH, la clairance totale de la stavudine est de 594 ± 164 ml/min, et la clairance rénale est de 237 ± 98 ml/min. La clairance totale de la stavudine semble plus élevée chez les patients infectés par le VIH, alors que la clairance rénale est similaire chez les sujets sains et chez les patients infectés par le VIH. Le mécanisme et la signification clinique de cette différence ne sont pas connus. Suite à une administration intraveineuse, 42% (intervalle : 13% à 87%) de la dose est éliminée sous forme inchangée dans les urines. Les valeurs correspondantes suite à une administration unique ou répétée par voie orale sont de 35% (intervalle : 8% à 72%) et de 40% (intervalle : 12% à 82%), respectivement. La demi-vie moyenne d'élimination terminale de la stavudine est de 1,3 à 2,3 heures suite à des doses uniques ou répétées et elle est indépendante de la dose. *In vitro*, le triphosphate de stavudine a une demi-vie intracellulaire de 3,5 heures dans les cellules CEM T (une lignée de cellules lymphoblastoïdes T humaines) et dans les cellules mononucléaires sanguines périphériques, en faveur d'une administration deux fois par jour.

La pharmacocinétique de la stavudine était indépendante du temps dans la mesure où le ratio entre la $\text{ASC}_{(\text{ss})}$ à l'état d'équilibre et la $\text{ASC}_{(0-t)}$ après la première dose était approximativement de 1. Les variations intra- et interindividuelles dans la pharmacocinétique de la stavudine sont faibles, environ 15 et 25%, respectivement, après administration orale.

Populations particulières

Insuffisance rénale : la diminution de la clairance de la stavudine est corrélée à la diminution de la clairance de la créatinine; c'est pourquoi il est recommandé de modifier la posologie de Zerit chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique : la pharmacocinétique de la stavudine était analogue chez les sujets présentant ou non une insuffisance hépatique

Population pédiatrique

Adolescents, enfants et nourrissons : l'exposition totale à la stavudine est comparable chez les adolescents, les enfants et les nourrissons ≥ 14 jours recevant une dose de 2 mg/kg/jour et chez les adultes recevant une dose de 1 mg/kg/jour. La clairance orale apparente est approximativement de 14 ml/min/kg pour les patients âgés de 5 semaines à 15 ans, de 12 ml/min/kg pour les nourrissons âgés de 14 à 28 jours et de 5 ml/min/kg pour les nourrissons le jour de leur naissance. Deux à 3 heures après l'administration du produit, le rapport entre les concentrations de stavudine dans le LCR par rapport aux concentrations plasmatiques était compris entre 16% et 125% (moyenne de $59 \pm 35\%$).

5.3 Données de sécurité précliniques

Les études chez l'animal ont montré une toxicité embryo-foetale pour des niveaux d'exposition très élevés. Une étude *ex vivo*, utilisant un modèle de placenta d'origine humaine à terme, a montré que la

stavudine passe dans la circulation fœtale par simple diffusion. Une étude chez le rat a également montré le passage de la stavudine à travers la barrière placentaire, les concentrations dans les tissus fœtaux atteignant approximativement 50% des concentrations plasmatiques maternelles.

La stavudine était génotoxique dans les tests *in vitro* sur lymphocytes d'origine humaine possédant une activité triphosphorylante (aucun niveau de non-effet n'a été établi), ou dans des fibroblastes de souris, et dans un test *in vivo* d'aberrations chromosomiques. Des effets similaires ont été observés avec d'autres analogues nucléosidiques.

La stavudine était carcinogène chez la souris (tumeurs hépatiques) et chez le rat (tumeurs hépatiques : cholangiocellulaires, hépatocellulaires et hépatocholangiocellulaires mixtes et/ou vasculaires; carcinomes de la vessie) à des expositions très élevées au produit. Aucune carcinogénicité n'a été mise en évidence à des doses de 400 mg/kg/jour chez la souris et de 600 mg/kg/jour chez le rat, correspondant respectivement à des expositions de l'ordre de 39 et de 168 fois celle attendue chez l'homme, ce qui suppose un potentiel carcinogène de la stavudine insignifiant au cours du traitement clinique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Arôme cerise
Hydroxybenzoate de méthyle (E218)
Hydroxybenzoate de propyle (E216)
Dioxyde de silicone
Siméticone
Carmellose sodique
Acide sorbique
Emulsifiants à base de stéarate
Saccharose

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Après reconstitution, conserver la solution buvable au réfrigérateur (2°C - 8°C) pendant 30 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver la poudre sèche à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

Conserver le flacon fermé de façon hermétique à l'abri d'une humidité excessive

Pour les conditions de conservation de la solution reconstituée, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène de haute densité avec bouchon vissable inviolable par les enfants (200 ml de soluté après reconstitution) avec cuillère-mesure.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Instructions pour la manipulation

Zerit doit être reconstitué avec de l'eau pour un volume de solution utilisable de 200 ml (concentration de la stavudine de 1 mg/ml).

Pour reconstituer Zerit, ajouter 202 ml d'eau (jusqu'à la bordure supérieure de l'étiquette du flacon, indiquée par lestrait de marque fléchés) dans le flacon d'origine. Remettre le bouchon en place. Le flacon doit être bien agité jusqu'à dissolution complète de la poudre. L'aspect de la solution est celui d'une solution modérément trouble, incolore à légèrement rose. Le soluté doit être administré à l'aide de la cuillère-mesure fournie, ou pour des doses de moins de 10 ml, administrer à l'aide d'une seringue. Aviser le patient de bien agiter le flacon avant de mesurer chaque dose.

Elimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMERO(S) AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS

EU/1/96/009/009

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 8 mai 1996
Date du dernier renouvellement : 20 Avril 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

Ce médicament n'est plus autorisé

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

Aesica Queenborough Limited, North Road, Queenborough, Kent, ME11 5EL, Royaume-Uni

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- - à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- - dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Ce médicament n'est plus autorisé

**ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

TEXTE FIGURANT SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zerit 15 mg gélules
Stavudine

2. COMPOSITIONS EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque gélule contient 15 mg de stavudine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

56 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDICANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRES MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S) SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/96/009/002

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INDICATIONS EN BRAILLE

Zerit 15 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

FC:
SN:
<NN>:

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

TEXTE FIGURANT SUR LA PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zerit 15 mg gélules
Stavudine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5 AUTRE

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**TEXTE FIGURANT SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE FLACON
(PRESENTATION EN FLACON)**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zerit 15 mg gélules
Stavudine

2. COMPOSITIONS EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque gélule contient 15 mg de stavudine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRES MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

Ce médicament n'est plus autorisé

10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/96/009/001

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INDICATIONS EN BRAILLE

Emballage extérieur: Zerit 10 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Emballage extérieur

PC:

SN:

<NN>:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

TEXTE FIGURANT SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zerit 20 mg gélules
Stavudine

2. COMPOSITIONS EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque gélule contient 20 mg de stavudine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

56 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDICANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRES MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S) SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/96/009/004

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INDICATIONS EN BRAILLE

Zerit 20 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
<NN>:

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

TEXTE FIGURANT SUR LA PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zerit 20 mg gélules
Stavudine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5 AUTRE

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**TEXTE FIGURANT SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE FLACON
(PRESENTATION EN FLACON)**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zerit 20 mg gélules
Stavudine

2. COMPOSITIONS EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque gélule contient 20 mg de stavudine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRES MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

Ce médicament n'est plus autorisé

10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/96/009/003

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INDICATIONS EN BRAILLE

Emballage extérieur: Zerit 20 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Emballage extérieur

PC:

SN:

<NN>:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

TEXTE FIGURANT SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zerit 30 mg gélules
Stavudine

2. COMPOSITIONS EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque gélule contient 30 mg de stavudine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

56 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDICANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRES MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S) SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/96/009/006

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INDICATIONS EN BRAILLE

Zerit 30 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

FC:
SN:
<NN>:

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

TEXTE FIGURANT SUR LA PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zerit 30 mg gélules
Stavudine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5 AUTRE

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**TEXTE FIGURANT SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE FLACON
(PRESENTATION EN FLACON)**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zerit 30 mg gélules
Stavudine

2. COMPOSITIONS EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque gélule contient 30 mg de stavudine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRES MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

Ce médicament n'est plus autorisé

10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/96/009/005

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉPENSE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INDICATIONS EN BRAILLE

Emballage extérieur: Zepin 30 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Emballage extérieur
PC:
SN:
<NN>:

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

TEXTE FIGURANT SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zerit 40 mg gélules
Stavudine

2. COMPOSITIONS EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque gélule contient 40 mg de stavudine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

56 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDICANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRES MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S) SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/96/009/008

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INDICATIONS EN BRAILLE

Zerit 40 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
<NN>:

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

TEXTE FIGURANT LA PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zerit 40 mg gélules
Stavudine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5 AUTRE

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**TEXTE FIGURANT SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE FLACON
(PRESENTATION EN FLACON)**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zerit 40 mg gélules
Stavudine

2. COMPOSITIONS EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque gélule contient 40 mg de stavudine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRES MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

Ce médicament n'est plus autorisé

10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/96/009/007

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INDICATIONS EN BRAILLE

Emballage extérieur: Zepin 40 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Emballage extérieur
PC:
SN:
<NN>:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

TEXTE FIGURANT SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zerit 200 mg poudre pour solution buvable
Stavudine

2. COMPOSITIONS EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque flacon contient 200 mg de stavudine.
La solution reconstituée contient 1 mg de stavudine par ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Saccharose et agents conservateurs (E218 et E216)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution buvable, 200 mg

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDICANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRES MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S) SI NECESSAIRE

Agiter avant emploi.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Stable 30 jours au réfrigérateur (à 2°C-8°C) après reconstitution.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri d'une humidité excessive.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/96/009/009

13. NUMERO DU LOT DE FABRICATION

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Emballage extérieur: Zerit 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Emballage extérieur
PC:
SN:
<NN>:

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

Zerit 15 mg gélules

Stavudine

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Zerit et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zerit
3. Comment prendre Zerit
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Zerit
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Zerit et dans quel cas est-il utilisé

Zerit appartient à un groupe particulier de médicaments antiviraux, également connus sous le nom d'antirétroviraux, appelés inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI).

