

**Medicinale non più autorizzato**

**ALLEGATO I  
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zerit 15 mg capsule rigide  
Zerit 20 mg capsule rigide  
Zerit 30 mg capsule rigide  
Zerit 40 mg capsule rigide

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Zerit 15 mg capsule rigide  
Ciascuna capsula rigida contiene 15 mg di stavudina.

Eccipienti con effetti noti  
Ciascuna capsula rigida contiene 80,84 mg di lattosio anidro.  
Ciascuna capsula rigida contiene 40,42 mg di lattosio monoidrato.

Zerit 20 mg capsule rigide  
Ciascuna capsula rigida contiene 20 mg di stavudina.

Eccipienti con effetti noti  
Ciascuna capsula rigida contiene 121,30 mg di lattosio anidro.  
Ciascuna capsula rigida contiene 60,66 mg di lattosio monoidrato.

Zerit 30 mg capsule rigide  
Ciascuna capsula rigida contiene 30 mg di stavudina.

Eccipienti con effetti noti  
Ciascuna capsula rigida contiene 121,09 mg di lattosio anidro.  
Ciascuna capsula rigida contiene 60,54 mg di lattosio monoidrato.

Zerit 40 mg capsule rigide  
Ciascuna capsula rigida contiene 40 mg di stavudina.

Eccipienti con effetti noti  
Ciascuna capsula rigida contiene 151,06 mg di lattosio anidro.  
Ciascuna capsula rigida contiene 79,53 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Zerit 15 mg capsule rigide  
La capsula rigida è di colore rosso e giallo, opaca e presenta impresso "BMS" su un codice BMS "1964" su un lato e "15" sull'altro.

Zerit 20 mg capsule rigide  
La capsula rigida è di colore marrone, opaca e presenta impresso "BMS" su un codice BMS "1965" su un lato e "20" sull'altro.

Zerit 30 mg capsule rigide  
La capsula rigida è di colore arancione chiaro e scuro, opaca e presenta impresso "BMS" su un codice BMS "1966" su un lato e "30" sull'altro.

Zerit 40 mg capsule rigide

La capsula rigida è di colore arancione scuro, opaca e presenta impresso “BMS” su un codice BMS “1967” su un lato e “40” sull’altro.

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

##### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Zerit è indicato in combinazione con altri farmaci antiretrovirali per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici (di età superiore ai 3 mesi) infetti dal virus HIV solo quando gli altri antiretrovirali non possono essere utilizzati. La durata del trattamento con Zerit deve essere limitata al tempo più breve possibile (vedere paragrafo 4.2).

##### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere instaurata da un medico esperto nel trattamento dell’infezione da HIV (vedere anche paragrafo 4.4).

Per i pazienti che iniziano la terapia con Zerit, la durata deve essere limitata al tempo più breve possibile seguita dal passaggio ad una terapia alternativa appropriata ogni qualvolta ciò sia possibile. I pazienti che rimangono in trattamento con Zerit devono essere valutati frequentemente e passati ad una terapia alternativa appropriata ogni qualvolta ciò sia possibile (vedere paragrafo 4.4).

##### Posologia

*Adulti:* il dosaggio raccomandato per l'uso orale è

Peso del paziente	Dosaggio di Zerit
< 60 kg	30 mg due volte al giorno (ogni 12 ore)
≥ 60 kg	40 mg due volte al giorno (ogni 12 ore)

##### *Popolazione pediatrica*

*Adolescenti, bambini e prima infanzia al di sopra dei 3 mesi di età:* il dosaggio orale raccomandato è

Peso del paziente	Dosaggio di Zerit
< 30 kg	1 mg/kg due volte al giorno (ogni 12 ore)
≥ 30 kg	dosaggio per adulti

La formulazione in polvere di Zerit deve essere usata nei bambini di età inferiore ai tre mesi.

I pazienti adulti che hanno problemi a deglutire le capsule devono chiedere al loro medico circa la possibilità di passare alla formulazione in polvere di questo medicinale.

Si veda il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della formulazione in polvere.

##### *Aggiustamenti del dosaggio*

*Neuropatia periferica:* se si manifestano sintomi di neuropatia periferica (generalmente caratterizzata da parestesia persistente, formicolio, o dolore ai piedi e/o alle mani) (vedere sezione 4.4), bisogna considerare il passaggio del paziente ad una terapia alternativa. Nei rari casi nei quali non è appropriato, si può prendere in considerazione una riduzione del dosaggio della stavudina, tenendo sotto stretto controllo i sintomi di neuropatia periferica e mantenendo una soddisfacente soppressione virologica.

I possibili benefici dovuti ad una riduzione del dosaggio in ogni caso devono essere bilanciati in confronto ai rischi che possono derivare da queste misure (concentrazioni intracellulari inferiori).

## Popolazioni speciali

**Anziani:** Zerit non è stato studiato in modo specifico nei pazienti al di sopra dei 65 anni di età.

**Insufficienza epatica:** non è necessario alcun iniziale aggiustamento di dosaggio.

**Insufficienza renale:** sono raccomandati i seguenti dosaggi

Peso del Paziente	Dosaggio di Zerit(secondo la clearance della creatinina)	
	26-50 ml/min	≤ 25 ml/min (compresi i pazienti in dialisi*)
< 60 kg	15 mg due volte al giorno	15 mg ogni 24 ore
≥ 60 kg	20 mg due volte al giorno	20 mg ogni 24 ore

\* I pazienti in emodialisi devono assumere Zerit al termine della seduta di emodialisi e alla stessa ora nei giorni di non dialisi.

Dato che l'escrezione urinaria è anche la principale via di eliminazione della stavudina nei pazienti pediatrici, la clearance della stavudina può risultare alterata nei pazienti pediatrici con disfunzione renale. Sebbene non ci siano dati sufficienti a raccomandare uno specifico aggiustamento del dosaggio di Zerit in questa popolazione di pazienti, si deve considerare una riduzione della dose e/o un aumento dell'intervallo tra le somministrazioni proporzionale alla riduzione del dosaggio per i pazienti adulti. Non ci sono raccomandazioni sul dosaggio per i pazienti pediatrici con meno di 3 mesi di età e con compromissione renale.

## Modo di somministrazione

Per un assorbimento ottimale, Zerit deve essere assunto a stomaco vuoto (cioè almeno 1 ora prima dei pasti), ma se ciò non fosse possibile, può essere assunto con un pasto leggero. Zerit può anche essere somministrato aprendo con attenzione la capsula rigida e mescolandone il contenuto con il cibo.

## 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Co-somministrazione con didanosina a causa di potenziali eventi gravi e/o che mettono a rischio la vita in particolare acidosi lattica, anomalie della funzionalità epatica, pancreatite e neuropatia periferica (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

La terapia con stavudina è associata a numerosi effetti indesiderati gravi, come acidosi lattica, lipoatrofia e polineuropatia, alla cui base è presente un potenziale meccanismo di tossicità mitocondriale. Dati questi rischi potenziali, per ogni paziente deve essere fatta una valutazione beneficio-rischio e deve essere attentamente considerato un antiretrovirale alternativo (vedere sotto ed al paragrafo 4.8 *Acidosi lattica, Lipoatrofia e Neuropatia periferica*).

**Acidosi lattica:** con l'uso di stavudina è stata riportata acidosi lattica di solito associata a epatomegalia e steatosi epatica. Sintomi precoci (iperlattatemia sintomatica) includono sintomi non gravi a carico dell'apparato digerente (nausea, vomito e dolore addominale), malessere non specifico, perdita di appetito, perdita di peso, sintomi respiratori (respirazione rapida e/o profonda) o neurologici (inclusa debolezza muscolare). L'acidosi lattica presenta elevata mortalità e può essere associata a pancreatite, insufficienza epatica, insufficienza renale, o paralisi motoria.

L'acidosi lattica si manifesta generalmente dopo alcuni o diversi mesi di trattamento. Il trattamento con stavudina deve essere interrotto in caso di iperlattatemia sintomatica e acidosi metabolico/lattica, epatomegalia progressiva, o rapido innalzamento dei valori di aminotransferasi. Deve porsi attenzione nel somministrare stavudina a pazienti (specialmente se donne obese) con epatomegalia, epatite od altri noti fattori di rischio di patologia epatica e steatosi epatica (inclusi certi medicinali e alcol). Pazienti con infezione concomitante da epatite C e trattati con interferone alfa e ribavirina possono costituire una categoria a rischio speciale. Pazienti ad alto rischio devono essere seguiti attentamente (vedere anche sezione 4.6).

*Epatopatie:* sono stati riportati casi di epatite o insufficienza epatica, talora fatali. La sicurezza e l'efficacia della stavudina nei pazienti con significative patologie epatiche di base non sono state dimostrate. Il rischio di reazioni avverse gravi e potenzialmente fatali a carico del fegato è aumentato nei pazienti con epatite cronica B o C trattati con terapia antiretrovirale di combinazione. In caso di terapia antivirale concomitante per epatite B o C, fare anche riferimento alle informazioni specifiche per queste specialità medicinali.

I pazienti con una preesistente disfunzione epatica, inclusa l'epatite cronica attiva, hanno una aumentata frequenza di alterazioni della funzione epatica durante la terapia antiretrovirale di combinazione e devono essere controllati secondo la pratica standard. In presenza di segni di deterioramento dell'epatopatia in questi pazienti, si deve prendere in considerazione la sospensione o l'interruzione del trattamento.

In caso di rapido aumento dei livelli delle transaminasi (ALT/AST) (valori superiori a 5 volte i limiti superiori della norma), dovrà essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con Zerit e qualunque medicinale potenzialmente epatotossico.

*Lipoatrofia:* a causa della tossicità mitocondriale, il trattamento con stavudina ha dimostrato di causare la perdita di grasso sottocutaneo, che è più evidente nel viso, arti e glutei.

In studi clinici randomizzati e controllati su pazienti mai sottoposti a trattamento, si è sviluppata lipoatrofia clinica in una maggiore proporzione di pazienti trattati con stavudina in confronto ad altri nucleosidi (tenofovir o abacavir). Mediante scansioni "Dual energy x-ray absorptiometry" (DEXA) è stata dimostrata una perdita generalizzata di grasso agli arti nei pazienti trattati con stavudina in confronto all'aumento di grasso agli arti o nessun cambiamento nei pazienti trattati con altri NRTI (abacavir, tenofovir o zidovudina). Nel tempo, l'incidenza e la gravità della lipoatrofia sono cumulative con i regimi terapeutici contenenti stavudina. Negli studi clinici, il passaggio dalla stavudina ad altri nucleosidi (tenofovir o abacavir) ha portato ad aumenti del grasso negli arti con miglioramento da moderato a nullo della lipoatrofia clinica. Dati i rischi potenziali dell'uso di Zerit, incluse lipoatrofia, per ogni paziente deve essere fatta una valutazione beneficio-rischio e deve essere attentamente considerato un antiretrovirale alternativo. I pazienti trattati con Zerit devono essere frequentemente esaminati ed interrogati sui sintomi di lipoatrofia. Quando si evidenziano tali segni, si deve considerare l'interruzione della terapia con Zerit.

*Peso e parametri metabolici:* durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti potrebbero in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

*Neuropatia periferica:* fino al 20% dei pazienti trattati con Zerit svilupperà una neuropatia periferica, spesso avente inizio dopo alcuni mesi di trattamento. I pazienti con precedenti di neuropatia o con altri fattori di rischio (per esempio, alcol, medicinali come l'isoniazide) sono particolarmente a rischio. I pazienti devono essere controllati per i sintomi (parestesia persistente, formicolio o dolore ai piedi/alle mani) e se tali sintomi sono presenti, si deve passare ad una terapia alternativa (vedere paragrafo 4.2 e, sotto, *Associazioni non raccomandate*).

*Pancreatite:* i pazienti con precedenti di pancreatite presentavano un'incidenza di circa il 5% di ricomparsa della malattia durante il trattamento con Zerit, rispetto a circa il 2% nei pazienti senza tali precedenti. I pazienti ad elevato rischio di pancreatite o quelli che assumono prodotti noti per essere in grado di causare pancreatite devono essere attentamente monitorati per i sintomi di tale condizione.

*Sindrome da riattivazione immunitaria:* in pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Esempi rilevanti di ciò sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis carinii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere instaurato un trattamento, se necessario. Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

*Osteonecrosi:* sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

*Intolleranza al lattosio:* la capsula rigida contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

*Associazioni non raccomandate:* in pazienti infetti dal virus HIV, in trattamento con stavudina in associazione con idrossiurea e didanosina (vedere paragrafo 4.3), sono state riportate pancreatite (fatale e non fatale) e neuropatia periferica (in alcuni casi grave). Durante la sorveglianza post-marketing, in pazienti infetti dal virus HIV trattati con agenti antiretrovirali ed idrossiurea, sono state riportate epatotossicità ed insufficienza epatica che hanno causato la morte; eventi epatici fatali sono stati riportati più spesso in pazienti trattati con stavudina, idrossiurea e didanosina. Per questo motivo, l'idrossiurea non deve essere usata nel trattamento dell'infezione da HIV.

*Anziani:* Zerit non è stato specificamente studiato in pazienti con più di 65 anni di età.

#### Popolazione pediatrica

*Bambini di età inferiore ai 3 mesi:* sono disponibili dati di sicurezza da studi clinici fino a 6 settimane di trattamento in 179 neonati e bambini di età inferiore ai 3 mesi (vedere sezione 4.8).

Si deve porre particolare attenzione alla storia del trattamento antiretrovirale ed al profilo di resistenza del ceppo HIV della madre.

*Disfunzione mitocondriale a seguito di esposizione in utero:* analoghi nucleosidici/nucleotidici possono compromettere la funzione mitocondriale in misura variabile, il che è molto più evidente con la stavudina, la didanosina e la zidovudina. Ci sono stati casi di disfunzione mitocondriale in bambini HIV-negativi esposti in utero e/o dopo la nascita ad analoghi nucleosidici (vedere anche sezione 4.8); ciò ha riguardato principalmente il trattamento con un regime contenente zidovudina. Le principali reazioni avverse riportate sono i disordini ematologici (anemia, neutropenia) ed i disordini metabolici (iperlattatemia, iperlipasemia). Questi effetti sono stati spesso transitori. Raramente sono stati riportati disordini neurologici tardivi (ipertonia, convulsioni, disturbi del comportamento). Attualmente non è noto se tali disordini neurologici sono transitori o permanenti.

Questi risultati devono essere tenuti in considerazione per ogni bambino esposto in utero ad analoghi nucleosidici/nucleotidici, che presenta sintomi clinici gravi di eziologia sconosciuta, specialmente sintomi neurologici.

Questi risultati non pregiudicano le attuali raccomandazioni locali sull'uso della terapia antiretrovirale su donne incinte per prevenire la trasmissione verticale del virus dell'HIV.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d' interazione

La combinazione di stavudina con didanosina è controindicata poichè entrambi i farmaci mostrano un alto rischio di tossicità mitocondriale (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Dal momento che la stavudina è attivamente escreta dai tubuli renali, sono possibili interazioni con altri farmaci attivamente escreti per la stessa via, ad es. con trimetoprim. Tuttavia, non si è osservata alcuna interazione farmacocinetica clinicamente rilevante con lamivudina.

La zidovudina e la stavudina sono fosforilate dall'enzima cellulare (timidina chinasi), che fosforila preferenzialmente la zidovudina, diminuendo perciò la fosforilazione della stavudina alla forma attiva trifosfato. Perciò la zidovudina non è raccomandata per l'uso in combinazione con la stavudina.

Gli studi *in vitro* indicano che l'attivazione della stavudina è inibita dalla doxorubicina e dalla ribavirina ma non da altri farmaci usati nell'infezione da HIV che sono similmente fosforilati (p.e. didanosina, zalcitabina, ganciclovir e foscarnet), comunque, la co-somministrazione di stavudina con doxorubicina o ribavirina deve essere effettuata con cautela. L'influenza della stavudina sulla cinetica della fosforilazione degli analoghi nucleosidici diversi dalla zidovudina non è stata studiata.

Non si sono osservate interazioni clinicamente significative della stavudina o della stavudina più la didanosina con il nelfinavir.

La stavudina non inibisce le principali isoforme del citocromo P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4; perciò è improbabile che si verifichino interazioni clinicamente significative con medicinali metabolizzati attraverso queste vie.

Dato che la stavudina non è legata alle proteine, non si pensa possa influenzare la farmacocinetica di medicinali legati alle proteine.

Non ci sono stati studi specifici di interazione con altri medicinali.

#### Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Zirit non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

L'esperienza clinica nelle donne incinte è limitata, ma sono state riportate anomalie congenite ed aborti.

Nello studio AI455-094 di prevenzione della trasmissione dalla madre al bambino, condotto in Sud Africa, sono state incluse 362 coppie madre-figlio. Donne incinte mai trattate in precedenza sono state arruolate nello studio alla 34<sup>a</sup>-36<sup>a</sup> settimana di gravidanza ed hanno ricevuto terapia antiretrovirale fino al parto. Profilassi antiretrovirale, con gli stessi farmaci somministrati alla madre, è stata somministrata al neonato entro 36 ore dal parto e per le successive 6 settimane. Nei bracci di studio

con stavudina, i neonati sono stati trattati per 6 settimane con stavudina 1 mg/kg BID. Il periodo di follow-up ha coperto fino alle 24 settimane di età.

Le coppie madre-figlio sono state randomizzate in modo da ricevere sia stavudina (N= 91), che didanosina (N= 94), che stavudina + didanosina (N= 88) o zidovudina (N= 89).

95% intervallo di confidenza per la trasmissione materno fetale: 5,4-19,3% (stavudina); 5,2-18,7% (didanosina); 1,3-11,2% (stavudina + didanosina) e 1,9-12,6% per la zidovudina.

Dati preliminari di sicurezza da questo studio, (vedere anche sezione 4.8), hanno dimostrato un aumento della mortalità dei bambini nel gruppo di trattamento stavudina + didanosina (10%) rispetto ai gruppi in trattamento con stavudina (2%), didanosina (3%) o zidovudina (6%), con una maggiore incidenza di bambini nati morti nel gruppo stavudina + didanosina.

Non sono stati raccolti in questo studio dati sul livello di acido lattico sierico.

Comunque, in donne in gravidanza in trattamento con una combinazione di didanosina e stavudina con o senza altra terapia anti-retrovirale è stata riportata acidosi lattica, talvolta fatale (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Tossicità embrio-fetale è stata osservata solo negli animali esposti ad alti dosaggi. Studi preclinici hanno dimostrato il passaggio della stavudina attraverso la placenta (vedere sezione 5.3). Finchè non siano disponibili dati ulteriori, Zerit deve essere usato in gravidanza solo dopo opportune considerazioni; non ci sono informazioni sufficienti per raccomandare Zerit nella prevenzione della trasmissione dell'HIV da madre a figlio.

#### Allattamento

Si raccomanda che donne infette dall'HIV non allattino al seno in alcun caso al fine di evitare la trasmissione del virus.

I dati disponibili sull'escrezione di stavudina nel latte materno non sono sufficienti per determinare il rischio nel bambino. Studi sui ratti in allattamento hanno mostrato che la stavudina è escreta nel latte materno. Perciò, le madri devono essere avvisate di interrompere l'allattamento al seno prima di assumere Zerit.

#### Fertilità

Non è stata rilevata evidenza di infertilità nei ratti ad elevati livelli di esposizione (fino a 216 volte quella osservata alla dose clinica raccomandata).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. La stavudina può causare capogiri e/o sonnolenza. I pazienti devono essere istruiti sul fatto che nel caso avvertissero tali sintomi devono evitare attività potenzialmente pericolose come guidare o azionare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Sommario del profilo di sicurezza

La terapia con stavudina è associata a numerose reazioni avverse gravi, come acidosi lattica, ipoglicemia e polineuropatia, alla cui base è presente un potenziale meccanismo di tossicità mitocondriale. Dati questi rischi potenziali, per ogni paziente deve essere fatta una valutazione beneficio-rischio e deve essere attentamente considerato un antiretrovirale alternativo (vedere paragrafo 4.4 e sotto).

In meno dell'1% dei pazienti che assumono stavudina in combinazione con altri antiretrovirali sono stati riportati casi di acidosi lattica, talvolta fatali, di solito associati a grave epatomegalia e steatosi epatica (vedere paragrafo 4.4).

Raramente è stata riportata debolezza motoria in pazienti sottoposti a terapia antiretrovirale di combinazione contenente Zerit. Molti di questi casi si sono verificati nell'ambito di iperlattatemia sintomatica o di sindrome dell'acidosi lattica (vedere sezione 4.4). L'evoluzione della debolezza



motoria può simulare la sintomatologia clinica della sindrome di Guillain-Barré (inclusa l'insufficienza respiratoria). I sintomi possono persistere o peggiorare dopo l'interruzione della terapia.

Con l'uso di stavudina è stata riportata epatite o insufficienza epatica, che in alcuni casi è risultata fatale (vedere sezione 4.4).

Nei pazienti trattati con stavudina in combinazione con altri antiretrovirali è stata comunemente riportata lipoatrofia (vedere paragrafo 4.4).

Neuropatia periferica è stata osservata negli studi clinici di combinazione con Zerit e lamivudina più efavirenz; la frequenza dei sintomi neurologici periferici è stata del 19% (6% da moderata a grave) con una frequenza di interruzione del 2% dovuta a neuropatia. I pazienti generalmente hanno mostrato la risoluzione dei sintomi dopo la riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia.

E' stata riportata pancreatite, a volte fatale, fino al 2-3% dei pazienti coinvolti in studi clinici in monoterapia (vedere paragrafo 4.4). È stata riportata pancreatite in < 1% dei pazienti trattati con Zerit in studi di terapia combinata.

#### Sommario tabellare delle reazioni avverse

Di seguito sono elencate le reazioni avverse, di moderata o maggiore severità, con almeno una possibile relazione al regime di trattamento (secondo l'attribuzione dell'investigatore) riportate in 467 pazienti trattati con Zerit in combinazione con lamivudina e efavirenz in due studi clinici randomizzati ed in uno studio di *follow-up* a lungo termine (*follow-up*: mediana di 56 settimane con un range fino a 119 settimane). Inoltre sono elencate le reazioni avverse osservate dopo la commercializzazione associate a trattamento antiretrovirale contenente stavudina. La frequenza delle reazioni avverse elencate di seguito è stabilita dalla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) o molto raro ( $< 1/10.000$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Medicinale non più autorizzato

Patologie del sistema emolinfopoietico:	raro: anemia* molto raro: trombocitopenia*, neutropenia*
Patologie endocrine:	non comune: ginecomastia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione:	comune: lipoatrofia**, iperlattatemia asintomatica non comune: acidosi lattica (in alcuni casi con debolezza motoria), anoressia raro: iperglicemia* molto raro: diabete mellito*
Disturbi psichiatrici:	comune: depressione non comune: ansia, labilità emotiva
Patologie del sistema nervoso:	comune: sintomi neurologici periferici, inclusa neuropatia periferica, parestesie e neurite periferica; vertigini, alterazioni dell'attività onirica; cefalea; insornia; disturbi del pensiero; sonnolenza molto raro: debolezza motoria* (più spesso riportata in caso di iperlattatemia sintomatica o della sindrome da acidosi lattica)
Patologie gastrointestinali:	comune: diarrea, dolore addominale, nausea, dispepsia non comune: pancreatite, vomito
Patologie epatobiliari:	non comune: epatite o ittero raro: steatosi epatica* molto raro: insufficienza epatica*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:	comune: rash, prurito non comune: orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:	non comune: artralgia, mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:	comune: stanchezza non comune: astenia

\* Reazioni avverse osservate dopo la commercializzazione in associazione a trattamenti antiretrovirali contenenti stavudina.

\*\* Vedere sezione Descrizione di reazioni avverse selezionate per maggiori dettagli.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

*Sindrome da riattivazione immunitaria:* in pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

*Lipoatrofia:* il trattamento con stavudina ha dimostrato di causare la perdita di grasso sottocutaneo, che è più evidente nel viso, arti e glutei. L'incidenza e la gravità della lipoatrofia sono legate all'esposizione cumulativa e può spesso non essere reversibile quando il trattamento con stavudina è interrotto.

I pazienti che ricevono Zerit devono essere regolarmente esaminati e interrogati per i segni di lipoatrofia. Qualora si riscontrino tali sviluppi, il trattamento con Zerit non deve essere continuato (vedere sezione 4.4).

*Parametri metabolici:* durante la terapia antiretrovirale, il peso ed i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere sezione 4.4).

*Osteonecrosi:* casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere sezione 4.4).

*Alterazioni dei test di laboratorio:* le alterazioni dei test di laboratorio riportate in questi due studi ed in uno studio in corso di follow-up hanno incluso rialzi delle ALT (> 5 volte i limiti superiori della norma) nel 3%, delle AST (> 5 volte i limiti superiori della norma) nel 3%, della lipasi ( $\geq 2,1$  volte i limiti superiori della norma) nel 3% dei pazienti nel gruppo di trattamento Zerit. Nel 5% dei pazienti in trattamento con Zerit è stata riportata neutropenia ( $< 750 \text{ cell/mm}^3$ ), nel 2% è stata riportata trombocitopenia (piastrine  $< 50.000/\text{mm}^3$ ) e in  $< 1\%$  bassi livelli di emoglobina ( $< 8 \text{ g/dl}$ ). La macrocitosi in questi studi non è stata valutata, ma è stata trovata associata a Zerit in un precedente studio clinico (MCV  $> 112 \text{ fl}$  nel 30% dei pazienti trattati con Zerit).

#### Popolazione pediatrica

*Adolescenti, bambini e prima infanzia:* le reazioni avverse e le anomalie gravi di laboratorio segnalate come occorse in pazienti pediatrici in un range di età dalla nascita all'adolescenza che hanno ricevuto stavudina negli studi clinici sono stati generalmente simili, come tipo e frequenza, a quelli riscontrati negli adulti. Comunque, una neuropatia periferica clinicamente rilevante è meno frequente. Questi studi includono l'ACTG 240, dove 105 pazienti pediatrici da 3 mesi a 6 anni di età hanno ricevuto Zerit 2 mg/kg/die per una mediana di 6,4 mesi; uno studio clinico controllato dove 185 neonati hanno ricevuto Zerit 2 mg/kg/die o da solo o in combinazione con didanosina dalla nascita fino a 6 settimane di vita; e uno studio clinico dove 8 neonati hanno ricevuto Zerit 2mg/kg/die in combinazione con didanosina e nelfinavir dalla nascita fino a 4 settimane di età.

Nello studio AI455-094, (vedere anche sezione 4.6), il periodo di follow-up sulla sicurezza è stato ristretto a soli sei mesi, il che potrebbe essere insufficiente ai fini della valutazione dei dati a lungo termine sugli eventi avversi neurologici e sulla tossicità mitocondriale. Anormalità di laboratorio rilevanti di grado 3-4 riscontrate nei 91 bambini trattati con stavudina sono state: abbassamento dei neutrofili (7%), dell'emoglobina (1%), aumento della ALT (1%) e nessuna anormalità della lipasi. Non sono stati raccolti dati sul livello dell'acido lattico sierico. Non sono state notate differenze nella frequenza di reazioni avverse tra i due gruppi di trattamento. Tuttavia, si è rilevato un aumento della mortalità dei bambini nel gruppo di trattamento stavudina + didanosina (10%) rispetto ai gruppi di trattamento con stavudina (2%), didanosina (3%) o zidovudina (6%), con una maggiore incidenza di nascite di bambini nati morti nel gruppo stavudina + didanosina.

*Disfunzione mitocondriale:* la revisione dei dati di sicurezza postmarketing mostra che reazioni avverse indicative di disfunzione mitocondriale sono state riportate nei neonati e nei bambini esposti ad uno o più analoghi nucleosidici (vedere anche sezione 4.4). Lo stato di HIV per i neonati ed i bambini di età uguale o inferiore a tre mesi è stato negativo, mentre per bambini più grandi tendeva ad essere positivo. Il profilo degli eventi avversi per i neonati ed i bambini di età uguale o inferiore a tre mesi ha mostrato aumenti nei livelli dell'acido lattico, neutropenia, anemia, trombocitopenia, aumento delle transaminasi epatiche e dei lipidi, inclusa l'ipertrigliceridemia. Il numero di segnalazioni nei bambini più grandi è stato troppo esiguo per identificare un modello.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

#### 4.9 Sovradosaggio

Esperienze in adulti trattati fino a 12 volte la dose giornaliera raccomandata non hanno dimostrato tossicità acuta. Complicazioni del sovradosaggio cronico potrebbero includere neuropatia periferica e disfunzione epatica. L'eliminazione media della stavudina per emodialisi è di 120 ml/min. Il contributo di ciò all'eliminazione totale in caso di sovradosaggio non è noto. Non è noto se la stavudina sia eliminata per dialisi peritoneale.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, nucleosidi e nucleotidi inibitori della trascrittasi inversa, codice ATC: J05AF04.

##### Meccanismo d'azione

La stavudina, un analogo timidinico, è fosforilata dalle chinasi cellulari a stavudina trifosfato che inibisce la transcriptasi inversa dell'HIV competendo con il substrato naturale, la timidina trifosfato. Inibisce inoltre la sintesi del DNA virale causando l'interruzione della catena del DNA per la mancanza di un gruppo 3'-ossidrilico necessario all'allungamento della catena. Anche la DNA polimerasi  $\gamma$  cellulare è sensibile all'inibizione da parte della stavudina trifosfato, mentre le polimerasi  $\alpha$  e  $\beta$  sono inibite rispettivamente a concentrazioni 4.000 e 40 volte superiori a quelle necessarie per l'inibizione della trascrittasi inversa dell'HIV.

##### Resistenza

Il trattamento con stavudina può selezionare e/o mantenere mutazioni dell'analogo timidinico (TAMs) associate alla resistenza con zidovudina. La diminuzione della suscettibilità *in vitro* è impercettibile richiedendo due o più TAMs (generalmente M41L e T215Y) prima che la suscettibilità della stavudina diminuisca (> 1,5 volte).

Queste TAMs sono rilevate ad una frequenza simile con stavudina e zidovudina nel trattamento virologico.

La rilevanza clinica di queste osservazioni suggerisce che la stavudina, generalmente, deve essere evitata in presenza di TAMs, specialmente M41L e T215Y.

L'attività della stavudina è anche influenzata da mutazioni associate ad una resistenza a più farmaci come la Q151M. Inoltre, K65R è stata riportata in pazienti che ricevevano stavudina/didanosina o stavudina/lamivudina, ma non in pazienti che ricevevano solo stavudina. V75T è selezionata *in vitro* dalla stavudina e riduce di 2 volte la suscettibilità alla stavudina. Si verifica in circa l'1% dei pazienti che ricevono stavudina.

##### Efficacia e sicurezza clinica

Zerit è stato studiato in combinazione con altri agenti antiretrovirali, come didanosina, lamivudina, ritonavir, indinavir, saquinavir, efavirenz e nelfinavir.

##### *In pazienti non precedentemente trattati*

Lo studio AI455-099 è stato uno studio di 48 settimane, randomizzato, in doppio cieco con Zerit (40 mg due volte al giorno) in combinazione con lamivudina (150 mg due volte al giorno) più efavirenz (600 mg una volta al giorno), in 391 pazienti non precedentemente trattati con una conta mediana delle cellule CD4 di 272 cell/mm<sup>3</sup> (intervallo da 61 a 1.215 cellule/mm<sup>3</sup>) e una mediana dell'HIV-1 RNA plasmatico di 4,80 log<sub>10</sub> copie/ml (intervallo da 2,6 a 5,9 log<sub>10</sub> copie/ml) al basale. I

pazienti erano principalmente maschi (70%) e non bianchi (58%) con un'età mediana di 33 anni (intervallo da 18 a 68 anni).

Lo studio AI455-096 è stato uno studio di 48 settimane, randomizzato, in doppio cieco con Zerit (40 mg due volte al giorno) in combinazione con lamivudina (150 mg due volte al giorno) più efavirenz (600 mg una volta al giorno), in 76 pazienti non precedentemente trattati con una conta mediana delle cellule CD4 di 261cell/mm<sup>3</sup> (intervallo da 63 a 962 cellule/mm<sup>3</sup>) e una mediana dell'HIV-1 RNA plasmatico di 4,63 log<sub>10</sub> copie/ml (intervallo da 3,0 a 5,9 log<sub>10</sub> copie/ml) al basale. I pazienti erano principalmente maschi (76%) e bianchi (66%) con un'età mediana di 34 anni (intervallo da 22 a 67 anni).

I risultati dell'AI455-099 e dell'AI455-096 sono mostrati nella tabella 1. Ambedue gli studi sono stati disegnati per confrontare due formulazioni di Zerit, una delle quali era la formulazione commercializzata alle dosi attualmente autorizzate. Vengono presentati solo i dati relativi alla formulazione commercializzata.

**Tabella 1: Risultati di efficacia alla 48<sup>a</sup> settimana (Studi AI455-099 e AI455-096)**

Parametri	AI455-099	AI455-096
	Zerit + lamivudina + efavirenz n=391	Zerit + lamivudina + efavirenz n=76
<b>HIV RNA &lt; 400 copie/ml, risposta al trattamento, %</b>		
Tutti i pazienti	73	66
<b>HIV RNA &lt; 50 copie/ml, risposta al trattamento, %</b>		
Tutti i pazienti	55	38
<b>HIV RNA Variazione media dal basale, log<sub>10</sub> copie/ml</b>		
Tutti i pazienti	-2,83 (n=321 <sup>a</sup> )	-2,64 (n=58)
<b>Variazione media dal basale dei CD4, cellule/mm<sup>3</sup></b>		
Tutti i pazienti	182 (n=314)	195 (n=55)

<sup>a</sup> Numero di pazienti valutabili.

#### Popolazione pediatrica

L'uso della stavudina negli adolescenti, nei bambini e nella prima infanzia è supportato dai dati farmacocinetici e di sicurezza nei pazienti pediatrici (vedere anche sezioni 4.8 e 5.2).

#### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

##### Assorbimento

La biodisponibilità assoluta è 86±18%. Dopo somministrazione di dosi multiple orali di 0,067-0,67 mg/kg, è stato rilevato un valore di C<sub>max</sub> di 810±175 ng/ml. C<sub>max</sub> e AUC sono risultate aumentate proporzionalmente alle dosi comprese nei limiti 0,0625-0,75 mg/kg (endovena) e 0,033-4,0 mg/kg (per os). In 8 pazienti trattati con 40 mg due volte al giorno a stomaco vuoto, l'AUC allo steady-state è stato 1284±227 ng·h/ml (18%) (media ± DS [% CV]), la C<sub>max</sub> è stata 536±146 ng/ml (27%), la C<sub>min</sub> è stata 9±8 ng/ml (89%). Uno studio in pazienti asintomatici ha dimostrato che l'esposizione sistemica è simile mentre C<sub>max</sub> è minore e T<sub>max</sub> è prolungato quando la stavudina è somministrata con un pasto standard ad alto contenuto di grassi, rispetto alla condizione a digiuno. Il significato clinico di ciò non è noto.

##### Distribuzione

Allo stato stazionario il volume di distribuzione apparente è  $46 \pm 21$  l. Non è stato possibile individuare la stavudina nel liquido cerebrospinale prima di 2 ore dalla somministrazione orale. Quattro ore dopo la somministrazione il rapporto liquido cerebrospinale/plasma è risultato  $0,39 \pm 0,06$ . Nessun significativo accumulo di stavudina è stato osservato dopo somministrazione ripetuta ogni 6, 8 o 12 ore.

Il legame della stavudina alle proteine sieriche è risultato trascurabile in un intervallo di concentrazione da 0,01 a 11,4 µg/ml. La stavudina si distribuisce egualmente tra globuli rossi e plasma.

### Metabolismo

In soggetti sani, dopo una dose orale da 80 mg di  $^{14}\text{C}$ -stavudina, la stavudina immodificata è stata il componente farmaco-correlato maggiore nella radioattività plasmatica totale in circolo. L'AUC (*inf*) della stavudina era il 61% dell'AUC (*inf*) della radioattività totale in circolo. I metaboliti inclusi sono stavudina ossidata, coniugati glucuronidi della stavudina e il suo metabolita ossidato ed un N-acetilcisteina coniugato del ribosio dopo divisione glicosidica, suggerendo che la timina è anche un metabolita della stavudina.

### Eliminazione

In soggetti sani, a seguito di una dose orale da 80 mg di  $^{14}\text{C}$ -stavudina, approssimativamente il 95% ed il 3% della radioattività totale è stata ritrovata, rispettivamente, nell'urina e nelle feci. Circa il 70% della dose di stavudina somministrata per via orale è stata escreta immodificata nell'urina. La clearance media renale del composto è circa 272 ml/min, circa il 67% dell'apparente clearance orale, dimostrando che c'è una secrezione attiva tubulare in aggiunta alla filtrazione glomerulare.

In pazienti infettati dal virus dell'HIV, la clearance totale della stavudina è di  $594 \pm 164$  ml/min e la clearance renale è di  $237 \pm 98$  ml/min. La clearance totale della stavudina sembra essere maggiore nei pazienti infettati dal virus dell'HIV, mentre la clearance renale è simile tra soggetti sani e pazienti infettati dal virus dell'HIV. Il meccanismo e la significatività clinica di questa differenza non sono noti. Dopo somministrazione endovenosa, il 32% (range: da 13% a 87%) della dose è escreto immodificato nell'urina. I corrispondenti valori dopo somministrazione orale singola e multipla sono rispettivamente 35% (range: da 8% a 72%) e 40% (range: da 12% a 82%). L'emivita media terminale di eliminazione della stavudina è da 1,5 a 2,3 ore dopo dose singola o multipla ed è dose indipendente. *In vitro*, la stavudina trifosfato ha un'emivita intracellulare di 3,5 ore in cellule-T CEM (una linea cellulare T-linfoblastoide umana) e nelle cellule mononucleate del sangue periferico, che giustifica la somministrazione due volte al giorno.