Ils sont utilisés dans le traitement du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Ce médicament, en association avec d'autres antirétroviraux, réduit la charge virale VIH et la maintient à un niveau faible. Il augmente parallèlement le taux de CD4. Ces CD4 jouent un rôle important dans le maintien d'un système immunitaire sain, pour aider à combattre l'infection. La réponse au traitement par Zerit varie selon les patients. Votre médecin devra de ce fait contrôler l'efficacité de votre traitement.

Zerit permet d'améliorer votre état de santé mais ne guérit pas votre infection VIH.

Vous pouvez transmettre le VIH même si vous prenez ce médicament, bien que ce risque soit diminué par la prise de traitements antirétroviraux efficaces. Discutez avec votre médecin des précautions à prendre pour éviter de contaminer d'autres personnes.

Pendant le traitement, d'autres infections liées à une baisse de l'immunité (infections dites opportunistes), peuvent se développer. Celles-ci nécessiteront un traitement spécifique et parfois préventif.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zerit

Ne prenez jamais Zerit :

- Vous êtes allergique à la stavudine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). N'hésitez pas à demander conseil à votre médecin ou votre pharmacien.
- Si vous prenez de la didanosé, médicament utilisé pour le traitement de l'infection par le VIH.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Zerit.

Avant un traitement par Zerit, vous devez informer votre médecin :

- en cas de maladie des reins ou du foie (comme l'hépatite),
- si vous avez eu une neuropathie périphérique (engourdissements persistants, fourmillements ou douleurs au niveau des mains et/ou des pieds),
- si vous avez eu une pancréatite (inflammation du pancréas).

Zerit peut provoquer une acidose lactique, parfois fatale, accompagnée d'une dilatation du foie. Ces événements n'apparaissent généralement pas avant quelques mois après le début du traitement. Cet effet, rare mais très grave, affecte le plus souvent les femmes et plus particulièrement les femmes obèses. De plus rares cas d'insuffisance hépatique/insuffisance rénale et d'hépatite ont été rapportés.

Les patients atteints d'hépatite chroniques B ou C et traités par des antirétroviraux ont un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères, potentiellement fatals et peuvent nécessiter des contrôles sanguins pour contrôler la fonction hépatique.

Si l'un des événements suivant survient, vous devez contacter votre médecin :

- engourdissement permanent, fourmillement ou douleur dans les pieds et/ou les mains (ceci peut indiquer le début d'une neuropathie périphérique, un effet indésirable au niveau des nerfs), faiblesse musculaire
- douleur abdominale, nausées ou vomissements,
- respiration rapide et profonde, somnolence (qui peut indiquer une pancréatite, des troubles hépatiques ou une acidose lactique).

Chez certains patients présentant une infection par le VIH au stade avancé (SIDA) et des antécédents d'infection opportuniste, les signes et symptômes inflammatoires provenant d'infections antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire, permettant à l'organisme de combattre les infections qui pouvaient être présentes sans symptômes évidents. Si vous remarquez des symptômes d'infection, veuillez en informer votre médecin immédiatement. En plus des infections opportunistes, des maladies autoimmunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies autoimmunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire.

Pendant le traitement par Zerit il y a souvent une perte progressive de la graisse sous-cutanée (graisse qui se trouve sous la peau), la plus visible au niveau du visage et sur les membres. Contactez votre médecin si vous remarquez de tels changements.

Problèmes osseux

Certains patients prenant Zerit peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os). La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé, peuvent faire partie des nombreux facteurs de risque de développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

Autres médicaments et Zerit

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre tout autre médicament.

Ne prenez pas Zerit si vous prenez de la didanosine, utilisée pour traiter l'infection par le VIH.

Informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants car des effets indésirables peuvent survenir :

- zidovudine, utilisée dans le traitement de l'infection par le VIH
- doxorubicine, utilisée dans le traitement du cancer
- ribavirine, utilisée pour traiter l'infection par le virus de l'hépatite C.

Zerit avec des aliments et boissons

Afin d'obtenir une absorption maximale, Zerit devra être absorbé au moins une heure avant le repas. Si ceci n'est pas possible, Zerit peut également être pris au cours d'un repas léger.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Grossesse

Vous devez contacter votre médecin afin de discuter avec lui des effets indésirables possibles ainsi que de la balance bénéfique / risque liés à votre traitement antirétroviral, pour vous et votre enfant. Une acidose lactique (quelque fois fatale) a été rapportée chez des femmes enceintes qui recevaient Zerit en association avec d'autres antirétroviraux.

Si vous avez pris Zerit pendant votre grossesse, votre médecin peut demander régulièrement des examens sanguins et d'autres types de tests afin de surveiller son développement. Chez les enfants dont les mères ont pris des INTI pendant la grossesse, le bénéfice de la protection contre le VIH est supérieur au risque d'effets secondaires.

Allaitement

Si vous allaitez, parlez-en à votre médecin. Il est recommandé dans tous les cas aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leurs enfants dans le but d'éviter la transmission du VIH au nourrisson.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Zerit peut provoquer des vertiges et une somnolence. Si vous ressentez ces symptômes, il est déconseillé de conduire ou d'utiliser certains outils ou machines.

Zerit contient du lactose

Ces gélules contiennent du lactose. Si vous avez été informé par votre médecin que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Zerit

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. Votre médecin a défini la dose quotidienne que vous devez prendre en se basant sur votre poids et sur vos caractéristiques individuelles. Veuillez suivre étroitement ses recommandations car elles vous donneront la meilleure chance de retarder le développement d'une résistance au médicament. Ne pas modifier les doses de votre propre chef. Continuer à prendre ce médicament tant que votre médecin vous le dit.

Pour les adultes dont le poids est supérieur ou égal à 30 kg, la dose initiale habituelle est de 30 à 40 mg deux fois par jour (avec un intervalle d'environ 12 heures entre chaque prise).

Afin d'obtenir une absorption optimale, les gélules doivent être avalées avec un verre d'eau, de préférence au moins une heure avant le repas. Si ceci n'est pas possible, Zerit peut également être pris au cours d'un repas léger.

Si vous avez des difficultés à avaler les gélules, il est préférable de vous renseigner auprès de votre médecin sur la possibilité d'un changement pour une formulation en solution du médicament. Il est également possible d'ouvrir avec précaution la gélule et de mélanger son contenu avec un peu de nourriture.

Utilisation chez les enfants

Pour les enfants dont le poids est supérieur ou égal à 30 kg, la dose initiale habituelle est de 30 ou 40 mg deux fois par jour (avec un intervalle d'environ 12 heures entre chaque prise).
Les enfants de plus de 3 mois dont le poids est inférieur à 30 kg doivent recevoir une dose de 1 mg/kg deux fois par jour.

Si vous avez pris plus de Zerit que vous n'auriez dû

Si vous avez pris un nombre trop élevé de gélules ou si quelqu'un d'autre a avalé quelques gélules, il n'existe pas de risque immédiat. Contactez votre médecin ou l'hôpital le plus proche pour obtenir un avis.

Si vous oubliez de prendre Zerit

Si vous oubliez par mégarde de prendre une dose, prendre la dose normale lors de la prise suivante. Ne pas prendre une dose double pour compenser la dose oubliée.

Si vous arrêtez de prendre Zerit

La décision d'arrêter l'utilisation de Zerit doit être discutée avec votre médecin.

Si vous avez toute autre question sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Lors du traitement d'une infection par le VIH, il n'est pas toujours possible de différencier les effets indésirables dus à la stavudine de ceux dus à un autre médicament associé ou aux complications de l'infection par le VIH. Pour cette raison, il est important d'informer votre médecin de tout changement de votre état de santé.