La farmacocinetica della stavudina è risultata tempo indipendente, dato che il rapporto tra  $\text{AUC}_{(\text{ss})}$  allo stato stazionario e  $\text{AUC}_{(0-\infty)}$  dopo la prima dose è risultato circa uguale a 1. La variazione intra- ed interindividuale delle caratteristiche farmacocinetiche della stavudina dopo somministrazione orale è bassa, circa 15% e 25% rispettivamente.

### *Popolazioni speciali*

*Insufficienza renale:* la clearance della stavudina diminuisce con la diminuzione della clearance della creatinina; perciò si raccomanda di aggiustare il dosaggio di Zerit nei pazienti con ridotta funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2).

*Insufficienza epatica:* la farmacocinetica della stavudina nei pazienti con insufficienza epatica è risultata simile a quella dei pazienti con normale funzionalità epatica.

### *Popolazione pediatrica*

*Adolescenti, bambini e prima infanzia:* l'esposizione totale alla stavudina era comparabile tra adolescenti, bambini e neonati di età maggiore o uguale a 14 giorni che avevano ricevuto una dose di 2 mg/kg/die e adulti che avevano ricevuto una dose di 1 mg/kg/die. La clearance orale apparente è stata approssimativamente di 14 ml/min/kg per i bambini di età compresa tra 5 settimane e 15 anni,

12 ml/min/kg per i bambini di età compresa tra 14 a 28 giorni e 5 ml/min/kg per i bambini nel giorno della nascita. Da due a tre ore dopo la somministrazione, il rapporto CSF/plasma della stavudina variava dal 16% al 125% (con una media del 59%  $\pm$ 35%).

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati sugli animali hanno mostrato tossicità embrio-fetale a livelli molto elevati di esposizione. Uno studio *ex vivo* che usa un modello di placenta umana, ha dimostrato che la stavudina raggiunge la circolazione fetale per semplice diffusione. Uno studio sui ratti ha anche dimostrato il passaggio della stavudina attraverso la placenta, con una concentrazione nei tessuti fetali approssimativamente del 50% della concentrazione plasmatica materna.

Stavudina si è dimostrata genotossica in test *in vitro* su linfociti umani con attività fosforilante (in cui non era stato identificato il livello di non effetto), in fibroblasti di topo ed in un test *in vivo* per le aberrazioni cromosomiali. Effetti simili sono stati osservati con altri analoghi nucleosidici.

A dosaggi estremamente alti, la stavudina si è dimostrata carcinogenica nei topi (tumori epatici) e nei ratti (tumori epatici: colangiocellulare, epatocellulare, misto epatocolangiocellulare, e/o vescolare; e carcinomi della vescica urinaria). Non è stata osservata alcuna carcinogenicità a dosi di 400 mg/kg/die nei topi e di 600 mg/kg/die nei ratti, corrispondenti a dosi rispettivamente di circa 10 e 168 volte l'esposizione attesa nell'uomo, il che suggerisce un potenziale carcinogenico della stavudina insignificante nella terapia clinica.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Contenuto della capsula

Lattosio  
Magnesio stearato  
Cellulosa microcristallina  
Sodio amido glicolato

#### Involucro della capsula

Gelatina  
Ferro ossido colorante (E172)  
Silicio diossido  
Sodio laurilsolfato  
Titanio diossido (E171)

#### Inchiostro nero contenente Shellac

Glicole propilene  
Acqua depurata  
Potassio idrossido  
Ferro ossido (E172)

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni.

### 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. (blister in alluminio/aclar).  
Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C. (flaconi in HDPE).

Conservare nella confezione originale.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconi in HDPE con tappo a vite a prova di bambino (60 capsule rigide per flacone).

Blister di aclar/alluminio con 14 capsule rigide ciascuno e 4 blister (56 capsule rigide) per confezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/009/001 - 008

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 8 maggio 1996  
Data dell'ultimo rinnovo: 20 aprile 2011

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

Medicinale non più autorizzato



## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zerit 200 mg polvere per soluzione orale

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flacone contiene 200 mg di stavudina.

La soluzione ricostituita contiene 1 mg di stavudina per ml.

Eccipienti con effetti noti

Ogni flacone contiene 31,5 mg di poliidrossibenzoato (E216)

Ogni flacone contiene 315 mg di metilidrossibenzoato (E218)

Ogni flacone contiene 10,15 g di saccarosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere sezione 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione orale.

Polvere granulosa, da quasi bianca a rosa pallido.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Zerit è indicato in combinazione con altri farmaci antiretrovirali per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici (dalla nascita) infetti dal virus HIV solo quando gli altri antiretrovirali non possono essere utilizzati. La durata del trattamento con Zerit deve essere limitata al tempo più breve possibile (vedere paragrafo 4.2).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere instaurata da un medico esperto nel trattamento dell'infezione da HIV (vedere anche paragrafo 4.4).

Per i pazienti che iniziano la terapia con Zerit, la durata deve essere limitata al tempo più breve possibile seguita dal passaggio ad una terapia alternativa appropriata ogni qualvolta ciò sia possibile. I pazienti che rimangono in trattamento con Zerit devono essere valutati frequentemente e passati ad una terapia alternativa appropriata ogni qualvolta ciò sia possibile (vedere paragrafo 4.4).

#### Posologia

Adulti: il dosaggio raccomandato per l'uso orale è

Peso del Paziente	Dosaggio di Zerit
< 60 kg	30 mg due volte al giorno (ogni 12 ore)
≥ 60 kg	40 mg due volte al giorno (ogni 12 ore)

#### Popolazione pediatrica

Adolescenti, bambini e prima infanzia: il dosaggio raccomandato per l'uso orale è

Età e/o peso del paziente	Dosaggio di Zerit
---------------------------	-------------------

Dalla nascita* al 13° giorno	0,5 mg/kg 2 volte al giorno (ogni 12 ore)
Almeno 14 giorni e < 30 kg	1 mg/kg 2 volte al giorno (ogni 12 ore)
≥ 30 kg	dosaggio per adulti

\* La riduzione della posologia nei neonati da 0 a 13 giorni è basata su dati medi di studio e potrebbe non corrispondere all'individuale modificazione nella maturazione del rene. Raccomandazioni sul dosaggio non sono disponibili per neonati con un'età gestazionale < 37 settimane.

La formulazione in polvere di Zerit deve essere usata nei bambini di età inferiore ai tre mesi. I pazienti adulti che hanno problemi a deglutire le capsule devono chiedere al loro medico circa la possibilità di passare alla formulazione in polvere di questo medicinale.

Istruzioni per la preparazione, vedere sezione 6.6.

#### *Aggiustamenti del dosaggio*

*Neuropatia periferica:* se si manifestano sintomi di neuropatia periferica (generalmente caratterizzata da parestesia persistente, formicolio, o dolore ai piedi e/o alle mani) (vedere sezione 4.4), bisogna considerare il passaggio del paziente ad una terapia alternativa. Nei rari casi nei quali non è appropriato, si può prendere in considerazione una riduzione del dosaggio della stavudina, tenendo sotto stretto controllo i sintomi di neuropatia periferica e mantenendo una soddisfacente soppressione virologica.

I possibili benefici dovuti ad una riduzione del dosaggio in ogni caso devono essere bilanciati in confronto ai rischi che possono derivare da queste misure (concentrazioni intracellulari inferiori).

#### *Popolazioni speciali*

*Anziani:* Zerit non è stato studiato in modo specifico nei pazienti al di sopra dei 65 anni di età.

*Insufficienza epatica:* non è necessario alcun aggiustamento iniziale del dosaggio.

*Insufficienza renale:* sono raccomandati i seguenti dosaggi

Peso del Paziente	Dosaggio di Zerit (secondo la clearance della creatinina)	
	26-50 ml/min	≤ 25 ml/min (compresi i pazienti in dialisi*)
< 60 kg	15 mg due volte al giorno	15 mg ogni 24 ore
≥ 60 kg	20 mg due volte al giorno	20 mg ogni 24 ore

\* I pazienti in emodialisi devono assumere Zerit al termine della seduta di emodialisi, ed alla stessa ora nei giorni di non dialisi.

Dato che l'escrezione urinaria è anche la principale via di eliminazione della stavudina nei pazienti pediatrici, la clearance della stavudina può risultare alterata nei pazienti pediatrici con disfunzione renale. Sebbene non ci siano dati sufficienti a raccomandare uno specifico aggiustamento del dosaggio di Zerit in questa popolazione di pazienti, si deve considerare una riduzione della dose e/o un aumento dell'intervallo tra le somministrazioni proporzionale alla riduzione del dosaggio per i pazienti adulti. Non ci sono raccomandazioni sul dosaggio per i pazienti pediatrici con meno di 3 mesi di età e con compromissione renale.

#### Modo di somministrazione

Per un assorbimento ottimale, Zerit deve essere assunto a stomaco vuoto (cioè almeno 1 ora prima dei pasti), ma se ciò non fosse possibile, può essere assunto con un pasto leggero.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.  
Co-somministrazione con didanosina a causa di potenziali eventi gravi e/o che mettono a rischio la vita in particolare acidosi lattica, anomalie della funzionalità epatica, pancreatite e neuropatia periferica (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

La terapia con stavudina è associata a numerosi effetti indesiderati gravi, come acidosi lattica, lipoatrofia e polineuropatia, alla cui base è presente un potenziale meccanismo di tossicità mitocondriale. Dati questi rischi potenziali, per ogni paziente deve essere fatta una valutazione beneficio-rischio e deve essere attentamente considerato un antiretrovirale alternativo (vedere sotto ed al paragrafo 4.8 *Acidosi lattica, Lipoatrofia e Neuropatia periferica*).

*Acidosi lattica:* con l'uso di stavudina è stata riportata acidosi lattica di solito associata a epatomegalia e steatosi epatica. Sintomi precoci (iperlattatemia sintomatica) includono sintomi non gravi a carico dell'apparato digerente (nausea, vomito e dolore addominale), malessere non specifico, perdita di appetito, perdita di peso, sintomi respiratori (respirazione rapida e/o profonda) o neurologici (inclusa debolezza muscolare). L'acidosi lattica presenta elevata mortalità e può essere associata a pancreatite, insufficienza epatica, insufficienza renale, o paralisi motoria.  
L'acidosi lattica si manifesta generalmente dopo alcuni o diversi mesi di trattamento.  
Il trattamento con stavudina deve essere interrotto in caso di iperlattatemia sintomatica e acidosi metabolico/lattica, epatomegalia progressiva, o rapido innalzamento dei valori di aminotransferasi. Deve porsi attenzione nel somministrare stavudina a pazienti (specialmente se donne obese) con epatomegalia, epatite od altri noti fattori di rischio di patologia epatica e steatosi epatica (inclusi certi medicinali e alcol). Pazienti con infezione concomitante da epatite C e trattate con interferone alfa e ribavirina possono costituire una categoria a rischio speciale.  
Pazienti ad alto rischio devono essere seguiti attentamente (vedere anche sezione 4.6).

*Epatopatie:* sono stati riportati casi di epatite o insufficienza epatica, talora fatali. La sicurezza e l'efficacia di stavudina nei pazienti con significative patologie epatiche di base non sono state dimostrate. Il rischio di reazioni avverse gravi e potenzialmente fatali a carico del fegato è aumentato nei pazienti con epatite cronica B o C trattati con terapia antiretrovirale di combinazione. In caso di terapia antivirale concomitante per epatite B o C, fare anche riferimento alle informazioni specifiche per queste specialità medicinali.

I pazienti con una preesistente disfunzione epatica, inclusa l'epatite cronica attiva, hanno un'aumentata frequenza di alterazioni della funzione epatica durante la terapia antiretrovirale di combinazione e devono essere controllati secondo la pratica standard. In presenza di segni di deterioramento dell'epatopatia in questi pazienti, si deve prendere in considerazione la sospensione o l'interruzione del trattamento.

In caso di rapido aumento dei livelli delle transaminasi (ALT/AST aumenti superiori a 5 volte i limiti superiori della norma), dovrà essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con Zerit e di qualunque medicinale potenzialmente epatotossico.

*Lipoatrofia:* a causa della tossicità mitocondriale, il trattamento con stavudina ha dimostrato di causare la perdita di grasso sottocutaneo, che è più evidente nel viso, arti e glutei.

In studi clinici randomizzati e controllati su pazienti mai sottoposti a trattamento, si è sviluppata lipoatrofia clinica in una maggiore proporzione di pazienti trattati con stavudina in confronto ad altri nucleosidi (tenofovir o abacavir). Mediante scansioni "Dual energy x-ray absorptiometry" (DEXA) è

stata dimostrata una perdita generalizzata di grasso agli arti nei pazienti trattati con stavudina in confronto all'aumento di grasso agli arti o nessun cambiamento nei pazienti trattati con altri NRTI (abacavir, tenofovir o zidovudina). Nel tempo, l'incidenza e la gravità della lipoatrofia sono cumulative con i regimi terapeutici contenenti stavudina. Negli studi clinici, il passaggio dalla stavudina ad altri nucleosidi (tenofovir o abacavir) ha portato ad aumenti del grasso negli arti con miglioramento da modesto a nullo di lipoatrofia clinica. Dati i rischi potenziali dell'uso di Zerit, incluse lipoatrofia, per ogni paziente deve essere fatta una valutazione beneficio-rischio e deve essere attentamente considerato un antiretrovirale alternativo. I pazienti trattati con Zerit devono essere frequentemente esaminati ed interrogati sui sintomi di lipoatrofia. Quando si evidenziano tali segni, si deve considerare l'interruzione della terapia con Zerit.

*Peso e parametri metabolici:* durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti potrebbero in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

*Neuropatia periferica:* fino al 20% dei pazienti trattati con Zerit svilupperà una neuropatia periferica, spesso avente inizio dopo alcuni mesi di trattamento. I pazienti con precedenti di neuropatia o con altri fattori di rischio (per esempio, alcol, medicinali come l'isoniazide) sono particolarmente a rischio. I pazienti devono essere controllati per i sintomi (parestesia persistente, formicolio o dolore ai piedi/alle mani) e se tali sintomi sono presenti, si deve passare ad una terapia alternativa (vedere paragrafo 4.2 e, sotto, *Associazioni non raccomandate*).

*Pancreatite:* i pazienti con precedenti di pancreatite presentano un'incidenza di circa il 5% di ricomparsa della malattia durante il trattamento con Zerit, rispetto a circa il 2% nei pazienti senza tali precedenti. I pazienti ad elevato rischio di pancreatite o quelli che assumono prodotti noti per essere in grado di causare pancreatite devono essere attentamente monitorati per i sintomi di tale condizione.

*Sindrome da riattivazione immunitaria:* in pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Esempi rilevanti di ciò sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis carinii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere instaurato un trattamento, se necessario. Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

*Osteonecrosi:* sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

*Eccipienti:* la polvere ricostituita per soluzione orale contiene 50 mg di saccarosio per ml di soluzione recostituita. Questo deve essere preso in considerazione in pazienti con diabete mellito. Pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale. Può essere dannoso per i denti.

Questo prodotto contiene metilidrossibenzoato (E218) e poliidrossibenzoato (E216) che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

*Associazioni non raccomandate:* in pazienti infetti dal virus HIV, in trattamento con stavudina in associazione con idrossiurea e didanosina, sono state riportate pancreatite (fatale e non fatale) e neuropatia periferica (in alcuni casi grave) (vedere paragrafo 4.3). Durante la sorveglianza post-marketing, in pazienti infetti dal virus HIV, trattati con agenti antiretrovirali ed idrossiurea, sono state riportate epatotossicità ed insufficienza epatica che hanno causato la morte; eventi epatici fatali sono stati riportati più spesso in pazienti trattati con stavudina, idrossiurea e didanosina. Per questo motivo l'idrossiurea non deve essere usata nel trattamento dell'infezione da HIV.

*Anziani:* Zerit non è stato specificamente studiato in pazienti con più di 65 anni di età.

#### Popolazione pediatrica

*Bambini di età inferiore ai 3 mesi:* sono disponibili dati di sicurezza da studi clinici fino a 6 settimane di trattamento in 179 neonati e bambini di età inferiore ai 3 mesi (vedere sezione 4.8).

Si deve porre particolare attenzione alla storia del trattamento antiretrovirale ed al profilo di resistenza del ceppo HIV della madre.

*Disfunzione mitocondriale a seguito di esposizione in utero:* analoghi nucleosidici/nucleotidici possono compromettere la funzione mitocondriale in misura variabile, il che è molto più evidente con la stavudina, la didanosina e la zidovudina. Ci sono stati casi di disfunzione mitocondriale in bambini HIV-negativi esposti in utero e/o dopo la nascita ad analoghi nucleosidici/nucleotidici (vedere anche sezione 4.8); ciò ha riguardato principalmente il trattamento con un regime contenente zidovudina. Le principali reazioni avverse riportate sono i disordini ematologici (anemia, neutropenia) ed i disordini metabolici (iperlattatemia, iperlipasemia). Questi effetti sono stati spesso transitori. Raramente sono stati riportati disordini neurologici tardivi (ipertonia, convulsioni, disturbi del comportamento). Attualmente non è noto se tali disordini neurologici sono transitori o permanenti. Questi risultati devono essere tenuti in considerazione per ogni bambino esposto in utero ad analoghi nucleosidici/nucleotidici, che presenta sintomi clinici gravi di eziologia sconosciuta, specialmente sintomi neurologici.

Questi risultati non pregiudicano le attuali raccomandazioni locali sull'uso della terapia antiretrovirale su donne incinte per prevenire la trasmissione verticale del virus dell'HIV.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

La combinazione di stavudina con didanosina è controindicata poichè entrambi i farmaci mostrano un alto rischio di tossicità mitocondriale (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Dal momento che la stavudina è attivamente escreta dai tubuli renali, sono possibili interazioni con altri farmaci attivamente escreti per la stessa via, ad es. con trimetoprim. Tuttavia, non si è osservata alcuna interazione farmacocinetica clinicamente rilevante con lamivudina.

La zidovudina e la stavudina sono fosforilate dall'enzima cellulare (timidina chinasi), che fosforila preferenzialmente la zidovudina, diminuendo perciò la fosforilazione della stavudina alla forma attiva trifosfato. Perciò la zidovudina non è raccomandata per l'uso in combinazione con la stavudina.

Gli studi *in vitro* indicano che l'attivazione della stavudina è inibita dalla doxorubicina e dalla ribavirina ma non da altri medicinali usati nell'infezione da HIV che sono similmente fosforilati, (p.e. didanosina, zalcitabina, ganciclovir e foscarnet) comunque, la co-somministrazione di stavudina con doxorubicina o ribavirina deve essere effettuata con cautela. L'influenza della stavudina sulla cinetica della fosforilazione degli analoghi nucleosidici diversi dalla zidovudina non è stata studiata.

Non si sono osservate interazioni clinicamente significative della stavudina o della stavudina più la didanosina con il nelfinavir.

La stavudina non inibisce le principali isoforme del citocromo P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4; perciò è improbabile che si verifichino interazioni clinicamente significative con medicinali metabolizzati attraverso queste vie.

Dato che la stavudina non è legata alle proteine, non si pensa possa influenzare la farmacocinetica di medicinali legati alle proteine.

Non ci sono stati studi specifici di interazione con altri medicinali.

#### Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Zerit non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità. L'esperienza clinica nelle donne incinte è limitata, ma sono state riportate anomalie congenite ed aborti.

Nello studio AI455-094 di prevenzione della trasmissione dalla madre al bambino, condotto in Sud Africa, sono state incluse 362 coppie madre-figlio. Donne incinte mai trattate in precedenza sono state arruolate nello studio alla 34<sup>a</sup>-36<sup>a</sup> settimana di gravidanza ed hanno ricevuto terapia antiretrovirale fino al parto. Profilassi antiretrovirale, con gli stessi farmaci somministrati alla madre, è stata somministrata al neonato entro 36 ore dal parto e per le successive 6 settimane. Nei bracci di studio con stavudina, i neonati sono stati trattati per 6 settimane con stavudina 1 mg/kg BID. Il periodo di follow-up ha coperto fino alle 24 settimane di età.

Le coppie madre-figlio sono state randomizzate in modo da ricevere sia stavudina (N= 91), che didanosina (N= 94), che stavudina + didanosina (N= 88) o zidovudina (N= 89).

95% intervallo di confidenza per la trasmissione materno fetale: 5,4-19,3% (stavudina); 5,2-18,7% (didanosina); 1,3-11,2% (stavudina + didanosina) e 1,9-12,6% per la zidovudina.

Dati preliminari di sicurezza da questo studio, (vedere anche sezione 4.8), hanno dimostrato un aumento della mortalità dei bambini nel gruppo di trattamento stavudina + didanosina (10%) rispetto ai gruppi in trattamento con stavudina (2%), didanosina (3%) o zidovudina (6%), con una maggiore incidenza di bambini nati morti nel gruppo stavudina + didanosina.

Non sono stati raccolti in questo studio dati sul livello di acido lattico sierico.

Comunque, in donne in gravidanza in trattamento con una combinazione di didanosina e stavudina con o senza altra terapia anti-retrovirale è stata riportata acidosi lattica, talvolta fatale (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Tossicità embrio-fetale è stata osservata solo negli animali esposti ad alti dosaggi. Studi preclinici hanno dimostrato il passaggio della stavudina attraverso la placenta (vedere sezione 5.3). Finchè non siano disponibili dati ulteriori, Zerit deve essere usato in gravidanza solo dopo opportune considerazioni; non ci sono informazioni sufficienti per raccomandare Zerit nella prevenzione della trasmissione dell'HIV da madre a figlio.

#### Allattamento

Si raccomanda che donne infette dall'HIV non allattino al seno in alcun caso al fine di evitare la trasmissione del virus.

I dati disponibili sull'escrezione di stavudina nel latte materno non sono sufficienti per determinare il rischio nel bambino. Studi sui ratti in allattamento hanno mostrato che la stavudina è escreta nel latte materno. Perciò, le madri devono essere avvisate di interrompere l'allattamento al seno prima di assumere Zerit.

#### Fertilità

Non è stata rilevata evidenza di infertilità nei ratti ad elevati livelli di esposizione (fino a 216 volte quella osservata alla dose clinica raccomandata).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. La stavudina può causare capogiri e/o sonnolenza. I pazienti devono essere istruiti sul fatto che nel caso avvertissero tali sintomi devono evitare attività potenzialmente pericolose come guidare o azionare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Sommario del profilo di sicurezza

La terapia con stavudina è associata a numerose reazioni avverse gravi, come acidosi lattica, lipoatrofia e polineuropatia, alla cui base è presente un potenziale meccanismo di tossicità mitocondriale. Dati questi rischi potenziali, per ogni paziente deve essere fatta una valutazione beneficio-rischio e deve essere attentamente considerato un antiretrovirale alternativo (vedere paragrafo 4.4 e sotto).

In meno dell'1% dei pazienti che assumono stavudina in combinazione con altri antiretrovirali sono stati riportati casi di acidosi lattica, talvolta fatali, di solito associati a grave epatomegalia e steatosi epatica (vedere paragrafo 4.4).

Raramente è stata riportata debolezza motoria in pazienti sottoposti a terapia antiretrovirale di combinazione contenente Zerit. Molti di questi casi si sono verificati nell'ambito di iperlattatemia sintomatica o di sindrome dell'acidosi lattica (vedere sezione 4.4). L'evoluzione della debolezza motoria può simulare la sintomatologia clinica della sindrome di Guillain-Barré (inclusa l'insufficienza respiratoria). I sintomi possono persistere o peggiorare dopo l'interruzione della terapia.

Con l'uso di stavudina è stata riportata epatite o insufficienza epatica, che in alcuni casi è risultata fatale (vedere sezione 4.4).

Nei pazienti trattati con stavudina in combinazione con altri antiretrovirali è stata comunemente riportata lipoatrofia (vedere paragrafo 4.4).

Neuropatia periferica è stata osservata negli studi clinici di combinazione con Zerit e lamivudina più efavirenz; la frequenza dei sintomi neurologici periferici è stata del 19% (6% da moderata a grave) con una frequenza di interruzione del 2% dovuta a neuropatia. I pazienti generalmente hanno mostrato la risoluzione dei sintomi dopo la riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia.

È stata riportata pancreatite, a volte fatale, fino al 2-3% dei pazienti coinvolti in studi clinici in monoterapia (vedere paragrafo 4.4). È stata riportata pancreatite in < 1% dei pazienti trattati con Zerit in studi di terapia combinata.

##### Sommario tabellare delle reazioni avverse

Di seguito sono elencate le reazioni avverse, di moderata o maggiore severità, con almeno una possibile relazione al regime di trattamento (secondo l'attribuzione dell'investigatore) riportate in 467 pazienti trattati con Zerit in combinazione con lamivudina e efavirenz in due studi clinici randomizzati ed in uno studio di *follow-up* a lungo termine (*follow-up*: mediana di 56 settimane con un range fino a 119 settimane). Inoltre sono elencate le reazioni avverse osservate dopo la commercializzazione associate a trattamento antiretrovirale contenente stavudina. La frequenza delle reazioni avverse elencate di seguito è stabilita dalla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) o molto raro ( $< 1/10.000$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Patologie del sistema emolinfopoietico:	raro: anemia* molto raro: trombocitopenia*, neutropenia*
Patologie endocrine:	non comune: ginecomastia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione:	comune: lipoatrofia** iperlattatemia asintomatica non comune: acidosi lattica (in alcuni casi con debolezza motoria), anoressia raro: iperglicemia* molto raro: diabete mellito*
Disturbi psichiatrici:	comune: depressione non comune: ansia, labilità emotiva
Patologie del sistema nervoso:	comune: sintomi neurologici periferici, inclusa neuropatia periferica, parestesie e neurite periferica; vertigini, alterazioni dell'attività onirica; cefalea; insonnia; disturbi del pensiero; sonnolenza molto raro: debolezza motoria* (più spesso riportata in caso di iperlattatemia sintomatica o della sindrome da acidosi lattica)
Patologie gastrointestinali:	comune: diarrea, dolore addominale, nausea, dispepsia non comune: pancreatite, vomito
Patologie epatobiliari:	non comune: epatite o ittero raro: steatosi epatica* molto raro: insufficienza epatica*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:	comune: rash, prurito non comune: orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:	non comune: artralgia, mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:	comune: stanchezza non comune: astenia

\* Reazioni avverse osservate dopo la commercializzazione in associazione a trattamenti antiretrovirali contenenti stavudina.

\*\* Vedi sezione Descrizione di reazioni avverse selezionate per maggiori dettagli.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

*Sindrome da riattivazione immunitaria:* in pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

*Lipoatrofia:* il trattamento con stavudina ha dimostrato di causare la perdita di grasso sottocutaneo, che è più evidente nel viso, arti e glutei. L'incidenza e la gravità della lipoatrofia sono legate all'esposizione cumulativa e può spesso non essere reversibile quando il trattamento con stavudina è interrotto.



I pazienti che ricevono Zerit devono essere regolarmente esaminati e interrogati per i segni di lipoatrofia. Qualora si riscontrino tali sviluppi, il trattamento con Zerit non deve essere continuato (vedere sezione 4.4).

*Parametri metabolici:* durante la terapia antiretrovirale, il peso ed i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere sezione 4.4).

*Osteonecrosi:* casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

*Alterazioni dei test di laboratorio:* le alterazioni dei test di laboratorio riportate in questi due studi ed in uno studio in corso di follow-up hanno incluso rialzi delle ALT (> 5 volte i limiti superiori della norma) nel 3%, delle AST (> 5 volte i limiti superiori della norma) nel 3%, della lipasi ( $\geq 2,1$  volte i limiti superiori della norma) nel 3% dei pazienti nel gruppo di trattamento Zerit. Nel 5% dei pazienti in trattamento con Zerit è stata riportata neutropenia ( $< 750 \text{ cell/mm}^3$ ), nel 2% è stata riportata trombocitopenia (piastrine  $< 50.000/\text{mm}^3$ ) e in  $< 1\%$  bassi livelli di emoglobina ( $< 10 \text{ g/dl}$ ). La macrocitosi in questi studi non è stata valutata, ma è stata trovata associata a Zerit in un precedente studio clinico (MCV  $> 112 \text{ fl}$  nel 30% dei pazienti trattati con (TRADENA (E)).

#### Popolazione pediatrica

*Adolescenti, bambini e prima infanzia:* le reazioni avverse e le anomalie gravi di laboratorio segnalate come occorse in pazienti pediatrici in un range di età dalla nascita all'adolescenza che hanno ricevuto stavudina negli studi clinici sono stati generalmente simili, come tipo e frequenza, a quelli riscontrati negli adulti. Comunque una neuropatia periferica clinicamente rilevante è meno frequente. Questi studi includono l'ACTG 240, dove 105 pazienti pediatrici da 3 mesi a 6 anni di età hanno ricevuto Zerit 2 mg/kg/die per una mediana di 6,4 mesi; uno studio clinico controllato dove 185 neonati hanno ricevuto Zerit 2 mg/kg/die o da solo o in combinazione con didanosina dalla nascita fino a 6 settimane di vita; e uno studio clinico dove 8 neonati hanno ricevuto Zerit 2 mg/kg/die in combinazione con didanosina e nelfinavir dalla nascita fino a 4 settimane di età.

Nello studio AI455-094, (vedere anche sezione 4.6), il periodo di follow-up sulla sicurezza è stato ristretto a soli sei mesi, il che potrebbe essere insufficiente ai fini della valutazione dei dati a lungo termine sugli eventi avversi neurologici e sulla tossicità mitocondriale. Anormalità di laboratorio rilevanti di grado 3-4 riscontrate nei 91 bambini trattati con stavudina sono state: abbassamento dei neutrofili (7%), dell'emoglobina (1%), aumento della ALT (1%) e nessuna anormalità della lipasi. Non sono stati raccolti dati sul livello dell'acido lattico sierico. Non sono state notate differenze nella frequenza di reazioni avverse tra i due gruppi di trattamento. Tuttavia, si è rilevato un aumento della mortalità dei bambini nel gruppo di trattamento stavudina + didanosina (10%) rispetto ai gruppi di trattamento con stavudina (2%), didanosina (3%) o zidovudina (6%), con una maggiore incidenza di nascite di bambini nati morti nel gruppo stavudina + didanosina.

*Disfunzione mitocondriale:* la revisione dei dati di sicurezza postmarketing mostra che reazioni avverse indicative di disfunzione mitocondriale sono state riportate nei neonati e nei bambini esposti ad uno o più analoghi nucleosidici (vedere anche sezione 4.4). Lo stato di HIV per i neonati ed i bambini di età uguale o inferiore a tre mesi è stato negativo, mentre per bambini più grandi tendeva ad essere positivo. Il profilo degli eventi avversi per i neonati ed i bambini di età uguale o inferiore a tre mesi ha mostrato aumenti nei livelli dell'acido lattico, neutropenia, anemia, trombocitopenia, aumento delle transaminasi epatiche e dei lipidi, inclusa l'ipertrigliceridemia. Il numero di segnalazioni nei bambini più grandi è stato troppo esiguo per identificare un modello.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

#### 4.9 Sovradosaggio

Esperienze in adulti trattati fino a 12 volte la dose giornaliera raccomandata non hanno dimostrato tossicità acuta. Complicazioni del sovradosaggio cronico potrebbero includere neuropatia periferica e disfunzione epatica. L'eliminazione media della stavudina per emodialisi è di 120 ml/min. Il contributo di ciò all'eliminazione totale in caso di sovradosaggio non è noto. Non è noto se la stavudina sia eliminata per dialisi peritoneale.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, nucleosidi e nucleotidi inibitori della trascrittasi inversa, codice ATC: J05AF04

##### Meccanismo d'azione

La stavudina, un analogo timidinico, è fosforilata dalle chinasi cellulari a stavudina trifosfato che inibisce la transcriptasi inversa dell'HIV competendo con il substrato naturale, la timidina trifosfato. Inibisce inoltre la sintesi del DNA virale causando l'interruzione della catena del DNA per la mancanza di un gruppo 3'-ossidrilico necessario all'allungamento della catena. Anche la DNA polimerasi  $\gamma$  cellulare è sensibile all'inibizione da parte della stavudina trifosfato, mentre le polimerasi  $\alpha$  e  $\beta$  sono inibite rispettivamente a concentrazioni 4.000 e 40 volte superiori a quelle necessarie per l'inibizione della trascrittasi inversa dell'HIV.

##### Resistenza

Il trattamento con stavudina può selezionare e/o mantenere mutazioni dell'analogo timidinico (TAMs) associate alla resistenza con zidovudina. La diminuzione della suscettibilità *in vitro* è impercettibile richiedendo due o più TAMs (generalmente M41L e T215Y) prima che la suscettibilità della stavudina diminuisca ( $> 1,5$  volte).

Queste TAMs sono rilevate ad una frequenza simile con stavudina e zidovudina nel trattamento virologico.

La rilevanza clinica di queste osservazioni suggerisce che la stavudina, generalmente, deve essere evitata in presenza di TAMs, specialmente M41L e T215Y.

L'attività della stavudina è anche influenzata da mutazioni associate ad una resistenza a più farmaci come la Q151M. Inoltre, K65R è stata riportata in pazienti che ricevevano stavudina/didanosina o stavudina/lamivudina, ma non in pazienti che ricevevano solo stavudina. V75T è selezionata *in vitro* dalla stavudina e riduce di 2 volte la suscettibilità alla stavudina. Si verifica in circa l'1% dei pazienti che ricevono stavudina.

##### Efficacia e sicurezza clinica

Zerit è stato studiato in combinazione con altri agenti antiretrovirali, come didanosina, lamivudina, ritonavir, indinavir, saquinavir, efavirenz e nelfinavir.

##### *In pazienti non precedentemente trattati*

Lo studio AI455-099 è stato uno studio di 48 settimane, randomizzato, in doppio cieco con Zerit (40 mg due volte al giorno) in combinazione con lamivudina (150 mg due volte al giorno) più efavirenz (600 mg una volta al giorno), in 391 pazienti non precedentemente trattati con una conta mediana delle cellule CD4 di 272 cell/mm<sup>3</sup> (intervallo da 61 a 1.215 cellule/mm<sup>3</sup>) e una mediana dell'HIV-1 RNA plasmatico di 4,80 log<sub>10</sub> copie/ml (intervallo da 2,6 a 5,9 log<sub>10</sub> copie/ml) al basale. I pazienti erano

principalmente maschi (70%) e non bianchi (58%) con un'età mediana di 33 anni (intervallo da 18 a 68 anni).

Lo studio AI455-096 è stato uno studio di 48 settimane, randomizzato, in doppio cieco con Zerit (40 mg due volte al giorno) in combinazione con lamivudina (150 mg due volte al giorno) più efavirenz (600 mg una volta al giorno), in 76 pazienti non precedentemente trattati con una conta mediana delle cellule CD4 di 261 cell/mm<sup>3</sup> (intervallo da 63 a 962 cellule/mm<sup>3</sup>) e una mediana dell'HIV-1 RNA plasmatico di 4,63 log<sub>10</sub> copie/ml (intervallo da 3,0 a 5,9 log<sub>10</sub> copie/ml) al basale. I pazienti erano principalmente maschi (76%) e bianchi (66%) con un'età mediana di 34 anni (intervallo da 22 a 67 anni).

I risultati dell'AI455-099 e dell'AI455-096 sono mostrati nella tabella 1. Ambedue gli studi sono stati disegnati per confrontare due formulazioni di Zerit, una delle quali era la formulazione commercializzata alle dosi attualmente autorizzate. Vengono presentati solo i dati relativi alla formulazione commercializzata.

**Tabella 1: Risultati di efficacia alla 48<sup>a</sup> settimana (Studi AI455-099 e AI455-096)**

Parametri	AI455-099	AI455-096
	Zerit + lamivudina + efavirenz n=391	Zerit + lamivudina + efavirenz n=76
<b>HIV RNA &lt; 400 copie/ml, risposta al trattamento, %</b>		
Tutti i pazienti	73	66
<b>HIV RNA &lt; 50 copie/ml, risposta al trattamento, %</b>		
Tutti i pazienti	55	38
<b>HIV RNA Variazione media dal basale, log<sub>10</sub> copie/ml</b>		
Tutti i pazienti	-2,63 (n=321 <sup>a</sup> )	-2,64 (n=58)
<b>Variazione media dal basale dei CD4, cellule/mm<sup>3</sup></b>		
Tutti i pazienti	182 (n=314)	195 (n=55)

<sup>a</sup> Numero di pazienti valutabili.

#### Popolazione pediatrica

L'uso della stavudina negli adolescenti, nei bambini e nella prima infanzia è supportato dai dati farmacocinetici e di sicurezza nei pazienti pediatrici (vedere anche sezioni 4.8 e 5.2).

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

##### Assorbimento

La biodisponibilità assoluta è 86±18%. Dopo somministrazione di dosi multiple orali di (0,5-0,67 mg/kg, è stato rilevato un valore di C<sub>max</sub> di 810±175 ng/ml. C<sub>max</sub> e AUC sono risultate proporzionalmente alle dosi comprese nei limiti 0,0625-0,75 mg/kg (endovena) e 0,333-4,0 mg/kg (per os). In 8 pazienti trattati con 40 mg due volte al giorno a stomaco vuoto, l'AUC allo steady-state è stato 1284±227 ng·h/ml (18%) (media ± DS [% CV]), la C<sub>max</sub> è stata 536±146 ng/ml (27%), la C<sub>min</sub> è stata 9±8 ng/ml (89%). Uno studio in pazienti asintomatici ha dimostrato che l'esposizione sistemica è simile mentre C<sub>max</sub> è minore e T<sub>max</sub> è prolungato quando la stavudina è somministrata con un pasto standard ad alto contenuto di grassi, rispetto alla condizione a digiuno. Il significato clinico di ciò non è noto.