Pendant le traitement VIH il peut y avoir une augmentation du poids et des taux sanguins de lipides et de glucose. Ceci est en partie dû au style de vie, à la santé recouvrée, et parfois pour la lipémie aux médicaments contre le VIH eux-mêmes. Votre médecin va évaluer ces changements.

Les traitements avec de la stavudine (Zerit) entraînent souvent une perte de la masse grasse au niveau des jambes, des bras et du visage (lipoatrophie). Après l'arrêt de la stavudine, une perte de la masse grasse corporelle n'est pas totalement réversible. Votre médecin doit surveiller l'apparition de signes de lipoatrophie. Si vous remarquez une perte de masse grasse au niveau de vos jambes, de vos bras ou de votre visage, parlez-en à votre médecin. Si ces signes apparaissent, Zerit doit être arrêté et votre traitement HIV modifié.

Les patients traités par Zerit ont rapportés les effets indésirables suivants :

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- hyperlactémie asymptomatique (accumulation d'acide dans votre sang)
- syndrome lipoatrophique
- dépression
- symptômes neurologiques périphériques dont la neuropathie périphérique, les paresthésies, et la nevrite périphérique (engourdissement, faiblesse, fourmillements ou douleur dans les bras et les jambes)
- étourdissement, rêves anormaux, maux de tête
- insomnie (difficulté à dormir), somnolence (tendance à s'endormir), pensées anormales
- diarrhée, douleur abdominale (inconfort lié aux douleurs d'estomac)
- nausée, dyspepsie (indigestion)
- éruption cutanée, prurit (démangeaisons)
- fatigue (lassitude extrême)

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- acidose lactique (accumulation de l'acide dans votre sang) impliquant des faiblesses motrices dans certains cas (faiblesse dans vos bras, jambes ou mains).
- gynécomastie (augmentation de la poitrine chez les hommes)
- anorexie (perte d'appétit), anxiété, labilité émotionnelle
- pancréatite (inflammation du pancréas), vomissements
- hépatite (inflammation du foie), ictère (coloration jaune de la peau et des yeux)
- urticaire (éruption cutanée étendue avec démangeaison), arthralgie (douleur articulaire)
- myalgie (douleur musculaire), asthénie (lassitude ou faiblesse inhabituelle)

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- anémie,
- hyperglycémie (taux de sucre élevés dans le sang)
- stéatose hépatique (graisse dans le foie).

Très rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- thrombocytopénie, neutropénie (troubles sanguins)
- diabète,
- faiblesse motrice (plus fréquemment rapportés dans le contexte d'une hyperleucémie symptomatique ou dans le contexte d'un syndrome d'acidose lactique)
- insuffisance hépatique.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou, votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement au **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**.* En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Zerit

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte, l'étiquette du flacon et/ou la plaquette thermoformée après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conservation à une température inférieure à 25°C (plaquettes thermoformées aclar/alu).

Conservation à une température inférieure à 30°C (flacons en polyéthylène haute densité).

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Zerit

- La substance active est la stavudine (15 mg).
- Les autres composants de la poudre contenue dans les gélules sont : lactose (120 mg), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et glycolate d'amidon sodique.
- Les composants de l'enveloppe de la gélule sont : gélatine, colorants à base d'oxyde de fer (E172), dioxyde de silicone, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane (E171).

- Les enveloppes des gélules sont marquées à l'aide d'une encre noire comestible contenant : shellac, propylène glycol, eau purifiée, hydroxide de potassium, oxyde de fer (E172).

Qu'est-ce que Zerit et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules de Zerit 15 mg sont rouges et jaunes et gravées « BMS 1964 » sur un côté et « 15 » de l'autre côté.

Les gélules de Zerit 15 mg sont disponibles en plaquettes thermoformées de 56 gélules ou flacons de 60 gélules. Le flacon est muni d'une cartouche de dessiccant afin de protéger les gélules d'une humidité excessive.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et Fabricant

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Irlande

Fabricant

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Contrada Fontana del Ceraso

03012 Anagni (FR)

Italie

Aesica Queenborough Limited

North Road, Queenborough

Kent, ME11 5EL

Royaume-Uni

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

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.: + 359 806 12400

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

España

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

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

Österreich

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

Polska

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

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 110

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Notice: Information de l'utilisateur

Zerit 20 mg gélules Stavudine

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
 - Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
 - Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
 - Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
 - Que contient cette notice ? :
1. Qu'est-ce que Zerit et dans quel cas est-il utilisé
 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zerit
 3. Comment prendre Zerit
 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
 5. Comment conserver Zerit
 6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Zerit et dans quel cas est-il utilisé

Zerit appartient à un groupe particulier de médicaments antiviraux, également connus sous le nom d'antirétroviraux, appelés inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI).

Ils sont utilisés dans le traitement du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Ce médicament, en association avec d'autres antirétroviraux, réduit la charge virale VIH et la maintient à un niveau faible. Il augmente parallèlement le taux de CD4. Ces CD4 jouent un rôle important dans le maintien d'un système immunitaire sain, pour aider à combattre l'infection. La réponse au traitement par Zerit varie selon les patients. Votre médecin devra de ce fait contrôler l'efficacité de votre traitement.

Zerit permet d'améliorer votre état de santé mais ne guérit pas votre infection VIH.

Vous pouvez transmettre le VIH même si vous prenez ce médicament, bien que ce risque soit diminué par la prise de traitements antirétroviraux efficaces. Discutez avec votre médecin des précautions à prendre pour éviter de contaminer d'autres personnes.

Pendant le traitement, d'autres infections liées à une baisse de l'immunité (infections dites opportunistes), peuvent se développer. Celles-ci nécessiteront un traitement spécifique et parfois préventif.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zerit

Ne prenez jamais Zerit :

- Vous êtes allergique (hypersensible) à la stavudine ou à l'un des autres composants contenus dans Zerit.
- N'hésitez pas à demander conseil à votre médecin ou votre pharmacien.
- Si vous prenez de la didanose, médicament utilisé pour le traitement de l'infection par le VIH.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Zerit.

Avant un traitement par Zerit, vous devez informer votre médecin :

- en cas de maladie des reins ou du foie (comme l'hépatite),
- si vous avez eu une neuropathie périphérique (engourdissements persistants, fourmillements ou douleurs au niveau des mains et/ou des pieds),
- si vous avez eu une pancréatite (inflammation du pancréas).

Zerit peut provoquer une acidose lactique, parfois fatale, accompagnée d'une dilatation du foie. Ces événements n'apparaissent généralement pas avant quelques mois après le début du traitement. Cet effet, rare mais très grave, affecte le plus souvent les femmes et plus particulièrement les femmes obèses. De plus rares cas d'insuffisance hépatique/insuffisance rénale et d'hépatite ont été rapportés. Les patients atteints d'hépatite chroniques B ou C et traités par des antirétroviraux ont un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères, potentiellement fatals et peuvent nécessiter des contrôles sanguins pour contrôler la fonction hépatique.

Si l'un des événements suivants survient, vous devez contacter votre médecin :

- engourdissement permanent, fourmillement ou douleur dans les pieds et/ou les mains (ceci peut indiquer le début d'une neuropathie périphérique, un effet indésirable au niveau des nerfs), faiblesse musculaire
- douleur abdominale, nausées ou vomissements,
- respiration rapide et profonde, somnolence (qui peut indiquer une pancréatite, des troubles hépatiques ou une acidose lactique).

Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé (SIDA) et des antécédents d'infection opportuniste, les signes et symptômes inflammatoires provenant d'infections antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire, permettant à l'organisme de combattre les infections qui pouvaient être présentes sans symptômes évidents. Si vous remarquez des symptômes d'infection, veuillez en informer votre médecin immédiatement. En plus des infections opportunistes, des maladies autoimmunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies autoimmunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire.

Pendant le traitement par Zerit il y a souvent une perte progressive de la graisse sous-cutanée (graisse qui se trouve sous la peau) la plus visible au niveau du visage et sur les membres. Contactez votre médecin si vous remarquez de tels changements.

Problèmes osseux : certains patients prenant Zerit peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os). La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé, peuvent faire partie des nombreux facteurs de risque de développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

Autres médicaments et Zerit

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre tout autre médicament.

Ne prenez pas Zerit si vous prenez de la didanosine, utilisée pour traiter l'infection par le VIH.

Informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants car des effets indésirables peuvent survenir.

- zidovudine, utilisée dans le traitement de l'infection par le VIH

- doxorubicine, utilisée dans le traitement du cancer
- ribavirine, utilisée pour traiter l'infection par le virus de l'hépatite C.

Zerit avec des aliments et boissons

Afin d'obtenir une absorption maximale, Zerit devra être absorbé au moins une heure avant le repas. Si ceci n'est pas possible, Zerit peut également être pris au cours d'un repas léger.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Grossesse

Vous devez contacter votre médecin afin de discuter avec lui des effets indésirables possibles ainsi que de la balance bénéfique / risque liés à votre traitement antirétroviral, pour vous et votre enfant. Une acidose lactique (quelque fois fatale) a été rapportée chez des femmes enceintes qui recevaient Zerit en association avec d'autres antirétroviraux.