##### Distribuzione

Allo stato stazionario il volume di distribuzione apparente è 46±21 l. Non è stato possibile individuare la stavudina nel liquido cerebrospinale prima di 2 ore dalla somministrazione orale. Quattro ore dopo

la somministrazione il rapporto liquido cerebrospinale/plasma è risultato  $0,39 \pm 0,06$ . Nessun significativo accumulo di stavudina è stato osservato dopo somministrazione ripetuta ogni 6, 8 o 12 ore.

Il legame della stavudina alle proteine sieriche è risultato trascurabile in un intervallo di concentrazione da 0,01 a 11,4 µg/ml. La stavudina si distribuisce egualmente tra globuli rossi e plasma.

### Metabolismo

In soggetti sani, dopo una dose orale da 80 mg di  $^{14}\text{C}$ -stavudina, la stavudina immodificata è stata il componente farmaco-correlato maggiore nella radioattività plasmatica totale in circolo. L'AUC (*inf*) della stavudina era il 61% dell'AUC (*inf*) della radioattività totale in circolo. I metaboliti includono stavudina ossidata, coniugati glucuronidi della stavudina e il suo metabolita ossidato ed un *N*-acetilcisteina coniugato del ribosio dopo divisione glicosidica, suggerendo che la timina è anche un metabolita della stavudina.

### Eliminazione

In soggetti sani, a seguito di una dose orale da 80 mg di  $^{14}\text{C}$ -stavudina, approssimativamente il 95% ed il 3% della radioattività totale è stata ritrovata, rispettivamente, nell'urina e nelle feci. Circa il 70% della dose di stavudina somministrata per via orale è stata escreta immodificata nell'urina. La clearance media renale del composto è circa 272 ml/min, circa il 67% dell'apparente clearance orale, dimostrando che c'è una secrezione attiva tubulare in aggiunta alla filtrazione glomerulare.

In pazienti infettati dal virus dell'HIV, la clearance totale della stavudina è di  $594 \pm 164$  ml/min e la clearance renale è di  $237 \pm 98$  ml/min. La clearance totale della stavudina sembra essere maggiore nei pazienti infettati dal virus dell'HIV, mentre la clearance renale è simile tra soggetti sani e pazienti infettati dal virus dell'HIV. Il meccanismo e la significatività clinica di questa differenza non sono noti. Dopo somministrazione endovenosa, il 42% (range: da 13% a 87%) della dose è escreto immodificato nell'urina. I corrispondenti valori dopo somministrazione orale singola e multipla sono rispettivamente 35% (range: da 8% a 72%) e 40% (range: da 12% a 82%). L'emivita media terminale di eliminazione della stavudina è da 1,3 a 1,3 ore dopo dose singola o multipla ed è dose indipendente. *In vitro*, la stavudina trifosfato ha un'emivita intracellulare di 3,5 ore in cellule-T CEM (una linea cellulare T-linfoblastoide umana) e nelle cellule mononucleate del sangue periferico, che giustifica la somministrazione due volte al giorno.

La farmacocinetica della stavudina è risultata tempo indipendente, dato che il rapporto tra  $\text{AUC}_{(ss)}$  allo stato stazionario e  $\text{AUC}_{(0-24)}$  dopo la prima dose è risultato circa uguale a 1. La variazione intra- ed interindividuale delle caratteristiche farmacocinetiche della stavudina dopo somministrazione orale è bassa, circa 15% e 20% rispettivamente.

### *Popolazioni speciali*

*Insufficienza renale:* la clearance della stavudina diminuisce con la diminuzione della clearance della creatinina; perciò si raccomanda di aggiustare il dosaggio di Zerit nei pazienti con ridotta funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2).

*Insufficienza epatica:* la farmacocinetica della stavudina nei pazienti con insufficienza epatica è risultata simile a quella dei pazienti con normale funzionalità epatica.

### *Popolazione pediatrica*

*Adolescenti, bambini e prima infanzia:* l'esposizione totale alla stavudina era comparabile tra adolescenti, bambini e neonati di età maggiore o uguale a 14 giorni che avevano ricevuto una dose da 2 mg/kg/die e adulti che avevano ricevuto una dose di 1 mg/kg/die. La clearance orale apparente è stata approssimativamente di 14 ml/min/kg per i bambini di età compresa tra 5 settimane e 15 anni, 12 ml/min/kg per i bambini di età compresa tra 14 e 28 giorni, e di 5 ml/min/kg per i neonati al giorno.

della nascita. Da due a tre ore dopo la somministrazione, il rapporto CSF/plasma della stavudina variava dal 16% al 125% (con una media del 59%  $\pm$ 35%).

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati sugli animali hanno mostrato tossicità embrio-fetale a livelli molto elevati di esposizione. Uno studio *ex vivo* che usa un modello di placenta umana, ha dimostrato che la stavudina raggiunge la circolazione fetale per semplice diffusione. Uno studio sui ratti ha anche dimostrato il passaggio della stavudina attraverso la placenta, con una concentrazione nei tessuti fetali approssimativamente del 50% della concentrazione plasmatica materna.

Stavudina si è dimostrata genotossica in test *in vitro* su linfociti umani con attività fosforilante (in cui non era stato identificato il livello di non effetto), in fibroblasti di topo ed in un test *in vivo* per le aberrazioni cromosomiali. Effetti simili sono stati osservati con altri analoghi nucleosidici.

A dosaggi estremamente alti, la stavudina si è dimostrata carcinogenica nei topi (tumori epatici) e nei ratti (tumori epatici: colangiocellulare, epatocellulare, misto epatocolangiocellulare, e/o vascolare; e carcinomi della vescica urinaria). Non è stata osservata alcuna carcinogenicità a dosi di 400 mg/kg/die nei topi e di 600 mg/kg/die nei ratti, corrispondenti a dosi, rispettivamente di circa 39 e 168 volte l'esposizione attesa nell'uomo, il che suggerisce un potenziale carcinogenico della stavudina insignificante nella terapia clinica.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Aroma di ciliegia  
Metil-idrossibenzoato (E218)  
Propil-idrossibenzoato (E216)  
Silicio diossido  
Simeticone  
Carmellosa sodica  
Acido sorbico  
Emulsionanti stearati  
Saccarosio

### 6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo la ricostituzione, conservare la soluzione orale preparata in frigorifero (2°C-8°C) per 30 giorni.

### 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare la polvere secca a temperatura superiore ai 30 °C.

Conservare nella confezione originale.

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo a vite a prova di bambino, con indicatore di livello del liquido (200 ml di soluzione ricostituita) e misurino dosatore.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

### Istruzioni per la preparazione

Zerit deve essere ricostituito con acqua fino ad ottenere 200 ml di soluzione ricostituita (concentrazione di stavudina di 1 mg/ml).

Per ricostituire Zerit aggiungere 202 ml di acqua nel flacone originale (quando il paziente ricostituisce la soluzione dovrebbe essere istruito ad aggiungere acqua fino al segno sul bordo superiore del flacone, indicato dalle frecce). Rimettere il tappo.

Il flacone deve essere agitato bene fino a che la polvere sia completamente dissolta. La soluzione appare torbida da incolore a leggermente rosa.

La soluzione deve essere somministrata con il misurino dosatore accluso, o per dosi inferiori a 10 ml somministrare con una siringa. Il paziente dovrebbe essere istruito di agitare bene il flacone prima di ogni somministrazione.

### Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

## 8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/009/009

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 maggio 1996  
Data dell'ultimo rinnovo: 10 aprile 2011

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

**ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(S) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**Medicinale non più autorizzato**

## A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

Aesica Queenborough Limited, North Road, Queenborough, Kent, ME11 5EL, Regno Unito

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

## C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

### ▪ Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web europeo dei medicinali.

## D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

### ▪ Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).



**Medicinale non più autorizzato**

**ALLEGATO III**

**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

**Medicinale non più autorizzato**

**A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**

**TESTO CONFEZIONAMENTO SECONDARIO (BLISTER)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zerit 15 mg capsule rigide  
Stavudina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna capsula rigida contiene 15 mg di stavudina

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Lattosio

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

56 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale  
Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.  
Conservare nella confezione originale.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/009/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BUSTELLE**

Zerit 15 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

FE:

SN:

<NN:>

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O SU STRIP**

**TESTO BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zerit 15 mg capsule rigide  
Stavudina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO E SUL  
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO DELL'ASTUCCIO ESTERNO E DELL'ETICHETTA DEL FLACONE (FLACONE)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zerit 15 mg capsule rigide  
Stavudina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna capsula rigida contiene 15 mg di stavudina

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Lattosio

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale  
Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI  
DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA (E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Validità:

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.  
Conservare nella confezione originale.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO,**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/009/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BUSTELLE**

Astuccio: Zerit 15 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Astuccio: codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

Astuccio  
PC:  
SN:  
<NN:>

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**

**TESTO CONFEZIONAMENTO SECONDARIO (BLISTER)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zerit 20 mg capsule rigide  
Stavudina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna capsula rigida contiene 20 mg di stavudina

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Lattosio

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

56 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale  
Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.  
Conservare nella confezione originale.



**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/009/004

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BASTILLO**

Zerit 20 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
<NN:>

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O SU STRIP**

**TESTO BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zerit 20 mg capsule rigide  
Stavudina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO E SUL  
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO DELL'ASTUCCIO ESTERNO E DELL'ETICHETTA DEL FLACONE (FLACONE)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zerit 20 mg capsule rigide  
Stavudina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna capsula rigida contiene 20 mg di stavudina

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Lattosio

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale  
Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI  
DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA (E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Validità:

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.  
Conservare nella confezione originale.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO,**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/009/003

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Astuccio: Zerit 30 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Astuccio. Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

Astuccio  
PC:  
SN:  
<NN:>

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**

**TESTO CONFEZIONAMENTO SECONDARIO (BLISTER)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zerit 30 mg capsule rigide  
Stavudina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna capsula rigida contiene 30 mg di stavudina

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Lattosio

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

56 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale  
Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.  
Conservare nella confezione originale.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/009/006

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BASTILLE**

Zerit 30 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
<NN:>

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O SU STRIP**

**TESTO BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zerit 30 mg capsule rigide  
Stavudina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO E SUL  
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO DELL'ASTUCCIO ESTERNO E DELL'ETICHETTA DEL FLACONE (FLACONE)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zerit 30 mg capsule rigide  
Stavudina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna capsula rigida contiene 30 mg di stavudina

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Lattosio

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale  
Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI  
DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA (E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Validità:

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.  
Conservare nella confezione originale.



**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO,**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/009/005

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BUSTELLE**

Astuccio: Zerit 30 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Astuccio: codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

Astuccio  
PC:  
SN:  
<NN:>

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**

**TESTO CONFEZIONAMENTO SECONDARIO (BLISTER)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zerit 40 mg capsule rigide  
Stavudina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna capsula rigida contiene 40 mg di stavudina

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Lattosio

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

56 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale  
Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.  
Conservare nella confezione originale.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/009/008

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BASTILLO**

Zerit 40 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

PC:

SN:

<NN:>

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O SU STRIP**

**TESTO BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zerit 40 mg capsule rigide  
Stavudina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO E SUL  
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO DELL'ASTUCCIO ESTERNO E DELL'ETICHETTA DEL FLACONE (FLACONE)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zerit 40 mg capsule rigide  
Stavudina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna capsula rigida contiene 40 mg di stavudina

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Lattosio

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale  
Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI  
DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA (E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Validità:

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.  
Conservare nella confezione originale.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO,**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/009/007

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Astuccio: Zerit 40 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Astuccio. Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

Astuccio  
PC:  
SN:  
<NN:>

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO E SUL  
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E DELL'ETICHETTA DEL FLACONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zerit 200 mg polvere per soluzione orale  
Stavudina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni flacone contiene stavudina 200 mg  
La soluzione ricostituita contiene 1 mg/ml di stavudina

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Saccarosio e conservanti (E218 e E216)

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per soluzione orale, 200 mg

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale  
Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI  
DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**

Agitare bene prima dell'uso.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.  
Stabile per 30 giorni dopo la ricostituzione quando conservato in frigorifero.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'eccessiva umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO,**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/009/009

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Astuccio: Zerit 300 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Astuccio. Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

Astuccio  
PC:  
SN:  
<NN:>



B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

**Medicinale non più autorizzato**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Zerit 15 mg capsule rigide Stavudina

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perchè contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perchè potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Zerit e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Zerit
3. Come prendere Zerit
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zerit
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Che cos'è Zerit e a cosa serve

Zerit appartiene ad un particolare gruppo di farmaci antivirali, anche conosciuti come antiretrovirali, chiamati analoghi nucleosidici inibitori della trascrittasi inversa (NRTI).

Questi medicinali sono usati per il trattamento dell'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV).

Questo medicinale, in combinazione con altri antiretrovirali, riduce la carica virale dell'HIV e la mantiene ad un livello basso. Aumenta anche la conta delle cellule CD4. Queste cellule CD4 hanno un ruolo importante nel mantenere un sistema immunitario sano per combattere le infezioni. La risposta al trattamento con Zerit varia da paziente a paziente. Perciò il suo dottore valuterà l'efficacia del suo trattamento.

Zerit può migliorare la sua condizione ma non è una cura per l'infezione da HIV. Lei può ancora trasmettere l'HIV mentre assume questo medicinale, sebbene il rischio sia ridotto dall'effetto della terapia antiretrovirale. Discuta con il medico delle precauzioni necessarie per evitare di trasmettere l'infezione ad altre persone. Durante il trattamento, potrebbero insorgere altre infezioni correlate a debolezza immunologica (infezioni opportunistiche). Queste infezioni richiederanno terapie specifiche e talvolta preventive.

#### Cosa deve sapere prima di prendere Zerit

##### Non prenda Zerit

- Se è allergico alla stavudina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Contatti il suo medico o il farmacista per un consiglio.
- Se sta assumendo didanosina, usata per il trattamento dell'infezione da HIV.

#### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Zerit.

Prima del trattamento con Zerit, lei deve informare il suo medico:

- se soffre di disturbi renali o epatici (come un'epatite)

- se ha avuto neuropatia periferica (persistente insensibilità, formicolio, o dolore ai piedi e/o alle mani)
- se ha sofferto di pancreatite (infiammazione del pancreas).

Zerit può talvolta causare una condizione fatale chiamata acidosi lattica, assieme ad un ingrossamento del fegato. Questa condizione non si manifesta prima di alcuni mesi dall'inizio della terapia. Questo effetto indesiderato, raro ma molto serio, si manifesta più spesso nelle donne, particolarmente se molto in sovrappeso. Inoltre, sono stati riportati rari casi di insufficienza epatica/renale o epatite fatale.

Il rischio di effetti indesiderati gravi e potenzialmente fatali a carico del fegato è aumentato nei pazienti con epatite cronica B o C trattati con agenti antiretrovirali e possono avere bisogno di test ematici per il controllo della funzionalità epatica.

Contatti il suo medico nel caso si presenti uno dei seguenti sintomi:

- persistente insensibilità, formicolio o dolore ai piedi e/o alle mani (questo può indicare l'inizio di neuropatia periferica, un effetto indesiderato a carico dei nervi), debolezza muscolare
- dolore addominale, nausea o vomito
- respirazione affannosa, sonnolenza (che possono indicare pancreatite o disturbi epatici come epatiti o acidosi lattica).

In alcuni pazienti con infezione avanzata da HIV (AIDS) e con una storia di infezione opportunistica, subito dopo aver iniziato il trattamento anti-HIV, possono insorgere segni e sintomi infiammatori di precedenti infezioni. Si ritiene che tali sintomi siano dovuti ad un miglioramento della risposta immunitaria organica, che permette all'organismo di combattere le infezioni che possono essere state presenti senza chiari sintomi. Se Lei nota qualsiasi sintomo di infezione, è pregato di informarne il Suo medico immediatamente. In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche disturbi autoimmuni (una condizione che accade quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo) dopo che ha iniziato l'assunzione dei medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione od altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.

Durante la terapia con Zerit si verifica spesso una graduale perdita del grasso sottocutaneo (grasso che si trova sotto la pelle), che è più evidente sul viso e su gambe e braccia. Contatti il suo medico se nota queste modificazioni.

#### *Problemi dell'osso*

Alcuni pazienti che assumono Zerit possono sviluppare una malattia dell'osso chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata da un mancato afflusso di sangue all'osso). La durata della terapia antiretrovirale di combinazione, l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, una grave immunosoppressione, un più elevato indice di massa corporea, tra gli altri, possono essere alcuni dei numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia. Segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni, fastidio e dolore (specialmente alle anche, alle ginocchia e alle spalle) e difficoltà nel movimento. Si rivolga al medico, se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi.

#### **Altri medicinali e Zerit**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non prenda Zerit se sta assumendo didanosina, usata per il trattamento dell'infezione da HIV.

Informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali, in quanto si potrebbero verificare interazioni indesiderate:

- zidovudina, usata per il trattamento dell'infezione da HIV
- doxorubicina, usata per il trattamento del cancro
- ribavirina, usata per il trattamento dell'infezione da epatite C.

#### **Zerit con cibi e bevande**

Per un effetto massimo, Zerit deve essere assunto a stomaco vuoto, e preferibilmente almeno un'ora prima del pasto. Se ciò non fosse possibile, le capsule possono anche essere assunte con un pasto leggero.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

#### *Gravidanza*

Devi contattare il tuo medico per discutere dei potenziali effetti indesiderati e dei benefici e rischi della terapia antiretrovirale prescrittata, per lei e per il suo bambino. In donne in gravidanza, in trattamento con Zerit in combinazione con altri farmaci antiretrovirali, è stata riportata acidosi lattica (talvolta fatale).

Se lei ha assunto Zerit durante la gravidanza, il suo medico può richiederle delle periodiche analisi del sangue e altri esami diagnostici per controllare lo sviluppo del suo bambino.

Nei bambini le cui madri hanno assunto inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NIT) durante la gravidanza, il beneficio della protezione contro l'infezione da HIV ha superato il rischio di effetti collaterali.

#### *Allattamento*

Dica al tuo medico se stai allattando. Si raccomanda che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso onde evitare la trasmissione del virus al bambino.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Zerit può causare capogiri e sonnolenza.

Se ne soffre, non guidi e non usi strumenti o macchinari.

### **Zerit contiene lattosio**

Queste capsule contengono lattosio. Se il medico le ha detto che lei ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

## **3. Come prendere Zerit**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico.

Il suo dottore ha definito la sua dose giornaliera basandosi sul suo peso e le sue caratteristiche personali. Segua strettamente queste indicazioni poiché le forniranno la migliore possibilità di ritardare lo sviluppo di una resistenza al farmaco. Non cambi la dose di sua iniziativa. Continui a prendere questo medicinale fino a quando il suo medico non le dica altrimenti.

Per adulti il cui peso è di 30 kg o superiore, la dose iniziale usuale è di 30 o 40 mg due volte al giorno (dosi intervallate di circa dodici ore).

Per ottenere un assorbimento ottimale, le capsule devono essere assunte con un bicchiere di acqua, preferibilmente almeno un'ora prima dei pasti a stomaco vuoto. Se ciò non fosse possibile, Zerit potrà anche essere assunto con un pasto leggero.

Se avete problemi ad ingerire le capsule deve chiedere al suo medico circa la possibilità di usare la forma in soluzione orale di questo medicinale oppure può cautamente aprire la capsula e mischiarne il contenuto con un po' di cibo.

### **Uso nei bambini**

Per bambini il cui peso è di 30 kg o superiore, la dose iniziale usuale è di 30 o 40 mg due volte al giorno (dosi intervallate di circa dodici ore).

I bambini oltre i tre mesi di età, il cui peso è inferiore ai 30 kg, devono ricevere 1 mg/kg due volte al giorno.

### **Se prende più Zerit di quanto deve**

Se lei ha assunto troppe capsule o se qualcuno dovesse accidentalmente farlo, non c'è alcun rischio immediato. Tuttavia contatti il suo medico o il più vicino ospedale per un consiglio.

### **Se dimentica di prendere Zerit**

Se lei accidentalmente salta una dose, prenda semplicemente la successiva dose normale al momento stabilito.

### **Se interrompe il trattamento con Zerit**

La decisione di interrompere il trattamento con Zerit deve essere discussa con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Nel trattare l'infezione da HIV, non è sempre possibile fare differenza tra effetti indesiderati dovuti a Zerit, o a qualsiasi altro medicinale che lei assume nello stesso periodo, o a complicazioni dell'infezione. Per questa ragione è importante che lei informi il suo medico di ogni cambiamento nel suo stato di salute.

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

Il trattamento con stavudina (Zerit) spesso provoca una perdita di grasso nelle gambe, nelle braccia e nel viso (lipoatrofia). È stato osservato che questa perdita di grasso corporeo può non essere completamente reversibile dopo l'interruzione della terapia con stavudina. Il medico deve monitorare i segni della lipoatrofia. Informi il medico se nota qualsiasi perdita di grasso alle gambe, alle braccia ed al viso. Quando questi segni compaiono bisogna interrompere il trattamento con Zerit e cambiare il trattamento per l'HIV.

Pazienti trattati con Zerit hanno riportato i seguenti effetti indesiderati:

Comune (possono interessare fino ad 1 persona su 10)

- iperlattatemia asintomatica (aumento dell'acido nel suo sangue)
- lipoatrofia
- depressione
- sintomi neurologici periferici incluse neuropatia periferica, parestesia e neurite periferica (intorpidimento, debolezza, formicolio o dolore alle braccia e alle gambe)
- vertigine, disturbi dell'attività onirica, cefalea
- insonnia (difficoltà a dormire), sonnolenza (sopore), disturbi del pensiero
- diarrea, dolore addominale (dolore di stomaco con sensazione di imbarazzo)
- nausea, dispepsia (indigestione)
- rash, prurito (pizzicore)
- affaticabilità (estrema stanchezza)

Non comune (possono interessare fino ad 1 persona su 100)

- acidosi lattica (aumento di acido nel suo sangue) in alcuni casi debolezza nei movimenti (debolezza nelle braccia, nelle gambe o alle mani)
- ginecomastia (ingrossamento mammario negli uomini)
- anoressia (perdita dell'appetito), ansia, labilità emotiva
- 
- pancreatite (infiammazione del pancreas), vomito
- epatite (infiammazione del fegato), ittero (ingiallimento della pelle o degli occhi)
- orticaria (rash pruriginoso), artralgia (dolore alle articolazioni)
- mialgia (muscoli doloranti), astenia (stanchezza o debolezza insolite)

Raro (possono interessare fino ad 1 persona su 1.000)

- anemia
- iperglicemia (livelli elevati di zucchero nel sangue)
- steatosi epatica (grasso nel fegato)

Molto raro (possono interessare fino ad 1 persona su 10.000)

- trombocitopenia, neutropenia (disordini del sangue)
- diabete mellito
- debolezza motoria (più spesso riportata nell'ambito di iperlattatemia sintomatica o di sindrome da acidosi lattica)
- insufficienza epatica

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

#### **5. Come conservare Zerit**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone, sull'etichetta del flacone e/o sul blister dopo scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C (blister in acrilato).

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C (flaconi in HDPE).

Conservare nella confezione originale.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

#### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

##### **Cosa contiene Zerit**

- Il principio attivo è trovudina (15 mg).
- Gli eccipienti della polvere contenuta nella capsula rigida sono: lattosio (120 mg), magnesio stearato, cellulosa microcristallina e sodio amido glicolato.
- Gli eccipienti dell'involucro della capsula sono gelatina, ossido di ferro colorante (E172), biossido di silicio, sodio laurilsolfato e biossido di titanio colorante (E171).
- Gli involucri della capsula sono marcati con inchiostro edibile nero contenente shellac, glicole propilenico, acqua purificata, idrossido di potassio e ossido di ferro (E172).

##### **Descrizione dell'aspetto di Zerit e contenuto della confezione**

Le capsule rigide di Zerit 15 mg sono rosso e giallo e marchiate con "BMS 1964" su un lato e "15" sull'altro.

Le capsule rigide di Zerit 15 mg sono disponibili in blister da 56 capsule rigide o in flaconi da 60 capsule rigide. Per proteggere le capsule dall'eccessiva umidità, il flacone include un contenitore di essiccante.

##### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough  
Kent, ME11 5EL  
Regno Unito

Per ulteriori informazioni sul prodotto, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**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 52 369 140

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: + 49 89 121 42 50

**Nederland**

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

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tel: +372 644 1030

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 231

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

Questo foglio è stato aggiornato l'ultima volta il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicinale non più autorizzato



## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Zerit 20 mg capsule rigide Stavudina

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perchè contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perchè potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Zerit e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Zerit
3. Come prendere Zerit
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zerit
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Che cos'è Zerit e a cosa serve

Zerit appartiene ad un particolare gruppo di farmaci antivirali, anche conosciuti come antiretrovirali, chiamati analoghi nucleosidici inibitori della trascrittasi inversa (NRTI).

Questi medicinali sono usati per il trattamento dell'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV).

Questo medicinale, in combinazione con altri antiretrovirali, riduce la carica virale dell'HIV e la mantiene ad un livello basso. Aumenta anche la conta delle cellule CD4. Queste cellule CD4 hanno un ruolo importante nel mantenere il sistema immunitario sano per combattere le infezioni. La risposta al trattamento con Zerit varia da paziente a paziente. Perciò il suo dottore valuterà l'efficacia del suo trattamento.

Zerit può migliorare la sua condizione ma non è una cura per l'infezione da HIV. Lei può ancora trasmettere l'HIV mentre sta prendendo questo medicinale, sebbene il rischio sia ridotto dall'effetto della terapia antiretrovirale. Discuta con il medico delle precauzioni necessarie per evitare di trasmettere l'infezione ad altre persone. Durante il trattamento, potrebbero insorgere altre infezioni correlate alla debolezza immunologica (infezioni opportunistiche). Queste infezioni richiederanno terapie specifiche e talvolta preventive.

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere Zerit

##### Non prenda Zerit

- Se è allergico alla stavudina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Contatti il suo medico o il farmacista per un consiglio.
- Se sta assumendo didanosina, usata per il trattamento dell'infezione da HIV.

##### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Zerit.

Prima del trattamento con Zerit, lei deve informare il suo medico:

- se soffre di disturbi renali o epatici (come un'epatite)

- se ha avuto neuropatia periferica (persistente insensibilità, formicolio, o dolore ai piedi e/o alle mani)
- se ha sofferto di pancreatite (infiammazione del pancreas).

Zerit può talvolta causare una condizione fatale chiamata acidosi lattica, assieme ad un ingrossamento del fegato. Questa condizione non si manifesta prima di alcuni mesi dall'inizio della terapia. Questo effetto indesiderato, raro ma molto serio, si manifesta più spesso nelle donne, particolarmente se molto in sovrappeso. Inoltre, sono stati riportati rari casi di insufficienza epatica/renale o epatite fatale.

Il rischio di effetti indesiderati gravi e potenzialmente fatali a carico del fegato è aumentato nei pazienti con epatite cronica B o C trattati con agenti antiretrovirali e possono avere bisogno di test ematici per il controllo della funzionalità epatica.

Contatti il suo medico nel caso si presenti uno dei seguenti sintomi:

- persistente insensibilità, formicolio o dolore ai piedi e/o alle mani (questo può indicare l'inizio di neuropatia periferica, un effetto indesiderato a carico dei nervi), debolezza muscolare
- dolore addominale, nausea o vomito
- respirazione affannosa, sonnolenza (che possono indicare pancreatite o disturbi epatici come epatiti o acidosi lattica).

In alcuni pazienti con infezione avanzata da HIV (AIDS) e con una storia di infezione opportunistica, subito dopo aver iniziato il trattamento anti-HIV, possono insorgere segni e sintomi infiammatori di precedenti infezioni. Si ritiene che tali sintomi siano dovuti ad un miglioramento della risposta immunitaria organica, che permette all'organismo di combattere le infezioni che possono essere state presenti senza chiari sintomi. Se Lei nota qualsiasi sintomo di infezione, è pregato di informarne il Suo medico immediatamente. In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche disturbi autoimmuni (una condizione che accade quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo) dopo che ha iniziato l'assunzione dei medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione od altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.

Durante la terapia con Zerit si verifica spesso una graduale perdita del grasso sottocutaneo (grasso che si trova sotto la pelle), che è più evidente sul viso e su gambe e braccia. Contatti il suo medico se nota queste modificazioni.

#### *Problemi dell'osso*

Alcuni pazienti che assumono Zerit possono sviluppare una malattia dell'osso chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata da un mancato afflusso di sangue all'osso). La durata della terapia antiretrovirale di combinazione, l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, una grave immunosoppressione, un più elevato indice di massa corporea, tra gli altri, possono essere alcuni dei numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia. Segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni, fastidio e dolore (specialmente alle anche, alle ginocchia e alle spalle) e difficoltà nel movimento. Si rivolga al medico, se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi.

#### **Altri medicinali e Zerit**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non prenda Zerit se sta assumendo didanosina, usata per il trattamento dell'infezione da HIV

Informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali, in quanto si potrebbero verificare interazioni indesiderate:

- zidovudina, usata per il trattamento dell'infezione da HIV
  - doxorubicina, usata per il trattamento del cancro
- ribavirina, usata per il trattamento dell'infezione da epatite C.

#### **Zerit con cibi e bevande**

Per un effetto massimo, Zerit deve essere assunto a stomaco vuoto, e preferibilmente almeno un'ora prima del pasto. Se ciò non fosse possibile, le capsule possono anche essere assunte con un pasto leggero.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

#### *Gravidanza*

Devi contattare il tuo medico per discutere dei potenziali effetti indesiderati e dei benefici e rischi della terapia antiretrovirale prescrittata, per lei e per il suo bambino. In donne in gravidanza, in trattamento con Zerit in combinazione con altri farmaci antiretrovirali, è stata riportata acidosi lattica (talvolta fatale).

Se lei ha assunto Zerit durante la gravidanza, il suo medico può richiederle delle periodiche analisi del sangue e altri esami diagnostici per controllare lo sviluppo del suo bambino. Nei bambini le cui madri hanno assunto inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) durante la gravidanza, il beneficio della protezione contro l'infezione da HIV ha superato il rischio di effetti collaterali.

#### *Allattamento*

Dica al tuo medico se stai allattando. Si raccomanda che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso onde evitare la trasmissione del virus al bambino.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Zerit può causare capogiri e sonnolenza.

Se ne soffre, non guidi e non usi strumenti o macchinari.

### **Zerit contiene lattosio**

Queste capsule contengono lattosio. Se il medico le ha detto che lei ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

## **3. Come prendere Zerit**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico.

Il suo dottore ha definito la sua dose giornaliera basandosi sul suo peso e le sue caratteristiche personali. Segua strettamente queste indicazioni poiché le forniranno la migliore possibilità di ritardare lo sviluppo di una resistenza al farmaco. Non cambi la dose di sua iniziativa. Continui a prendere questo medicinale fino a quando il suo medico non le dica altrimenti.

Per adulti il cui peso è di 30 kg o superiore, la dose iniziale usuale è di 30 o 40 mg due volte al giorno (dosi intervallate di circa dodici ore).

Per ottenere un assorbimento ottimale, le capsule devono essere assunte con un bicchiere di acqua, preferibilmente almeno un'ora prima dei pasti a stomaco vuoto. Se ciò non fosse possibile, Zerit potrà anche essere assunto con un pasto leggero.

Se avete problemi ad ingerire le capsule deve chiedere al suo medico circa la possibilità di usare la forma in soluzione orale di questo medicinale oppure può cautamente aprire la capsula e mischiarne il contenuto con un po' di cibo.

### **Uso nei bambini**

Per bambini il cui peso è di 30 kg o superiore, la dose iniziale usuale è di 30 o 40 mg due volte al giorno (dosi intervallate di circa dodici ore).

I bambini oltre i tre mesi di età, il cui peso è inferiore ai 30 kg, devono ricevere 1 mg/kg due volte al giorno.

### **Se prende più Zerit di quanto deve**

Se lei ha assunto troppe capsule o se qualcuno dovesse accidentalmente farlo, non c'è alcun rischio immediato. Tuttavia contatti il suo medico o il più vicino ospedale per un consiglio.

### **Se dimentica di prendere Zerit**

Se lei accidentalmente salta una dose, prenda semplicemente la successiva dose normale al momento stabilito.

### **Se interrompe il trattamento con Zerit**

La decisione di interrompere il trattamento con Zerit deve essere discussa con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Nel trattare l'infezione da HIV, non è sempre possibile fare differenza tra effetti indesiderati dovuti a Zerit, o a qualsiasi altro medicinale che lei assume nello stesso periodo, o a complicazioni dell'infezione. Per questa ragione è importante che lei informi il suo medico di ogni cambiamento nel suo stato di salute.

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

Il trattamento con stavudina (Zerit) spesso provoca una perdita di grasso nelle gambe, nelle braccia e nel viso (lipoatrofia). È stato osservato che questa perdita di grasso corporeo può non essere completamente reversibile dopo l'interruzione della terapia con stavudina. Il medico deve monitorare i segni della lipoatrofia. Informi il medico se nota qualsiasi perdita di grasso alle gambe, alle braccia ed al viso. Quando questi segni compaiono bisogna interrompere il trattamento con Zerit e cambiare il trattamento per l'HIV.

Pazienti trattati con Zerit hanno riportato i seguenti effetti indesiderati:

Comune (possono interessare fino ad 1 persona su 10)

- iperlattatemia asintomatica (aumento dell'acido nel suo sangue)
- lipoatrofia depressione
- sintomi neurologici periferici incluse neuropatia periferica, parestesia e neurite periferica (intorpidimento, debolezza, formicolio o dolore alle braccia e alle gambe)
- vertigine, disturbi dell'attività onirica, cefalea
- insonnia (difficoltà a dormire), sonnolenza (sopore), disturbi del pensiero
- diarrea, dolore addominale (dolore di stomaco con sensazione di imbarazzo)
- nausea, dispepsia (indigestione)
- rash, prurito (pizzicore)
- affaticabilità (estrema stanchezza)

Non comune (possono interessare fino ad 1 persona su 100)

- acidosi lattica (aumento di acido nel suo sangue) in alcuni casi debolezza nei movimenti (debolezza nelle braccia, nelle gambe o alle mani)
- ginecomastia (ingrossamento mammario negli uomini)
- anoressia (perdita dell'appetito), ansia, labilità emotiva
- pancreatite (infiammazione del pancreas), vomito
- epatite (infiammazione del fegato), ittero (ingiallimento della pelle o degli occhi)
- orticaria (rash pruriginoso), artralgia (dolore alle articolazioni)
- mialgia (muscoli doloranti), astenia (stanchezza o debolezza insolite)

Raro (possono interessare fino ad 1 persona su 1.000)

- anemia
- iperglicemia (livelli elevati di zucchero nel sangue)
- steatosi epatica (grasso nel fegato)

Molto raro (possono interessare fino ad 1 persona su 10.000)

- trombocitopenia, neutropenia (disordini del sangue)
- diabete mellito
- debolezza motoria (più spesso riportata nell'ambito di iperlattatemia sintomatica o di sindrome da acidosi lattica)
- insufficienza epatica

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

#### **5. Come conservare Zerit**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone, sull'etichetta del flacone e/o sul blister dopo scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C (blister in aclar/alu).

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C (flaconi in HDPE).

Conservare nella confezione originale.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

#### **6. Contenuo della confezione e altre informazioni**

##### **Cosa contiene Zerit**

- Il principio attivo è stavudina (20 mg).
- Gli eccipienti della polvere contenuta nella capsula rigida sono: lattosio (180 mg), magnesio stearato, cellulosa microcristallina e sodio amido glicolato.
- Gli eccipienti dell'involucro della capsula sono gelatina, ossido di ferro colorante (E172), biossido di silicio, sodio laurilsolfato e biossido di titanio colorante (E171).
- Gli involucri della capsula sono marcati con inchiostro edibile nero contenente shellac, glicole propilenico, acqua purificata, idrossido di potassio e ossido di ferro (E172).

##### **Descrizione dell'aspetto di Zerit e contenuto della confezione**

Le capsule rigide di Zerit 20 mg sono marrone e marchiate con "BMS 1965" su un lato e "20" sull'altro.

Le capsule rigide di Zerit 20 mg sono disponibili in blister da 56 capsule rigide o in flaconi da 50 capsule rigide. Per proteggere le capsule dall'eccessiva umidità, il flacone include un contenitore di essiccante.

##### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Irlanda

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

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough  
Kent, ME11 5EL  
Regno Unito

Per ulteriori informazioni sul prodotto, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**Belgique/België/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 359 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 6074800

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +371 67708347 Tel: + 44 (0800) 731 1926

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Questo foglio è stato aggiornato l'ultima volta il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicinale non più autorizzato

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Zerit 30 mg capsule rigide Stavudina

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perchè contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perchè potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Zerit e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Zerit
3. Come prendere Zerit
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zerit
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Che cos'è Zerit e a cosa serve

Zerit appartiene ad un particolare gruppo di farmaci antivirali, anche conosciuti come antiretrovirali, chiamati analoghi nucleosidici inibitori della trascrittasi inversa (NRTI).