Si vous avez pris Zerit pendant votre grossesse, votre médecin peut demander régulièrement des examens sanguins et d'autres types de tests afin de surveiller son développement. Chez les enfants dont les mères ont pris des INTI pendant la grossesse, le bénéfice de la protection contre le VIH est supérieur au risque d'effets secondaires.

Allaitement

Si vous allaitez, parlez-en à votre médecin. Il est recommandé dans tous les cas aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leurs enfants dans le but d'éviter la transmission du VIH au nourrisson.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Zerit peut provoquer des vertiges et une somnolence. Si vous ressentez ces symptômes, il est déconseillé de conduire ou d'utiliser certains outils ou machines.

Zerit contient du lactose

Ces gélules contiennent du lactose. Si vous avez été informé par votre médecin que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Zerit

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin.

Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. Votre médecin a défini la dose quotidienne que vous devez prendre en se basant sur votre poids et sur vos caractéristiques individuelles. Veuillez suivre étroitement ses recommandations car elles vous donneront la meilleure chance de retarder le développement d'une résistance au médicament. Ne pas modifier les doses de votre propre chef. Continuer à prendre ce médicament tant que votre médecin vous le dit.

Pour les adultes dont le poids est supérieur ou égal à 30 kg, la dose initiale habituelle est de 30 à 40 mg deux fois par jour (avec un intervalle d'environ 12 heures entre chaque prise).

Afin d'obtenir une absorption optimale, les gélules doivent être avalées avec un verre d'eau, de préférence au moins une heure avant le repas. Si ceci n'est pas possible, Zerit peut également être pris au cours d'un repas léger.

Si vous avez des difficultés à avaler les gélules, il est préférable de vous renseigner auprès de votre médecin sur la possibilité d'un changement pour une formulation en solution du médicament. Il est également possible d'ouvrir avec précaution la gélule et de mélanger son contenu avec un peu de nourriture.

Utilisation chez les enfants

Pour les enfants dont le poids est supérieur ou égal à 30 kg, la dose initiale habituelle est de 30 ou 40 mg deux fois par jour (avec un intervalle d'environ 12 heures entre chaque prise).

Les enfants de plus de 3 mois dont le poids est inférieur à 30 kg doivent recevoir une dose de 1 mg/kg deux fois par jour.

Si vous avez pris plus de Zerit que vous n'auriez dû

Si vous avez pris un nombre trop élevé de gélules ou si quelqu'un d'autre a avalé quelques gélules, il n'existe pas de risque immédiat. Contactez votre médecin ou l'hôpital le plus proche pour obtenir un avis.

Si vous oubliez de prendre Zerit

Si vous oubliez par mégarde de prendre une dose, prendre la dose normale lors de la prise suivante. Ne pas prendre une dose double pour compenser la dose oubliée.

Si vous arrêtez de prendre Zerit

La décision d'arrêter l'utilisation de Zerit doit être discutée avec votre médecin.

Si vous avez toute autre question sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Lors du traitement d'une infection par le VIH, il n'est pas toujours possible de différencier les effets indésirables dus à la stavudine de ceux dus à un autre médicament associé ou aux complications de l'infection par le VIH. Pour cette raison, il est important d'informer votre médecin de tout changement de votre état de santé.

Pendant le traitement VIH il peut y avoir une augmentation de poids, des taux sanguins de lipides et de glucose. Ceci est en partie dû au style de vie, à la santé recouvrée, et parfois pour la lipémie aux médicaments contre le VIH eux-mêmes. Votre médecin va évaluer ces changements.

Les traitements du VIH avec de la stavudine (Zerit) entraînent souvent une perte de la masse grasse au niveau des jambes, des bras et du visage (lipodystrophie). Après l'arrêt de la stavudine, une perte de la masse grasse corporelle n'est pas totalement réversible. Votre médecin doit surveiller l'apparition de signes de lipodystrophie. Si vous remarquez une perte de masse grasse au niveau de vos jambes, de vos bras ou de votre visage, parlez-en à votre médecin. Si ces signes apparaissent, Zerit doit être arrêté et votre traitement VIH modifié.

Les patients traités par Zerit ont rapportés les effets indésirables suivants :

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- hyperlactatémie asymptomatique (accumulation d'acide dans votre sang)
- syndrome lipodystrophique
- dépression
- symptômes neurologiques périphériques dont la neuropathie périphérique, les paresthésies, et la neuropathie périphérique (engourdissement, faiblesse, fourmillements ou douleur dans les bras et les jambes)
- étourdissement, rêves anormaux, maux de tête
- insomnie (difficulté à dormir), somnolence (tendance à s'endormir), pensées anormales
- diarrhée, douleur abdominale (inconfort lié aux douleurs d'estomac)
- nausée, dyspepsie (indigestion)
- éruption cutanée, prurit (démangeaisons)
- fatigue (lassitude extrême)

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100):

- acidose lactique (accumulation de l'acide dans votre sang) impliquant des faiblesses motrices dans certains cas (faiblesse dans vos bras, jambes ou mains).
- gynécomastie (augmentation de la poitrine chez les hommes)

- anorexie (perte d'appétit), anxiété, labilité émotionnelle
- pancréatite (inflammation du pancréas), vomissements
- hépatite (inflammation du foie), ictère (coloration jaune de la peau et des yeux)
- urticaire (éruption cutanée étendue avec démangeaison), arthralgie (douleur articulaire)
- myalgie (douleur musculaire), asthénie (lassitude ou faiblesse inhabituelle)

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- anémie,
- hyperglycémie (taux de sucre élevés dans le sang)
- stéatose hépatique (graisse dans le foie).

Très rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- thrombocytopénie, neutropénie (troubles sanguins)
- diabète,
- faiblesse motrice (plus fréquemment rapportés dans le contexte d'une hyperlactatémie symptomatique ou dans le contexte d'un syndrome d'acidose lactique),
- insuffisance hépatique.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou, votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#).* En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Zerit

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte, l'étiquette du flacon et/ou la plaquette thermoformée après NXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conservation à une température inférieure à 25°C (plaquettes thermoformées aclar/alu).
Conservation à une température inférieure à 30°C (flacons en polyéthylène haute densité).
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Zerit

- La substance active est la stavudine (20 mg).
- Les autres composants de la poudre contenue dans les gélules sont : lactose (180 mg), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et glycolate d'amidon sodique.
- Les composants de l'enveloppe de la gélule sont : gélatine, colorants à base d'oxyde de fer (E172), dioxyde de silicone, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane (E171).
- Les enveloppes des gélules sont marquées à l'aide d'une encre noire comestible contenant : shellac, propylène glycol, eau purifiée, hydroxide de potassium, oxyde de fer (E172).

Qu'est-ce que Zerit et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules de Zerit 20 mg sont brunes et gravées « BMS 1965 » sur un côté et "20" de l'autre côté.

Les gélules de Zerit 20 mg sont disponibles en plaquettes thermoformées de 56 gélules ou flacons de 60 gélules. Le flacon est muni d'une cartouche de dessiccant afin de protéger les gélules d'une humidité excessive.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et Fabricant

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Irlande

Fabricant :

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Contrada Fontana del Ceraso

03012 Anagni (FR)

Italie

Aesica Queenborough Limited

North Road, Queenborough

Kent, ME11 5EL

Royaume-Uni

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Bulgaria

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.

Tel: +370 52 369140

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.

Tel.: + 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 3 02 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

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298 111

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {mois année}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Notice: Information de l'utilisateur

Zerit 30 mg gélules Stavudine

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Zerit et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zerit
3. Comment prendre Zerit
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Zerit
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Zerit et dans quel cas est-il utilisé

Zerit appartient à un groupe particulier de médicaments antiviraux, également connus sous le nom d'antirétroviraux, appelés inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI).

Ils sont utilisés dans le traitement du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Ce médicament, en association avec d'autres antirétroviraux, réduit la charge virale VIH et la maintient à un niveau faible. Il augmente parallèlement le taux de CD4. Ces CD4 jouent un rôle important dans le maintien d'un système immunitaire sain, pour aider à combattre l'infection. La réponse au traitement par Zerit varie selon les patients. Votre médecin devra de ce fait contrôler l'efficacité de votre traitement.

Zerit permet d'améliorer votre état de santé mais ne guérit pas votre infection VIH.

Vous pouvez transmettre le VIH même si vous prenez ce médicament, bien que ce risque soit diminué par la prise de traitements antirétroviraux efficaces. Discutez avec votre médecin des précautions à prendre pour éviter de contaminer d'autres personnes.

Pendant le traitement, d'autres infections liées à une baisse de l'immunité (infections dites opportunistes), peuvent se développer. Celles-ci nécessiteront un traitement spécifique et parfois préventif.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zerit

Ne prenez jamais Zerit :

Vous êtes allergique à la stavudine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). N'hésitez pas à demander conseil à votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous prenez de la didanosé, médicament utilisé pour le traitement de l'infection par le VIH.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Zerit.