Questi medicinali sono usati per il trattamento dell'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV).

Questo medicinale, in combinazione con altri antiretrovirali, riduce la carica virale dell'HIV e la mantiene ad un livello basso. Aumenta anche la conta delle cellule CD4. Queste cellule CD4 hanno un ruolo importante nel mantenere il sistema immunitario sano per combattere le infezioni. La risposta al trattamento con Zerit varia da paziente a paziente. Perciò il suo dottore valuterà l'efficacia del suo trattamento.

Zerit può migliorare la sua condizione ma non è una cura per l'infezione da HIV. Lei può ancora trasmettere l'HIV mentre sta prendendo questo medicinale, sebbene il rischio sia ridotto dall'effetto della terapia antiretrovirale. Discuta con il medico delle precauzioni necessarie per evitare di trasmettere l'infezione ad altre persone. Durante il trattamento, potrebbero insorgere altre infezioni correlate alla debolezza immunologica (infezioni opportunistiche). Queste infezioni richiederanno terapie specifiche e talvolta preventive.

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere Zerit

##### Non prenda Zerit

- Se è allergico alla stavudina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).. Contatti il suo medico o il farmacista per un consiglio.
- Se sta assumendo didanosina, usata per il trattamento dell'infezione da HIV.

##### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Zerit.

Prima del trattamento con Zerit, lei deve informare il suo medico:

- se soffre di disturbi renali o epatici (come un'epatite)



- se ha avuto neuropatia periferica (persistente insensibilità, formicolio, o dolore ai piedi e/o alle mani)
  - se ha sofferto di pancreatite (infiammazione del pancreas). Zerit può talvolta causare una condizione fatale chiamata acidosi lattica, assieme ad un ingrossamento del fegato. Questa condizione non si manifesta prima di alcuni mesi dall'inizio della terapia. Questo effetto indesiderato, raro ma molto serio, si manifesta più spesso nelle donne, particolarmente se molto in sovrappeso. Inoltre, sono stati riportati rari casi di insufficienza epatica/renale o epatite fatale.
- Il rischio di effetti indesiderati gravi e potenzialmente fatali a carico del fegato è aumentato nei pazienti con epatite cronica B o C trattati con agenti antiretrovirali e possono avere bisogno di test ematici per il controllo della funzionalità epatica.

Contatti il suo medico nel caso si presenti uno dei seguenti sintomi:

- persistente insensibilità, formicolio o dolore ai piedi e/o alle mani (questo può indicare l'inizio di neuropatia periferica, un effetto indesiderato a carico dei nervi), debolezza muscolare
- dolore addominale, nausea o vomito
- respirazione affannosa, sonnolenza (che possono indicare pancreatite o disturbi epatici come epatiti o acidosi lattica).

In alcuni pazienti con infezione avanzata da HIV (AIDS) e con una storia di infezione opportunistica, subito dopo aver iniziato il trattamento anti-HIV, possono insorgere segni e sintomi infiammatori di precedenti infezioni. Si ritiene che tali sintomi siano dovuti ad un miglioramento della risposta immunitaria organica, che permette all'organismo di combattere le infezioni che possono essere state presenti senza chiari sintomi. Se Lei nota qualsiasi sintomo di infezione, è pregato di informarne il Suo medico immediatamente. In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche disturbi autoimmuni (una condizione che accade quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo) dopo che ha iniziato l'assunzione dei medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione od altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.

Durante la terapia con Zerit si verifica spesso una graduale perdita del grasso sottocutaneo (grasso che si trova sotto la pelle), che è più evidente sul viso e su gambe e braccia. Contatti il suo medico se nota queste modificazioni.

#### *Problemi dell'osso*

Alcuni pazienti che assumono Zerit possono sviluppare una malattia dell'osso chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata da un mancato afflusso di sangue all'osso). La durata della terapia antiretrovirale di combinazione, l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, una grave immunosoppressione, un più elevato indice di massa corporea, tra gli altri, possono essere alcuni dei numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia. Segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni, fastidio e dolore (specialmente alle anche, alle ginocchia e alle spalle) e difficoltà nel movimento. Si rivolga al medico, se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi.

#### **Altri medicinali e Zerit**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non prenda Zerit se sta assumendo didanosina, usata per il trattamento dell'infezione da HIV.

Informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali, in quanto si potrebbero verificare interazioni indesiderate:

- zidovudina, usata per il trattamento dell'infezione da HIV
- doxorubicina, usata per il trattamento del cancro
- ribavirina, usata per il trattamento dell'infezione da epatite C.

#### **Zerit con cibi e bevande**

Per un effetto massimo, Zerit deve essere assunto a stomaco vuoto, e preferibilmente almeno un'ora prima del pasto. Se ciò non fosse possibile, le capsule possono anche essere assunte con un pasto leggero.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

#### *Gravidanza*

Deve contattare il suo medico per discutere dei potenziali effetti indesiderati e dei benefici e rischi della terapia antiretrovirale prescritta, per lei e per il suo bambino. In donne in gravidanza, in trattamento con Zerit in combinazione con altri farmaci antiretrovirali, è stata riportata acidosi lattica (talvolta fatale).

Se lei ha assunto Zerit durante la gravidanza, il suo medico può richiederle delle periodiche analisi del sangue e altri esami diagnostici per controllare lo sviluppo del suo bambino. Nei bambini le cui madri hanno assunto inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) durante la gravidanza, il beneficio della protezione contro l'infezione da HIV ha superato il rischio di effetti collaterali.

#### *Allattamento*

Dica al suo medico se sta allattando. Si raccomanda che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso onde evitare la trasmissione del virus al bambino.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Zerit può causare capogiri e sonnolenza.

Se ne soffre, non guidi e non usi strumenti o macchinari.

### **Zerit contiene lattosio**

Queste capsule contengono lattosio. Se il medico le ha detto che lei ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

## **3. Come prendere Zerit**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico.

Il suo dottore ha definito la sua dose giornaliera basandosi sul suo peso e le sue caratteristiche personali. Segua strettamente queste indicazioni poichè le forniranno la migliore possibilità di ritardare lo sviluppo di una resistenza al farmaco. Non cambi la dose di sua iniziativa. Continui a prendere questo medicinale fino a che il suo medico non le dica altrimenti.

Per adulti il cui peso è di 30 kg o superiore, la dose iniziale usuale è di 30 o 40 mg due volte al giorno (dosi intervallate di circa dodici ore).

Per ottenere un assorbimento ottimale, le capsule devono essere assunte con un bicchiere di acqua, preferibilmente almeno un'ora prima dei pasti a stomaco vuoto. Se ciò non fosse possibile, Zerit potrà anche essere assunto con un pasto leggero.

Se avesse problemi ad ingerire le capsule deve chiedere al suo medico circa la possibilità di usare la forma in soluzione orale di questo medicinale oppure può cautamente aprire la capsula e mischiarne il contenuto con un po' di cibo.

### **Uso nei bambini**

Per bambini il cui peso è di 30 kg o superiore, la dose iniziale usuale è di 30 o 40 mg due volte al giorno (dosi intervallate di circa dodici ore).

I bambini oltre i tre mesi di età, il cui peso è inferiore ai 30 kg, devono ricevere 1 mg/kg due volte al giorno.

### **Se prende più Zerit di quanto deve**

Se lei ha assunto troppe capsule o se qualcuno dovesse accidentalmente farlo, non c'è alcun rischio immediato. Tuttavia contatti il suo medico o il più vicino ospedale per un consiglio.

### **Se dimentica di prendere Zerit**

Se lei accidentalmente salta una dose, prenda semplicemente la successiva dose normale al momento stabilito.

### **Se interrompe il trattamento con Zerit**

La decisione di interrompere il trattamento con Zerit deve essere discussa con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Nel trattare l'infezione da HIV, non è sempre possibile fare differenza tra effetti indesiderati dovuti a Zerit, o a qualsiasi altro medicinale che lei assume nello stesso periodo, o a complicazioni dell'infezione. Per questa ragione è importante che lei informi il suo medico di ogni cambiamento nel suo stato di salute.

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

Il trattamento con stavudina (Zerit) spesso provoca perdita di grasso nelle gambe, nelle braccia e nel viso (lipoatrofia). È stato osservato che questa perdita di grasso corporeo può non essere completamente reversibile dopo l'interruzione della terapia con stavudina. Il medico deve monitorare i segni della lipoatrofia. Informi il medico se noti qualsiasi perdita di grasso alle gambe, alle braccia ed al viso. Quando questi segni compaiono bisogna interrompere il trattamento con Zerit e cambiare il trattamento per l'HIV.

Pazienti trattati con Zerit hanno riportato i seguenti effetti indesiderati:

Comune (possono interessare fino ad 1 persona su 10)

- iperlattatemia asintomatica (aumento dell'acido nel suo sangue)
- lipoatrofia depressione
- sintomi neurologici periferici incluse neuropatia periferica, parestesia e neurite periferica (intorpidimento, debolezza, formicolio o dolore alle braccia e alle gambe)
- vertigine, disturbi dell'attività onirica, cefalea
- insonnia (difficoltà a dormire), sonnolenza (sopore), disturbi del pensiero
- diarrea, dolore addominale (dolore di stomaco con sensazione di imbarazzo)
- nausea, dispepsia (indigestione)
- rash, prurito (pizzicore)
- affaticabilità (estrema stanchezza)

Non comune (possono interessare fino ad 1 persona su 100)

- acidosi lattica (aumento di acido nel suo sangue) in alcuni casi debolezza nei movimenti (debolezza nelle braccia, nelle gambe o alle mani)
- ginecomastia (ingrossamento mammario negli uomini)
- anoressia (perdita dell'appetito), ansia, labilità emotiva
- pancreatite (infiammazione del pancreas), vomito
- epatite (infiammazione del fegato), ittero (ingiallimento della pelle o degli occhi)
- orticaria (rash pruriginoso), artralgia (dolore alle articolazioni)

- mialgia (muscoli doloranti), astenia (stanchezza o debolezza insolite)

Raro (possono interessare fino ad 1 persona su 1.000)

- anemia
- iperglicemia (livelli elevati di zucchero nel sangue)
- steatosi epatica (grasso nel fegato)

Molto raro (possono interessare fino ad 1 persona su 10.000)

- trombocitopenia, neutropenia (disordini del sangue)
- diabete mellito
- debolezza motoria (più spesso riportata nell'ambito di iperlattatemia sintomatica o di sindrome da acidosi lattica)
- insufficienza epatica

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

#### **5. Come conservare Zerit**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone, sull'etichetta del flacone e/o sul blister dopo scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C (blister in acrilato).

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C (flaconi in HDPE).

Conservare nella confezione originale.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

#### **6. CONTENUTO DELLA CONFEZIONE E ALTRE INFORMAZIONI**

##### **Cosa contiene Zerit**

- Il principio attivo è stavudina (30 mg).
- Gli eccipienti del polvere contenuta nella capsula rigida sono: lattosio (180 mg), magnesio stearato, cellulosa microcristallina e sodio amido glicolato.
- Gli eccipienti dell'involucro della capsula sono gelatina, ossido di ferro colorante (E172), biossido di silicio, sodio laurilsolfato e biossido di titanio colorante (E171).
- Gli involucri della capsula sono marcati con inchiostro edibile nero contenente shellac, glicole propilico, acqua purificata, idrossido di potassio e ossido di ferro (E172).

##### **Descrizione dell'aspetto di Zerit e contenuto della confezione**

Le capsule rigide di Zerit 30 mg sono arancione chiaro e scuro e marchiate con "BMS 1966" su un lato e "30" sull'altro.

Le capsule rigide di Zerit 30 mg sono disponibili in blister da 56 capsule rigide o in flaconi da 60 capsule rigide. Per proteggere le capsule dall'eccessiva umidità, il flacone include un contenitore di essiccante.

##### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15  
D15 T867  
Irlanda

Produttore

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

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough  
Kent, ME11 5EL  
Regno Unito

Per ulteriori informazioni sul prodotto, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**Belgique/België/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +371 67708347 Tel: + 44 (0800) 3 1736

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 3 1736

Questo foglio è stato aggiornato l'ultima volta il {MM/AA/YY}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicinale non più autorizzato

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Zerit 40 mg capsule rigide Stavudina

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perchè contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perchè potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Zerit e a cosa serve.
2. Cosa deve sapere prima di prendere Zerit
3. Come prendere Zerit
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zerit
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Che cos'è Zerit e a cosa serve

Zerit appartiene ad un particolare gruppo di farmaci antivirali, anche conosciuti come antiretrovirali, chiamati analoghi nucleosidici inibitori della trascrittasi inversa (NRTI).

Questi medicinali sono usati per il trattamento dell'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV).

Questo medicinale, in combinazione con altri antiretrovirali, riduce la carica virale dell'HIV e la mantiene ad un livello basso. Aumenta anche la conta delle cellule CD4. Queste cellule CD4 hanno un ruolo importante nel mantenere il sistema immunitario sano per combattere le infezioni. La risposta al trattamento con Zerit varia da paziente a paziente. Perciò il suo dottore valuterà l'efficacia del suo trattamento.

Zerit può migliorare la sua condizione ma non è una cura per l'infezione da HIV. Lei può ancora trasmettere l'HIV mentre sta prendendo questo medicinale, sebbene il rischio sia ridotto dall'effetto della terapia antiretrovirale. Discuta con il medico delle precauzioni necessarie per evitare di trasmettere l'infezione ad altre persone. Durante il trattamento, potrebbero insorgere altre infezioni correlate a debolezza immunologica (infezioni opportunistiche). Queste infezioni richiederanno terapie specifiche e talvolta preventive.

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere Zerit

##### Non prenda Zerit

- Se è allergico alla stavudina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Contatti il suo medico o il farmacista per un consiglio.
- Se sta assumendo didanosina, usata per il trattamento dell'infezione da HIV.

**Avvertenze e precauzioni** Si rivolga al medico prima di prendere Zerit.

Prima del trattamento con Zerit, lei deve informare il suo medico:

- se soffre di disturbi renali o epatici (come un'epatite)
- se ha avuto neuropatia periferica (persistente insensibilità, formicolio, o dolore ai piedi e/o alle mani)
- se ha sofferto di pancreatite (infiammazione del pancreas).

Zerit può talvolta causare una condizione fatale chiamata acidosi lattica, assieme ad un ingrossamento del fegato. Questa condizione non si manifesta prima di alcuni mesi dall'inizio della terapia. Questo effetto indesiderato, raro ma molto serio, si manifesta più spesso nelle donne, particolarmente se molto in sovrappeso. Inoltre, sono stati riportati rari casi di insufficienza epatica/renale o epatite fatale. Il rischio di effetti indesiderati gravi e potenzialmente fatali a carico del fegato è aumentato nei pazienti con epatite cronica B o C trattati con agenti antiretrovirali e possono avere bisogno di test ematici per il controllo della funzionalità epatica.

Contatti il suo medico nel caso si presenti uno dei seguenti sintomi:

- persistente insensibilità, formicolio o dolore ai piedi e/o alle mani (questo può indicare l'inizio di neuropatia periferica, un effetto indesiderato a carico dei nervi), debolezza muscolare
- dolore addominale, nausea o vomito
- respirazione affannosa, sonnolenza (che possono indicare pancreatite o disturbi epatici come epatite o acidosi lattica).

In alcuni pazienti con infezione avanzata da HIV (AIDS) e con una storia di infezione opportunistica, subito dopo aver iniziato il trattamento anti-HIV, possono insorgere segni e sintomi infiammatori di precedenti infezioni. Si ritiene che tali sintomi siano dovuti ad un miglioramento della risposta immunitaria organica, che permette all'organismo di combattere le infezioni che possono essere state presenti senza chiari sintomi. Se Lei nota qualsiasi sintomo di infezione, è pregato di informarne il Suo medico immediatamente. In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche disturbi autoimmuni (una condizione che accade quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo) dopo che ha iniziato l'assunzione dei medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione od altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.

Durante la terapia con Zerit si verifica spesso una graduale perdita del grasso sottocutaneo (grasso che si trova sotto la pelle), che è più evidente sul viso e su gambe e braccia. Contatti il suo medico se nota queste modificazioni.

#### *Problemi dell'osso*

Alcuni pazienti che assumono Zerit possono sviluppare una malattia dell'osso chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata da un mancato afflusso di sangue all'osso). La durata della terapia antiretrovirale di combinazione, l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, una grave immunosoppressione, un più elevato indice di massa corporea, tra gli altri, possono essere alcuni dei numerosi fattori di rischio nello sviluppo di questa malattia. Segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni, fastidioso dolore (specialmente alle anche, alle ginocchia e alle spalle) e difficoltà nel movimento. Si rivolga al medico, se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi.

**Altri medicinali e Zerit** Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non prenda Zerit se sta assumendo didanosina, usata per il trattamento dell'infezione da HIV.

Informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali, in quanto si potrebbero verificare interazioni indesiderate:

- zidovudina, usata per il trattamento dell'infezione da HIV
- doxorubicina, usata per il trattamento del cancro
- ribavirina, usata per il trattamento dell'infezione da epatite C.

#### **Zerit con cibi e bevande**

Per un effetto massimo, Zerit deve essere assunto a stomaco vuoto, e preferibilmente almeno un'ora prima del pasto. Se ciò non fosse possibile, le capsule possono anche essere assunte con un pasto leggero.



### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

#### *Gravidanza*

Deve contattare il suo medico per discutere dei potenziali effetti indesiderati e dei benefici e rischi della terapia antiretrovirale prescritta, per lei e per il suo bambino. In donne in gravidanza, in trattamento con Zerit in combinazione con altri farmaci antiretrovirali, è stata riportata acidosi lattica (talvolta fatale).

Se lei ha assunto Zerit durante la gravidanza, il suo medico può richiederle delle periodiche analisi del sangue e altri esami diagnostici per controllare lo sviluppo del suo bambino. Nei bambini le cui madri hanno assunto inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) durante la gravidanza, il beneficio della protezione contro l'infezione da HIV ha superato il rischio di effetti collaterali.

#### *Allattamento*

Dica al suo medico se sta allattando. Si raccomanda che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso onde evitare la trasmissione del virus al bambino.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Zerit può causare capogiri e sonnolenza.

Se ne soffre, non guidi e non usi strumenti o macchinari.

### **Zerit contiene lattosio**

Queste capsule contengono lattosio. Se il medico le ha detto che lei ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

## **3. Come prendere Zerit**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico.

Il suo dottore ha definito la sua dose giornaliera basandosi sul suo peso e le sue caratteristiche personali. Segua strettamente queste indicazioni poiché le forniranno la migliore possibilità di ritardare lo sviluppo di una resistenza al farmaco. Non cambi la dose di sua iniziativa. Continui a prendere questo medicinale fino a che il suo medico non le dica altrimenti.

Per adulti il cui peso è di 30 kg o superiore, la dose iniziale usuale è di 30 o 40 mg due volte al giorno (dosi intervallate di circa dodici ore).

Per ottenere un assorbimento ottimale, le capsule devono essere assunte con un bicchiere di acqua, preferibilmente almeno un'ora prima dei pasti a stomaco vuoto. Se ciò non fosse possibile, Zerit potrà anche essere assunto con un pasto leggero.

Se avesse problemi ad ingerire le capsule deve chiedere al suo medico circa la possibilità di usare la forma in soluzione orale di questo medicinale oppure può cautamente aprire la capsula e mischiarne il contenuto con un po' di cibo.

### **Uso nei bambini**

Per bambini il cui peso è di 30 kg o superiore, la dose iniziale usuale è di 30 o 40 mg due volte al giorno (dosi intervallate di circa dodici ore).

Bambini oltre i tre mesi di età, il cui peso è inferiore ai 30 kg, devono ricevere 1 mg/kg due volte al giorno.

### **Se prende più Zerit di quanto deve**

Se lei ha assunto troppe capsule o se qualcuno dovesse accidentalmente farlo, non c'è alcun rischio immediato. Tuttavia contatti il suo medico o il più vicino ospedale per un consiglio.

### **Se dimentica di prendere Zerit**

Se lei accidentalmente salta una dose, prenda semplicemente la successiva dose normale al momento stabilito.

### **Se interrompe il trattamento con Zerit**

La decisione di interrompere il trattamento con Zerit deve essere discussa con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Nel trattare l'infezione da HIV, non è sempre possibile fare differenza tra effetti indesiderati dovuti a Zerit, o a qualsiasi altro medicinale che lei assume nello stesso periodo, o a complicazioni dell'infezione. Per questa ragione è importante che lei informi il suo medico di ogni cambiamento nel suo stato di salute.

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

Il trattamento con stavudina (Zerit) spesso provoca perdita di grasso nelle gambe, nelle braccia e nel viso (lipoatrofia). È stato osservato che questa perdita di grasso può non essere completamente reversibile dopo l'interruzione della terapia con stavudina. Il medico deve monitorare i segni della lipoatrofia. Informi il medico se nota qualsiasi perdita di grasso alle gambe, alle braccia ed al viso. Quando questi segni compaiono bisogna interrompere il trattamento con Zerit e cambiare il trattamento per l'HIV.

Pazienti trattati con Zerit hanno riportato i seguenti effetti indesiderati:

Comune (possono interessare fino ad 1 persona su 10)

- iperlattatemia asintomatica (aumento dell'acido nel suo sangue)
- lipoatrofia depressione
- sintomi neurologici periferici (incluse neuropatia periferica, parestesia e neurite periferica (intorpidimento, debolezza, formicolio o dolore alle braccia e alle gambe)
- vertigine, disturbi dell'attività onirica, cefalea
- insonnia (difficoltà a dormire), sonnolenza (sopore), disturbi del pensiero
- diarrea, dolore addominale (dolore di stomaco con sensazione di imbarazzo)
- nausea, dispepsia (indigestione)
- rash, prurito (picore)
- affaticabilità (estrema stanchezza)

Non comune (possono interessare fino ad 1 persona su 100)

- acidosi lattica (aumento di acido nel suo sangue) in alcuni casi debolezza nei movimenti
- debolezza nelle braccia, nelle gambe o alle mani
- ginecomastia (ingrossamento mammario negli uomini)
- anoressia (perdita dell'appetito), ansia, labilità emotiva
- pancreatite (infiammazione del pancreas), vomito
- epatite (infiammazione del fegato), ittero (ingiallimento della pelle o degli occhi)
- orticaria (rash pruriginoso), artralgia (dolore alle articolazioni)
- mialgia (muscoli doloranti), astenia (stanchezza o debolezza insolite)

Raro (possono interessare fino ad 1 persona su 1000)

- anemia
- iperglicemia (livelli elevati di zucchero nel sangue)
- steatosi epatica (grasso nel fegato)

Molto raro (possono interessare fino ad 1 persona su 10.000)

- trombocitopenia, neutropenia (disordini del sangue)
- diabete mellito
- debolezza motoria (più spesso riportata nell'ambito di iperlattatemia sintomatica o di sindrome da acidosi lattica)
- insufficienza epatica

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

#### **5. Come conservare Zerit**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul cartoncino, sull'etichetta del flacone e/o sul blister dopo scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C (blister in aclar/alu).

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C (flaconi in HDPE).

Conservare nella confezione originale.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

#### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

##### **Cosa contiene Zerit**

- Il principio attivo è stavudina (40 mg).
- Gli eccipienti della polvere contenuta nella capsula rigida sono: lattosio (240 mg), magnesio stearato, cellulosa microcristallina e sodio amido glicolato.
- Gli eccipienti dell'involucro della capsula sono gelatina, ossido di ferro colorante (E172), biossido di silicio, sodio laurilsolfato e biossido di titanio colorante (E171).
- Gli involucri della capsula sono marcati con inchiostro edibile nero contenente shellac, glicole propilenico, acqua purificata, idrossido di potassio e ossido di ferro (E172).

##### **Descrizione dell'aspetto di Zerit e contenuto della confezione**

Le capsule rigide di Zerit 40 mg sono arancione scuro e marchiate con "BMS 1967" su un lato e "40" sull'altro.

Le capsule rigide di Zerit 40 mg sono disponibili in blister da 56 capsule rigide o in flaconi da 56 capsule rigide. Per proteggere le capsule dall'eccessiva umidità, il flacone include un contenitore di essiccante.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867  
Irlanda

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

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough  
Kent, ME11 5EL  
Regno Unito

Per ulteriori informazioni sul prodotto, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

**България**  
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Тел.: + 359 800 12 400  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

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

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

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

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

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

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

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

**Eesti**  
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tel: +372 640 1030  
Tlf: + 47 67 55 53 50

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

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

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

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

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

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +371 67708347 Tel: + 44 (0800) 3 1736

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 3 1736

Questo foglio è stato aggiornato l'ultima volta il {MM/AA/YY}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicinale non più autorizzato

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Zerit 200 mg polvere per soluzione orale Stavudina

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perchè contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi perchè potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Zerit e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Zerit
3. Come prendere Zerit
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zerit
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Che cos'è Zerit e a cosa serve

Zerit appartiene ad un particolare gruppo di farmaci antivirali, anche conosciuti come antiretrovirali, chiamati analoghi nucleosidici inibitori della trascrittasi inversa (NRTI). Questi medicinali sono usati per il trattamento dell'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV).

Questo farmaco, in combinazione con altri antiretrovirali, riduce la carica virale dell'HIV e la mantiene ad un livello basso. Aumenta anche la conta delle cellule CD4. Queste cellule CD4 hanno un ruolo importante nel mantenere un sistema immunitario sano per combattere le infezioni. La risposta al trattamento con Zerit varia da paziente a paziente. Perciò il suo dottore valuterà l'efficacia del suo trattamento.

Zerit può migliorare la sua condizione ma non è una cura per l'infezione da HIV. Lei può ancora trasmettere l'HIV mentre sta prendendo questo medicinale, sebbene il rischio sia ridotto dall'effetto della terapia antiretrovirale. Discuta con il medico delle precauzioni necessarie per evitare di trasmettere l'infezione ad altre persone.

Durante il trattamento, potrebbero insorgere altre infezioni correlate a debolezza immunologica (infezioni opportunistiche). Queste infezioni richiederanno terapie specifiche e talvolta preventive.

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere Zerit

##### Non prenda Zerit

- Se è allergico alla stavudina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Contatti il suo medico o il farmacista per un consiglio.
- Se sta assumendo didanosina, usata per il trattamento dell'infezione da HIV.

##### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Zerit.

Prima del trattamento con Zerit, lei deve informare il suo medico:

- se soffre di disturbi renali o epatici (come un'epatite)
- se ha avuto neuropatia periferica (persistente insensibilità, formicolio, o dolori ai piedi e/o alle mani)

- se ha sofferto di pancreatite (infiammazione al pancreas).

Zerit può talvolta causare una condizione fatale chiamata acidosi lattica, assieme ad un ingrossamento del fegato. Questa condizione non si manifesta prima di alcuni mesi dall'inizio della terapia. Questo effetto indesiderato, raro ma molto serio, si manifesta più spesso nelle donne, particolarmente se molto in sovrappeso. Inoltre, sono stati riportati rari casi di insufficienza epatica/renale o epatite fatale.

Il rischio di effetti indesiderati gravi e potenzialmente fatali a carico del fegato è aumentato nei pazienti con epatite cronica B o C trattati con agenti antiretrovirali e possono avere bisogno di test ematici per il controllo della funzionalità epatica.

Contatti il suo medico nel caso si presenti uno dei seguenti sintomi:

- persistente insensibilità, formicolio o dolore ai piedi e/o alle mani (questo può indicare l'inizio di neuropatia periferica, un effetto indesiderato a carico dei nervi), debolezza muscolare
- dolore addominale, nausea o vomito
- respirazione affannosa, sonnolenza (che possono indicare pancreatite o disturbi epatici come epatiti o acidosi lattica).

In alcuni pazienti con infezione avanzata da HIV (AIDS) e con una storia di infezione opportunistica, subito dopo aver iniziato il trattamento anti-HIV, possono insorgere segni e sintomi infiammatori di precedenti infezioni. Si ritiene che tali sintomi siano dovuti ad un miglioramento della risposta immunitaria organica, che permette all'organismo di combattere le infezioni che possono essere state presenti senza chiari sintomi. Se Lei nota qualsiasi sintomo di infezione, è pregato di informarne il Suo medico immediatamente. In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche disturbi autoimmuni (una condizione che accade quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo) dopo che ha iniziato l'assunzione dei medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione od altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.

Durante la terapia con Zerit si verifica spesso una graduale perdita del grasso sottocutaneo (grasso che si trova sotto la pelle), che è più evidente sul viso e su gambe e braccia. Contatti il suo medico se nota queste modificazioni.

#### *Problemi dell'osso*

Alcuni pazienti che assumono Zerit possono sviluppare una malattia dell'osso chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata da un mancato afflusso di sangue all'osso). La durata della terapia antiretrovirale di combinazione, l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, una grave immunosoppressione, un più elevato indice di massa corporea, tra gli altri, possono essere alcuni dei numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia. Segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni, fastidio e dolore (specialmente alle anche, alle ginocchia e alle spalle) e difficoltà nel movimento. Si rivolga al medico, se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi.

#### **Altri medicinali e Zerit**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non prenda Zerit se sta assumendo didanosina, usata per il trattamento dell'infezione da HIV.

Informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali, in quanto si potrebbero verificare interazioni indesiderate:

- zidovudina, usata per il trattamento dell'infezione da HIV
- doxorubicina, usata per il trattamento del cancro
- ribavirina, usata per il trattamento dell'infezione da epatite C.

#### **Zerit con cibi e bevande**

Per un effetto massimo, Zerit deve essere assunto a stomaco vuoto, e preferibilmente almeno un'ora prima del pasto. Se ciò non fosse possibile, Zerit può anche essere assunto con un pasto leggero.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

#### *Gravidanza*

Devi contattare il tuo medico per discutere dei potenziali effetti indesiderati e dei benefici e rischi della terapia antiretrovirale prescritta, per lei e per il suo bambino. In donne in gravidanza, in trattamento con Zerit in combinazione con altri farmaci antiretrovirali, è stata riportata acidosi lattica (talvolta fatale).

Se lei ha assunto Zerit durante la gravidanza, il suo medico può richiederle delle periodiche analisi del sangue e altri esami diagnostici per controllare lo sviluppo del suo bambino. Nei bambini le cui madri hanno assunto inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) durante la gravidanza, il beneficio della protezione contro l'infezione da HIV ha superato il del rischio di effetti collaterali.

#### *Allattamento*

Dica al tuo medico se sta allattando. Si raccomanda che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso onde evitare la trasmissione del virus al bambino.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Zerit può causare capogiri e sonnolenza.

Se ne soffre, non guidi e non usi strumenti o macchinari.

#### **Zerit contiene saccarosio e conservanti**

Dopo la ricostituzione con acqua, la soluzione contiene 50 mg di saccarosio per ml di soluzione. Questo deve essere preso in considerazione nei pazienti con diabete mellito. Se il medico le ha detto che lei ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale. Può essere dannoso per i denti. Questo prodotto contiene metilidrossibenzoato (E218) e propilidrossibenzoato (E216) che possono causare reazioni allergiche (possibilmente ritardate).

### **3. Come prendere Zerit**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico.

Il suo dottore ha definito la sua dose giornaliera basandosi sul suo peso e le sue caratteristiche personali. Segua strettamente queste indicazioni poiché le forniranno la migliore possibilità di ritardare lo sviluppo di una resistenza al farmaco. Non cambi la dose di sua iniziativa. Continui a prendere questo medicinale fino a che il suo medico non le dica altrimenti. Per adulti il cui peso è di 30 kg o superiore, la dose iniziale usale è di 30 o 40 mg due volte al giorno (dosi intervallate di circa dodici ore).

Per ottenere un assorbimento ottimale, Zerit deve essere assunto almeno 1 ora prima dei pasti a stomaco vuoto. Se ciò non fosse possibile, Zerit potrà anche essere assunto con un pasto leggero. Preparare la soluzione pronta per l'uso mescolando la polvere con 202 ml di acqua o aggiungendo lentamente acqua fino al bordo superiore del flacone indicato dalle frecce. Quindi avviti con forza il tappo e agiti bene il flacone fino a che la polvere si sciogla completamente, e prenda o dispensi la porzione con il misurino in dotazione. Per bambini che richiedano una dose inferiore a 10 ml, chiedi al tuo farmacista una siringa per misurare accuratamente la dose orale. Non si preoccupi se la soluzione rimane leggermente torbida dopo l'aggiunta dell'acqua; questo è normale. Se necessario, chiedi al tuo farmacista di aiutarla in questa preparazione.

### **Uso nei bambini**

Per bambini il cui peso è di 30 kg o superiore, la dose iniziale usale è di 30 o 40 mg due volte al giorno (dosi intervallate di circa dodici ore).

Bambini dalla nascita ai 13 giorni di età devono ricevere 0,5 mg/kg due volte al giorno. Bambini con almeno 14 giorni di età, con peso inferiore ai 30 kg, devono ricevere 1 mg/kg due volte al giorno.



#### **Se prende più Zerit di quanto deve**

Se lei ha assunto troppa soluzione o se qualcuno dovesse accidentalmente farlo, non c'è alcun rischio immediato. Tuttavia contatti il suo medico o il più vicino ospedale per un consiglio.

#### **Se dimentica di prendere Zerit**

Se lei accidentalmente salta una dose, prenda semplicemente la successiva dose normale al momento stabilito. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

#### **Se interrompe il trattamento con Zerit**

La decisione di interrompere il trattamento con Zerit deve essere discussa con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Nel trattare l'infezione da HIV, non è sempre possibile fare differenza tra effetti indesiderati dovuti a Zerit, o a qualsiasi altro medicinale che Lei assume nello stesso periodo, o a complicazioni dell'infezione. Per questa ragione è importante che lei informi il suo medico di ogni cambiamento nel suo stato di salute.

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

Il trattamento con stavudina (Zerit) spesso provoca perdita di grasso nelle gambe, nelle braccia e nel viso (lipoatrofia). E' stato osservato che questa perdita di grasso corporeo può non essere completamente reversibile dopo l'interruzione della terapia con stavudina. Il medico deve monitorare i segni della lipoatrofia. Informi il medico su ogni qualsiasi perdita di grasso alle gambe, alle braccia ed al viso. Quando questi segni compaiono, bisogna interrompere il trattamento con ZERIT e cambiare il trattamento per l'HIV.

Pazienti trattati con Zerit hanno riportato i seguenti effetti indesiderati:

Comune (possono interessare fino ad 1 persona su 10)

- iperlattatemia asintomatica (aumento dell'acido nel suo sangue)
- lipoatrofia
- sintomi neurologici periferici incluse neuropatia periferica, parestesia e neurite periferica (intorpidimento, debolezza, formicolio o dolore alle braccia e alle gambe)
- vertigine, disturbi dell'attività onirica, cefalea
- insonnia (difficoltà a dormire), sonnolenza (sopore), disturbi del pensiero
- diarrea, dolore addominale (dolore di stomaco con sensazione di imbarazzo)
- nausea, dispepsia (indigestione)
- rash, prurito (pizzicore)
- affaticabilità (estrema stanchezza)

Non comune (possono interessare fino ad 1 persona su 100)

- acidosi lattica (aumento di acido nel suo sangue) in alcuni casi debolezza nei movimenti (debolezza nelle braccia, nelle gambe o alle mani)
- ginecomastia (ingrossamento mammario negli uomini)
- anoressia (perdita dell'appetito), ansia, labilità emotiva
- pancreatite (infiammazione del pancreas), vomito
- epatite (infiammazione del fegato), ittero (ingiallimento della pelle o degli occhi)
- orticaria (rash pruriginoso), artralgia (dolore alle articolazioni)

- mialgia (muscoli doloranti), astenia (stanchezza o debolezza insolite)

Raro (possono interessare fino ad 1 persona su 1.000)

- anemia
- iperglicemia (livelli elevati di zucchero nel sangue)
- steatosi epatica (grasso nel fegato)

Molto raro (possono interessare fino ad 1 persona su 10.000)

- trombocitopenia, neutropenia (disordini del sangue)
- diabete mellito
- debolezza motoria (più spesso riportata nell'ambito di iperlattatemia sintomatica o di sindrome da acidosi lattica)
- insufficienza epatica

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

#### **5. Come conservare Zerit**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sul cartone dopo scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non conservare la polvere allo stato secco a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'eccessiva umidità.

La soluzione preparata è stabile per 30 giorni in frigorifero (2°C–8°C).

Tenere il flacone ben chiuso.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

#### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

##### **Cosa contiene Zerit**

- Il principio attivo è stavudina (200 mg).
- Gli eccipienti della polvere sono: aroma di ciliegia, metile idrossibenzoato conservante (E218), propilidrossibenzoato conservante (E216), biossido di silicio, simeticone, carmellosa sodica, acido sorbico, emulsionanti stearici e saccarosio.

##### **Descrizione dell'aspetto di Zerit e contenuto della confezione**

La polvere contiene 200 mg di stavudina. La soluzione ricostituita contiene 1 mg di stavudina per ml. Prima della ricostituzione Zerit polvere si presenta come una polvere granulosa da quasi bianca a rosa pallido. Una volta ricostituita con 202 ml di acqua, si ottengono 210 ml di soluzione torbida da incolore a leggermente rosa. Zerit 200 mg polvere per soluzione orale è fornito in un flacone contenente 200 ml di soluzione.

##### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni sul prodotto, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**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 5 2790 762

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: +370 52 279140

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tel: +372 640 1030  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**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

**Espana**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: 0371 67708347 Tel: + 44 (0800) 3 1736

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 3 1736

Questo foglio è stato aggiornato l'ultima volta il {MM/AA/YY}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicinale non più autorizzato