Avant un traitement par Zerit, vous devez informer votre médecin :

- en cas de maladie des reins ou du foie (comme l'hépatite),
- si vous avez eu une neuropathie périphérique (engourdissements persistants, fourmillements ou douleurs au niveau des mains et/ou des pieds),
- si vous avez eu une pancréatite (inflammation du pancréas).

Zerit peut provoquer une acidose lactique, parfois fatale, accompagnée d'une dilatation du foie. Ces événements n'apparaissent généralement pas avant quelques mois après le début du traitement. Cet effet, rare mais très grave, affecte le plus souvent les femmes et plus particulièrement les femmes obèses. De plus rares cas d'insuffisance hépatique/insuffisance rénale et d'hépatite ont été rapportés. Les patients atteints d'hépatite chroniques B ou C et traités par des antirétroviraux ont un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères, potentiellement fatals et peuvent nécessiter des contrôles sanguins pour contrôler la fonction hépatique.

Si l'un des événements suivant survient, vous devez contacter votre médecin :

- engourdissement permanent, fourmillement ou douleur dans les pieds et/ou les mains (ceci peut indiquer le début d'une neuropathie périphérique, un effet indésirable au niveau des nerfs), faiblesse musculaire
- douleur abdominale, nausées ou vomissements,
- respiration rapide et profonde, somnolence (qui peut indiquer une pancréatite, des troubles hépatiques ou une acidose lactique).

Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé (SIDA) et des antécédents d'infection opportuniste, les signes et symptômes inflammatoires provenant d'infections antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire, permettant à l'organisme de combattre les infections qui pouvaient être présentes sans symptômes évidents. Si vous remarquez des symptômes d'infection, veuillez en informer votre médecin immédiatement. En plus des infections opportunistes, des maladies autoimmunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies autoimmunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire.

Pendant le traitement par Zerit il y a souvent une perte progressive de la graisse sous-cutanée (graisse qui se trouve sous la peau), la plus visible au niveau du visage et sur les membres. Contactez votre médecin si vous remarquez de tels changements.

Problèmes osseux : certains patients prenant Zerit peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os). La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé, peuvent faire partie des nombreux facteurs de risque de développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

Autres médicaments et Zerit

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre tout autre médicament.

Ne prenez pas Zerit si vous prenez de la didanosine, utilisée pour traiter l'infection par le VIH.

Informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants car des effets indésirables peuvent survenir :

- zidovudine, utilisée dans le traitement de l'infection par le VIH
- doxorubicine, utilisée dans le traitement du cancer
- ribavirine, utilisée pour traiter l'infection par le virus de l'hépatite C.

Zerit avec des aliments et boissons

Afin d'obtenir une absorption maximale, Zerit devra être absorbé au moins une heure avant le repas. Si ceci n'est pas possible, Zerit peut également être pris au cours d'un repas léger.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Grossesse

Vous devez contacter votre médecin afin de discuter avec lui des effets indésirables possibles ainsi que de la balance bénéfique / risque liés à votre traitement antirétroviral, pour vous et votre enfant. Une acidose lactique (quelque fois fatale) a été rapportée chez des femmes enceintes qui recevaient Zerit en association avec d'autres antirétroviraux.

Si vous avez pris Zerit pendant votre grossesse, votre médecin peut demander régulièrement des examens sanguins et d'autres types de tests afin de surveiller son développement. Chez les enfants dont les mères ont pris des INTI pendant la grossesse, le bénéfice de la protection contre le VIH est supérieur au risque d'effets secondaires.

Allaitement

Si vous allaitez, parlez-en à votre médecin. Il est recommandé dans tous les cas aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leurs enfants dans le but d'éviter la transmission du VIH au nourrisson.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Zerit peut provoquer des vertiges et une somnolence. Si vous ressentez ces symptômes, il est déconseillé de conduire ou d'utiliser certains outils ou machines.

Zerit contient du lactose

Ces gélules contiennent du lactose. Si vous avez été informé par votre médecin que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Zerit

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin. Votre médecin va définir la dose quotidienne que vous devez prendre en se basant sur votre poids et sur vos caractéristiques individuelles. Veuillez suivre étroitement ses recommandations car elles vous donneront la meilleure chance de retarder le développement d'une résistance au médicament. Ne pas modifier les doses de votre propre chef. Continuer à prendre ce médicament tant que votre médecin vous le dit.

Pour les adultes dont le poids est supérieur ou égal à 30 kg, la dose initiale habituelle est de 30 à 40 mg deux fois par jour (avec un intervalle d'environ 12 heures entre chaque prise).

Afin d'obtenir une absorption optimale, les gélules doivent être avalées avec un verre d'eau, de préférence au moins une heure avant le repas. Si ceci n'est pas possible, Zerit peut également être pris au cours d'un repas léger.

Si vous avez des difficultés à avaler les gélules, il est préférable de vous renseigner auprès de votre médecin sur la possibilité d'un changement pour une formulation en solution du médicament. Il est également possible d'ouvrir avec précaution la gélule et de mélanger son contenu avec un peu de nourriture.

Utilisation chez les enfants

Pour les enfants dont le poids est supérieur ou égal à 30 kg, la dose initiale habituelle est de 30 ou 40 mg deux fois par jour (avec un intervalle d'environ 12 heures entre chaque prise).
Les enfants de plus de 3 mois dont le poids est inférieur à 30 kg doivent recevoir une dose de 1 mg/kg deux fois par jour.

Si vous avez pris plus de Zerit que vous n'auriez dû

Si vous avez pris un nombre trop élevé de gélules ou si quelqu'un d'autre a avalé quelques gélules, il n'existe pas de risque immédiat. Contactez votre médecin ou l'hôpital le plus proche pour obtenir un avis.

Si vous oubliez de prendre Zerit

Si vous oubliez par mégarde de prendre une dose, prendre la dose normale lors de la prise suivante. Ne pas prendre une dose double pour compenser la dose oubliée.

Si vous arrêtez de prendre Zerit

La décision d'arrêter l'utilisation de Zerit doit être discutée avec votre médecin.

Si vous avez toute autre question sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tout médicament, Zerit est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Lors du traitement d'une infection par le VIH, il n'est pas toujours possible de différencier les effets indésirables dus à la stavudine de ceux dus à un autre médicament associé ou aux complications de l'infection par le VIH. Pour cette raison, il est important d'informer votre médecin de tout changement de votre état de santé.

Pendant le traitement VIH il peut y avoir une augmentation du poids et des taux sanguins de lipides et glucose. Ceci est en partie dû au style de vie, à la santé recouvrée, et parfois pour la lipémie aux médicaments contre le VIH eux-mêmes. Votre médecin va évaluer ces changements.

Les traitements avec de la stavudine (Zerit) entraînent souvent une perte de la masse grasse au niveau des jambes, des bras et du visage (lipoatrophie). Après l'arrêt de la stavudine, une perte de la masse grasse corporelle n'est pas totalement réversible. Votre médecin doit surveiller l'apparition de signes de lipoatrophie. Si vous remarquez une perte de masse grasse au niveau de vos jambes, de vos bras ou de votre visage, parlez-en à votre médecin. Si ces signes apparaissent, Zerit doit être arrêté et votre traitement VIH modifié.

Les patients traités par Zerit ont rapportés les effets indésirables suivants :

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- hyperlactémie asymptomatique (accumulation d'acide dans votre sang)
- syndrome lipoatrophique
- dépression
- symptômes neurologiques périphériques dont la neuropathie périphérique, les paresthésies, et la nevrite périphérique (engourdissement, faiblesse, fourmillements ou douleur dans les bras et les jambes)
- étourdissement, rêves anormaux, maux de tête
- insomnie (difficulté à dormir), somnolence (tendance à s'endormir), pensées anormales
- diarrhée, douleur abdominale (inconfort lié aux douleurs d'estomac)
- nausée, dyspepsie (indigestion)
- éruption cutanée, prurit (démangeaisons)
- fatigue (lassitude extrême)

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- acidose lactique (accumulation de l'acide dans votre sang) impliquant des faiblesses motrices dans certains cas (faiblesse dans vos bras, jambes ou mains).
- gynécomastie (augmentation de la poitrine chez les hommes)
- anorexie (perte d'appétit), anxiété, labilité émotionnelle
- pancréatite (inflammation du pancréas), vomissements
- hépatite (inflammation du foie), ictère (coloration jaune de la peau et des yeux)
- urticaire (éruption cutanée étendue avec démangeaison), arthralgie (douleur articulaire)
- myalgie (douleur musculaire), asthénie (lassitude ou faiblesse inhabituelle)

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- anémie,
- hyperglycémie (taux de sucre élevés dans le sang)
- stéatose hépatique (graisse dans le foie).

Très rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- thrombocytopénie, neutropénie (troubles sanguins)
- diabète,
- faiblesse motrice (plus fréquemment rapportés dans le contexte d'une hyperleucémie symptomatique ou dans le contexte d'un syndrome d'acidose lactique)
- insuffisance hépatique.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou, votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement au **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**.* En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Zerit

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte, l'étiquette du flacon et/ou la plaquette thermoformée après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conservation à une température inférieure à 25°C (plaquettes thermoformées aclar/alu).

Conservation à une température inférieure à 30°C (flacons en polyéthylène haute densité).

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Zerit

- La substance active est la stavudine (30 mg).
- Les autres composants de la poudre contenue dans les gélules sont : lactose (180 mg), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et glycolate d'amidon sodique.
- Les composants de l'enveloppe de la gélule sont : gélatine, colorants à base d'oxyde de fer (E172), dioxyde de silicone, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane (E171).

- Les enveloppes des gélules sont marquées à l'aide d'une encre noire comestible contenant : shellac, propylène glycol, eau purifiée, hydroxide de potassium, oxyde de fer (E172).

Qu'est-ce que Zerit et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules de Zerit 30 mg sont orange clair et orange foncé et gravées « BMS 1966 » sur un côté et «30» de l'autre côté.

Les gélules de Zerit 30 mg sont disponibles en plaquettes thermoformées de 56 gélules ou flacons de 60 gélules. Le flacon est muni d'une cartouche de dessiccant afin de protéger les gélules d'une humidité excessive.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et Fabricant

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Irlande

Fabricant :

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Contrada Fontana del Ceraso

03012 Anagni (FR)

Italie

Aesica Queenborough Limited

North Road, Queenborough

Kent, ME11 5EL

Royaume-Uni

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

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 80 612 400

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: + 42 221 016 111

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 1 301 9700

Dänmark

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

España

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

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

Österreich

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

Polska

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

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 110

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {mois année}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Notice: Information de l'utilisateur

Zerit 40 mg gélules Stavudine

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Zerit et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zerit
3. Comment prendre Zerit
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Zerit
6. Informations supplémentaires

1. Qu'est-ce que Zerit et dans quel cas est-il utilisé

Zerit appartient à un groupe particulier de médicaments antiviraux, également connus sous le nom d'antirétroviraux, appelés inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI).

Ils sont utilisés dans le traitement du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Ce médicament, en association avec d'autres antirétroviraux, réduit la charge virale VIH et la maintient à un niveau faible. Il augmente parallèlement le taux de CD4. Ces CD4 jouent un rôle important dans le maintien d'un système immunitaire sain, pour aider à combattre l'infection. La réponse au traitement par Zerit varie selon les patients. Votre médecin devra de ce fait contrôler l'efficacité de votre traitement.

Zerit permet d'améliorer votre état de santé mais ne guérit pas votre infection VIH.

Vous pouvez transmettre le VIH même si vous prenez ce médicament, bien que ce risque soit diminué par la prise de traitements antirétroviraux efficaces. Discutez avec votre médecin des précautions à prendre pour éviter de contaminer d'autres personnes.

Pendant le traitement, d'autres infections liées à une baisse de l'immunité (infections dites opportunistes), peuvent se développer. Celles-ci nécessiteront un traitement spécifique et parfois préventif.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zerit

Ne prenez jamais Zerit :

Vous êtes allergique à la stavudine ou à l'un des autres composants contenus dans Zerit. N'hésitez pas à demander conseil à votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous prenez de la didanosine, médicament utilisé pour le traitement de l'infection par le VIH.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Zerit.

Avant un traitement par Zerit, vous devez informer votre médecin :

- en cas de maladie des reins ou du foie (comme l'hépatite),
- si vous avez eu une neuropathie périphérique (engourdissements persistants, fourmillements ou douleurs au niveau des mains et/ou des pieds),
- si vous avez eu une pancréatite (inflammation du pancréas).

Zerit peut provoquer une acidose lactique, parfois fatale, accompagnée d'une dilatation du foie. Ces événements n'apparaissent généralement pas avant quelques mois après le début du traitement. Cet effet, rare mais très grave, affecte le plus souvent les femmes et plus particulièrement les femmes obèses. De plus rares cas d'insuffisance hépatique/insuffisance rénale et d'hépatite ont été rapportés. Les patients atteints d'hépatite chroniques B ou C et traités par des antirétroviraux ont un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères, potentiellement fatals et peuvent nécessiter des contrôles sanguins pour contrôler la fonction hépatique.

Si l'un des événements suivants survient, vous devez contacter votre médecin :

- engourdissement permanent, fourmillement ou douleur dans les pieds et/ou les mains (ceci peut indiquer le début d'une neuropathie périphérique, un effet indésirable au niveau des nerfs), faiblesse musculaire
- douleur abdominale, nausées ou vomissements,
- respiration rapide et profonde, somnolence (qui peut indiquer une pancréatite ou des troubles hépatiques ou une acidose lactique).

Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé (SIDA) et des antécédents d'infection opportuniste, les signes et symptômes inflammatoires provenant d'infections antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire, permettant à l'organisme de combattre les infections qui pouvaient être présentes sans symptômes évidents. Si vous remarquez des symptômes d'infection, veuillez en informer votre médecin immédiatement. En plus des infections opportunistes, des maladies autoimmunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies autoimmunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire.

Pendant le traitement par Zerit, il y a souvent une perte progressive de la graisse sous-cutanée (graisse qui se trouve sous la peau), le plus visible au niveau du visage et sur les membres. Contactez votre médecin si vous remarquez de tels changements.

Problèmes osseux : certains patients prenant Zerit peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os). La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé, peuvent faire partie des nombreux facteurs à risque de développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

Autres médicaments et Zerit

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre tout autre médicament.

Ne prenez pas Zerit si vous prenez de la didanosine, utilisée pour traiter l'infection par le VIH.

Informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants car des effets indésirables peuvent survenir :

- zidovudine, utilisée dans le traitement de l'infection par le VIH
- doxorubicine, utilisée dans le traitement du cancer

- ribavirine, utilisée pour traiter l'infection par le virus de l'hépatite C.

Zerit avec des aliments et boissons

Afin d'obtenir une absorption maximale, Zerit devra être absorbé au moins une heure avant le repas. Si ceci n'est pas possible, Zerit peut également être pris au cours d'un repas léger.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Grossesse

Vous devez contacter votre médecin afin de discuter avec lui des effets indésirables possibles ainsi que de la balance bénéfique / risque liés à votre traitement antirétroviral, pour vous et votre enfant. Une acidose lactique (quelque fois fatale) a été rapportée chez des femmes enceintes qui recevaient Zerit en association avec d'autres antirétroviraux.

Si vous avez pris Zerit pendant votre grossesse, votre médecin peut demander régulièrement des examens sanguins et d'autres types de tests afin de surveiller son développement. Chez les enfants dont les mères ont pris des INTI pendant la grossesse, le bénéfice de la protection contre le VIH est supérieur au risque d'effets secondaires.

Allaitement

Si vous allaitez, parlez-en à votre médecin. Il est recommandé dans tous les cas aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leurs enfants dans le but d'éviter la transmission du VIH au nourrisson.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Zerit peut provoquer des vertiges et une somnolence. Si vous présentez ces symptômes, il est déconseillé de conduire ou d'utiliser certains outils ou machines.

Zerit contient du lactose

Ces gélules contiennent du lactose. Si vous avez été informé par votre médecin que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Zerit

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Votre médecin a défini la dose quotidienne que vous devez prendre en se basant sur votre poids et sur vos caractéristiques individuelles. Veuillez suivre étroitement ses recommandations car elles vous donneront la meilleure chance de retarder le développement d'une résistance au médicament. Ne pas modifier les doses de votre propre chef. Continuer à prendre ce médicament tant que votre médecin vous le dit.

Pour les adultes dont le poids est supérieur ou égal à 30 kg, la dose initiale habituelle est de 30 à 40 mg deux fois par jour (avec un intervalle d'environ 12 heures entre chaque prise).

Afin d'obtenir une absorption optimale, les gélules doivent être avalées avec un verre d'eau, de préférence au moins une heure avant le repas. Si ceci n'est pas possible, Zerit peut également être pris au cours d'un repas léger.

Si vous avez des difficultés à avaler les gélules, il est préférable de vous renseigner auprès de votre médecin sur la possibilité d'un changement pour une formulation en solution du médicament. Il est également possible d'ouvrir avec précaution la gélule et de mélanger son contenu avec un peu de nourriture.

Utilisation chez les enfants

Pour les enfants dont le poids est supérieur ou égal à 30 kg, la dose initiale habituelle est de 30 ou 40 mg deux fois par jour (avec un intervalle d'environ 12 heures entre chaque prise).

Les enfants de plus de 3 mois dont le poids est inférieur à 30 kg doivent recevoir une dose de 1 mg/kg deux fois par jour.

Si vous avez pris plus de Zerit que vous n'auriez dû

Si vous avez pris un nombre trop élevé de gélules ou si quelqu'un d'autre a avalé quelques gélules, il n'existe pas de risque immédiat. Contactez votre médecin ou l'hôpital le plus proche pour obtenir un avis.

Si vous oubliez de prendre Zerit

Si vous oubliez par mégarde de prendre une dose, prendre la dose normale lors de la prise suivante. Ne pas prendre une dose double pour compenser la dose oubliée.

Si vous arrêtez de prendre Zerit

La décision d'arrêter l'utilisation de Zerit doit être discutée avec votre médecin.

Si vous avez toute autre question sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Lors du traitement d'une infection par le VIH, il n'est pas toujours possible de différencier les effets indésirables dus à la stavudine de ceux dus à un autre médicament associé ou aux complications de l'infection par le VIH. Pour cette raison, il est important d'informer votre médecin de tout changement de votre état de santé.

Pendant le traitement VIH il peut y avoir une augmentation de poids et des taux sanguins de lipides et glucose. Ceci est en partie dû au style de vie, à la santé recouvrée, et parfois pour la lipémie aux médicaments contre le VIH eux-mêmes. Votre médecin va évaluer ces changements.

Les traitements avec la stavudine (Zerit) entraînent une perte de la masse grasse au niveau des jambes, des bras et du visage (lipoatrophie). Après l'arrêt de la stavudine, une perte de la masse grasse corporelle n'est pas totalement réversible. Votre médecin doit surveiller l'apparition de signes de lipoatrophie. Si vous remarquez une perte de masse grasse au niveau de vos jambes, de vos bras ou de votre visage, parlez-en à votre médecin. Si ces signes apparaissent, Zerit doit être arrêté et votre traitement VIH modifié.

Les patients traités par Zerit ont rapportés les effets indésirables suivants :

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- hyperlactatémie asymptomatique (accumulation d'acide dans votre sang)
- syndrome lipoatrophique
- dépression
- symptômes neurologiques périphériques dont la neuropathie périphérique, les paresthésies, et la neuropathie périphérique (engourdissement, faiblesse, fourmillements ou douleur dans les bras et les jambes)
- étourdissement, rêves anormaux, maux de tête
- insomnie (difficulté à dormir), somnolence (tendance à s'endormir), pensées anormales
- diarrhée, douleur abdominale (inconfort lié aux douleurs d'estomac)
- nausée, dyspepsie (indigestion)
- éruption cutanée, prurit (démangeaisons)
- fatigue (lassitude extrême)

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- acidose lactique (accumulation de l'acide dans votre sang) impliquant des faiblesses motrices dans certains cas (faiblesse dans vos bras, jambes ou mains).
- gynécomastie (augmentation de la poitrine chez les hommes)

- anorexie (perte d'appétit), anxiété, labilité émotionnelle
- pancréatite (inflammation du pancréas), vomissements
- hépatite (inflammation du foie), ictère (coloration jaune de la peau et des yeux)
- urticaire (éruption cutanée étendue avec démangeaison), arthralgie (douleur articulaire)
- myalgie (douleur musculaire), asthénie (lassitude ou faiblesse inhabituelle)

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- anémie,
- hyperglycémie (taux de sucre élevés dans le sang)
- stéatose hépatique (graisse dans le foie).

Très rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- thrombocytopénie, neutropénie (troubles sanguins)
- diabète,
- faiblesse motrice (plus fréquemment rapportés dans le contexte d'une hyperlactatémie symptomatique ou dans le contexte d'un syndrome d'acidose lactique),
- insuffisance hépatique.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou, votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#).* En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Zerit

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte, l'étiquette du flacon et/ou la plaquette thermoformée après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conservation à une température inférieure à 25°C (plaquettes thermoformées aclar/alu).
Conservation à une température inférieure à 30°C (flacons en polyéthylène haute densité).
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Zerit

- La substance active est la stavudine (40 mg).
- Les autres composants de la poudre contenue dans les gélules sont : lactose (240 mg), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et glycolate d'amidon sodique.
- Les composants de l'enveloppe de la gélule sont : gélatine, colorants à base d'oxyde de fer (E172), dioxyde de silicone, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane (E171).
- Les enveloppes des gélules sont marquées à l'aide d'une encre noire comestible contenant : shellac, propylène glycol, eau purifiée, hydroxide de potassium, oxyde de fer (E172).

Qu'est-ce que Zerit et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules de Zerit 40 mg sont orange foncé et gravées « BMS 1967 » sur un côté et “40” de l’autre côté.

Les gélules de Zerit 40 mg sont disponibles en plaquettes thermoformées de 56 gélules ou flacons de 60 gélules. Le flacon est muni d’une cartouche de dessiccant afin de protéger les gélules d’une humidité excessive.

Titulaire de l’Autorisation de Mise sur le Marché et Fabricant

Titulaire de l’Autorisation de Mise sur le Marché :

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Irlande

Fabricant :

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Contrada Fontana del Ceraso

03012 Anagni (FR)

Italie

Aesica Queenborough Limited

North Road, Queenborough

Kent, ME11 5EL

Royaume-Uni

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l’autorisation de mise sur le marché.

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: + 420 221 916 111

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

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298 111

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {mois année}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Notice: Information de l'utilisateur

Zerit 200 mg poudre pour solution buvable

Stavudine

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Zerit et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zerit
3. Comment prendre Zerit
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Zerit
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Zerit et dans quel cas est-il utilisé

Zerit appartient à un groupe particulier de médicaments antiviraux, également connus sous le nom d'antirétroviraux, appelés inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). Ils sont utilisés dans le traitement du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Ce médicament, en association avec d'autres antirétroviraux, réduit la charge virale VIH et la maintient à un niveau faible. Il augmente parallèlement le taux de CD4. Ces CD4 jouent un rôle important dans le maintien d'un système immunitaire sain, pour aider à combattre l'infection. La réponse au traitement par Zerit varie selon les patients. Votre médecin devra de ce fait contrôler l'efficacité de votre traitement.

Zerit permet d'améliorer votre état de santé mais ne guérit pas votre infection VIH.

Vous pouvez transmettre le VIH même si vous prenez ce médicament, bien que ce risque soit diminué par la prise de traitements antirétroviraux efficaces. Discutez avec votre médecin des précautions à prendre pour éviter de contaminer d'autres personnes.

Pendant le traitement, d'autres infections liées à une baisse de l'immunité (infections dites opportunistes), peuvent se développer. Celles-ci nécessiteront un traitement spécifique et parfois préventif.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zerit

Ne prenez jamais Zerit :

- Vous êtes allergique à la stavudine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). N'hésitez pas à demander conseil à votre médecin ou votre pharmacien.
- Si vous prenez de la didanosé, médicament utilisé pour le traitement de l'infection par le VIH.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Zerit.

Avant un traitement par Zerit, vous devez informer votre médecin :

- en cas de maladie des reins ou du foie (comme l'hépatite),
- si vous avez eu une neuropathie périphérique (engourdissements persistants, fourmillements ou douleurs au niveau des mains et/ou des pieds),
- si vous avez eu une pancréatite (inflammation du pancréas).

Zerit peut provoquer une acidose lactique, parfois fatale, accompagnée d'une dilatation du foie. Ces événements n'apparaissent généralement pas avant quelques mois après le début du traitement. Cet effet, rare mais très grave, affecte le plus souvent les femmes et plus particulièrement les femmes obèses. De plus rares cas d'insuffisance hépatique/insuffisance rénale et d'hépatite ont été rapportés. Les patients atteints d'hépatite chroniques B ou C et traités par des antirétroviraux ont un risque accru de développer des événements indésirables hépatiques sévères, potentiellement fatals et peuvent nécessiter des contrôles sanguins pour contrôler la fonction hépatique.

Si l'un des événements suivant survient, vous devez contacter votre médecin :

- engourdissement permanent, fourmillement ou douleur dans les pieds et/ou les mains (ceci peut indiquer le début d'une neuropathie périphérique, un effet indésirable au niveau des nerfs), faiblesse musculaire
- douleur abdominale, nausées ou vomissements,
- respiration rapide et profonde, somnolence qui peut indiquer une pancréatite, des troubles hépatiques ou une acidose lactique.

Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé (SIDA) et des antécédents d'infection opportuniste, les signes et symptômes inflammatoires provenant d'infections antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire, permettant à l'organisme de combattre les infections qui pouvaient être présentes sans symptômes évidents. Si vous remarquez des symptômes d'infection, veuillez en informer votre médecin immédiatement. En plus des infections opportunistes, des maladies autoimmunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies autoimmunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire.

Pendant le traitement par Zerit il y a souvent une perte progressive de la graisse sous-cutanée (graisse qui se trouve sous la peau) la plus visible au niveau du visage et sur les membres. Contactez votre médecin si vous remarquez de tels changements.

Problèmes osseux

Certains patients prenant Zerit peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os). La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé, peuvent faire partie des nombreux facteurs de risque de développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

Autres médicaments et Zerit

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre tout autre médicament.

Ne prenez pas Zerit si vous prenez de la didanosine, utilisée pour traiter l'infection par le VIH.

Informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants car des effets indésirables peuvent survenir :

- zidovudine, utilisée dans le traitement de l'infection par le VIH
- doxorubicine, utilisée dans le traitement du cancer
- ribavirine, utilisée pour traiter l'infection par le virus de l'hépatite C.

Zerit avec des aliments et boissons

Afin d'obtenir une absorption maximale, Zerit devra être absorbé de préférence au moins une heure avant le repas. Si ceci n'est pas possible, Zerit peut également être pris au cours d'un repas léger.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Grossesse

Vous devez contacter votre médecin afin de discuter avec lui des effets indésirables possibles ainsi que de la balance bénéfique / risque liés à votre traitement antirétroviral, pour vous et votre enfant. Une acidose lactique (quelque fois fatale) a été rapportée chez des femmes enceintes qui recevaient Zerit en association avec d'autres antirétroviraux.

Si vous avez pris Zerit pendant votre grossesse, votre médecin peut demander régulièrement des examens sanguins et d'autres types de tests afin de surveiller son développement. Chez les enfants dont les mères ont pris des INTI pendant la grossesse, le bénéfice de la protection contre le VIH est supérieur au risque d'effets secondaires.

Allaitement

Si vous allaitez, parlez-en à votre médecin. Dans tous les cas, il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leurs enfants dans le but d'éviter la transmission du VIH au nourrisson.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Zerit peut provoquer des vertiges et une somnolence. Si vous vous sentez mal, il est déconseillé de conduire ou d'utiliser certains outils ou machines.

Zerit contient du saccharose et des conservateurs

Après reconstitution avec de l'eau, la solution contient 50 mg de saccharose par ml de solution. En tenir compte dans les cas de diabète. Si votre médecin vous a informé que vous avez une intolérance à certains sucres, contacter votre médecin avant de prendre ce médicament. Les dents peuvent s'abîmer. Ce produit contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) et de propyle (E 216) qui peuvent provoquer des réactions allergiques (ces réactions peuvent se manifester tardivement).

3. Comment prendre Zerit

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. Votre médecin a défini la dose quotidienne que vous devez prendre en se basant sur votre poids et sur vos caractéristiques individuelles. Veuillez suivre étroitement ses recommandations car elles vous donneront la meilleure chance de retarder le développement d'une résistance au médicament. Ne pas modifier les doses de votre propre chef. Continuer à prendre ce médicament tant que votre médecin vous le dit.

Pour les adultes dont le poids est supérieur ou égal à 30 kg, la dose initiale habituelle est de 30 à 40 mg deux fois par jour (avec un intervalle d'environ 12 heures entre chaque prise).

Afin d'obtenir une absorption optimale, Zerit devra être absorbé au moins une heure avant le repas. Si ceci n'est pas possible, Zerit peut également être pris au cours d'un repas léger.

Préparer "la solution prête à l'emploi" en mélangeant la poudre avec 202 ml d'eau ou en versant lentement l'eau jusqu'au trait de jauge indiqué par les marques fléchées à l'extrémité supérieure de l'étiquette du flacon. Remettre alors le bouchon et agiter jusqu'à dissolution complète de la poudre, la solution sera prise ou dispensée avec la cuillère-mesure fournie. Pour les nourrissons qui nécessitent une dose inférieure à 10 ml, demander une seringue au pharmacien pour mesurer précisément la dose

orale. La solution peut conserver un trouble léger après mélange, ne pas s'inquiéter, ceci est normal. Si besoin, consultez votre pharmacien qui vous aidera pour procéder.

Utilisation chez les enfants

Pour les enfants dont le poids est supérieur ou égal à 30 kg, la dose initiale habituelle est de 30 ou 40 mg deux fois par jour (avec un intervalle d'environ 12 heures entre chaque prise).

Les enfants de la naissance à 13 jours doivent prendre 0,5 mg/kg deux fois par jour. Les enfants à partir de 14 jours dont le poids est inférieur à 30kg, doivent recevoir une dose de 1mg/kg deux fois par jour.

Si vous avez pris plus de Zerit que vous n'auriez dû

Si vous avez pris une dose trop élevée de solution ou si quelqu'un d'autre en a avalé accidentellement, il n'existe probablement pas de risque immédiat. Contactez votre médecin ou l'hôpital le plus proche pour obtenir un avis.

Si vous oubliez de prendre Zerit

Si vous oubliez par mégarde de prendre une dose, prendre la dose normale lors de la prise suivante. Ne pas prendre une dose double pour compenser la dose oubliée.

Si vous arrêtez de prendre Zerit

La décision d'arrêter l'utilisation de Zerit doit être discutée avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Lors du traitement d'une infection par le VIH, il n'est pas toujours possible de différencier les effets indésirables dus à la stavudine de ceux dus à un autre médicament associé ou aux complications de l'infection par le VIH. Pour cette raison, il est important d'informer votre médecin de tout changement de votre état de santé.

Pendant le traitement VIH il peut y avoir une augmentation du poids et des taux sanguins de lipides et glucose. Ceci est en partie dû au style de vie, à la santé recouvrée, et parfois pour la lipémie aux médicaments contre le VIH eux-mêmes. Votre médecin va évaluer ces changements.

Les traitements avec la stavudine (Zerit) entraînent souvent une perte de la masse grasse au niveau des jambes, des bras et du visage (lipoatrophie). Après l'arrêt de la stavudine, une perte de la masse grasse corporelle n'est pas totalement réversible. Votre médecin doit surveiller l'apparition de signes de lipoatrophie. Si vous remarquez une perte de la masse grasse au niveau de vos jambes, de vos bras ou de votre visage, parlez-en à votre médecin. Si ces signes apparaissent, Zerit doit être arrêté et votre traitement VIH modifié.

Les patients traités par Zerit ont rapportés les effets indésirables suivants :

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- hyperlactatémie asymptomatique (accumulation d'acide dans votre sang)
- syndrome lipoatrophique
- dépression
- symptômes neurologiques périphériques dont la neuropathie périphérique, les paresthésies, et la névrite périphérique (engourdissement, faiblesse, fourmillements ou douleur dans les bras et les jambes)
- étourdissement, rêves anormaux, maux de tête

- insomnie (difficulté à dormir), somnolence (tendance à s'endormir), pensées anormales
- diarrhée, douleur abdominale (inconfort lié aux douleurs d'estomac)
- nausée, dyspepsie (indigestion)
- éruption cutanée, prurit (démangeaisons)
- fatigue (lassitude extrême)

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- acidose lactique (accumulation de l'acide dans votre sang) impliquant des faiblesses motrices dans certains cas (faiblesse dans vos bras, jambes ou mains).
- gynécomastie (augmentation de la poitrine chez les hommes)
- anorexie (perte d'appétit), anxiété, labilité émotionnelle
- pancréatite (inflammation du pancréas), vomissements
- hépatite (inflammation du foie), ictère (coloration jaune de la peau et des yeux)
- urticaire (éruption cutanée étendue avec démangeaison), arthralgie (douleur articulaire)
- myalgie (douleur musculaire), asthénie (lassitude ou faiblesse inhabituelle)

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- anémie
- hyperglycémie (taux de sucre élevés dans le sang)
- stéatose hépatique (graisse dans le foie)

Très rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- thrombocytopénie, neutropénie (troubles sanguins)
- diabète
- faiblesse motrice (plus fréquemment rapportés dans le contexte d'une hyperlactatémie symptomatique ou dans le contexte d'un syndrome d'acide lactique)
- insuffisance hépatique

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou, votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#).* En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Zerit

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte, l'étiquette du flacon et/ou la plaquette thermoformée après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri d'une humidité excessive. La solution buvable préparée est stable pendant 30 jours au réfrigérateur (2°C - 8°C). Conserver le flacon fermé de façon hermétique.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Zerit

- Le principe actif est la stavudine (200 mg).

- Les autres composants de la poudre sont: arôme cerise, Hydroxybenzoate de méthyle (E218), hydroxybenzoate de propyle (E216), dioxyde de silicone, siméthicone, carmellose sodique, acide sorbique, émulsifiants à base de stéarate, saccharose.

Qu'est-ce que Zerit et contenu de l'emballage extérieur

La poudre contient 200 mg de stavudine. La solution reconstituée contient 1 mg de stavudine par ml. Avant la reconstitution, l'aspect de la poudre Zerit est celui d'une poudre grumeleuse de blanc cassé à rose pâle. Une reconstitution avec 202 ml d'eau donne 210 ml d'une solution modérément trouble, incolore à légèrement rose. Zerit 200 mg poudre pour solution buvable est fournie dans un flacon contenant 200 ml de solution.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant:

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Irlande

Fabricant

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Contrada Fontana del Ceraso

03012 Anagni (FR)

Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

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: + 420 221 916 111

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

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298 111

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.