

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zerit 15 mg harde capsules
Zerit 20 mg harde capsules
Zerit 30 mg harde capsules
Zerit 40 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zerit 15 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 15 mg stavudine.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke harde capsule bevat 80,84 mg watervrije lactose.
Elke harde capsule bevat 40,42 mg lactose monohydraat.

Zerit 20 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 20 mg stavudine.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke harde capsule bevat 121,30 mg watervrije lactose.
Elke harde capsule bevat 60,66 mg lactose monohydraat.

Zerit 30 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 30 mg stavudine.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke harde capsule bevat 121,09 mg watervrije lactose.
Elke harde capsule bevat 60,54 mg lactose monohydraat.

Zerit 40 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 40 mg stavudine.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke harde capsule bevat 159,86 mg watervrije lactose.
Elke harde capsule bevat 79,93 mg lactose monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Zerit 15 mg harde capsules

De harde capsule is rood en geel, ondoorzichtig en op de ene helft bedrukt met "BMS" boven een BMS code "1964" en met "15" op de andere helft.

Zerit 20 mg harde capsules

De harde capsule is bruin, ondoorzichtig en op de ene helft bedrukt met "BMS" boven een BMS code "1965" en met "20" op de andere helft.

Zerit 30 mg harde capsules

De harde capsule is licht- en donkeroranje, ondoorzichtig en op de ene helft bedrukt met "BMS" boven een BMS code "1966" en met "30" op de andere helft.

Zerit 40 mg harde capsules

De harde capsule is donkeroranje, ondoorzichtig en op de ene helft bedrukt met "BMS" boven een BMS code "1967" en met "40" op de andere helft.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zerit is geïndiceerd als onderdeel van antivirale combinatietherapie voor de behandeling van hiv geïnficeerde volwassen patiënten en pediatrie patiënten (ouder dan 3 maanden) alleen wanneer andere antiretrovirale middelen niet gebruikt kunnen worden. De duur van de behandeling met Zerit dient zo kort mogelijk te duren (zie rubriek 4.2).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient ingesteld te worden door een arts die ervaring heeft met de behandeling van hiv-infectie (zie ook rubriek 4.4).

Voor patiënten die starten met een behandeling met Zerit dient de behandeling zo kort mogelijk te duren, indien mogelijk gevolgd door omschakeling naar een andere behandeling. Patiënten die doorgaan met een behandeling met Zerit moeten regelmatig gecontroleerd worden en indien mogelijk overstappen op een andere behandeling (zie rubriek 4.4).

Dosering

Volwassenen: de aanbevolen orale dosis is

| Gewicht van de patiënt | Zerit dosis |
|------------------------|------------------------------------|
| < 60 kg | 30 mg tweemaal daags (elke 12 uur) |
| ≥ 60 kg | 40 mg tweemaal daags (elke 12 uur) |

Pediatrie patiënten

Adolescenten, kinderen en baby's ouder dan 3 maanden: de aanbevolen orale dosis is

| Gewicht van de patiënt | Zerit dosis |
|------------------------|--------------------------------------|
| < 30 kg | 1 mg/kg tweemaal daags (elke 12 uur) |
| ≥ 30 kg | de dosering voor volwassenen |

De poeder voor drank van Zerit dient gebruikt te worden voor baby's jonger dan 3 maanden. Volwassen patiënten die problemen hebben met het doorslikken van de capsules dienen hun arts te vragen of het mogelijk is om over te stappen op de poeder voor drank vorm van dit geneesmiddel.

Hierin wordt verwezen naar de Samenvatting van de Productkenmerken van de poeder voor drank.

Dosisaanpassingen

Perifere neuropathie: als zich symptomen van perifere neuropathie ontwikkelen (meestal gekarakteriseerd door aanhoudende gevoelloosheid, tinteling of pijn in de voeten en/of handen) (zie rubriek 4.4), dienen patiënten te worden overgezet op een alternatief behandlingsregime, indien geschikt. In de zeldzame gevallen waarin dit niet in aanmerking komt, kan verlaging van de stavudine dosis worden overwogen, terwijl de symptomen van perifere neuropathie goed in de gaten worden gehouden en er voldoende virologische suppressie wordt bereikt.

De mogelijke voordelen van een doseringsverlaging moeten per geval worden afgewogen tegen de risico's, die door deze maatregel kunnen ontstaan (lagere intracellulaire concentraties).

Speciale populaties

Ouderen: Zerit is niet specifiek onderzocht bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Verminderde leverfunctie: een aanpassing van de aanvangsdosis is niet nodig.

Verminderde nierfunctie: de volgende doseringen worden aanbevolen

| Gewicht van de patiënt | Zerit dosis (op geleide van de creatinine klaring) | |
|------------------------|--|--|
| | 26-50 ml/min | ≤ 25 ml/min (inclusief dialysepatiënten*) |
| < 60 kg | 15 mg tweemaal daags | 15 mg elke 24 uur |
| ≥ 60 kg | 20 mg tweemaal daags | 20 mg elke 24 uur |

*Dialysepatiënten dienen Zerit na de dialyse in te nemen, en op hetzelfde tijdstip op niet-dialyse dagen.

Omdat excretie via de urine ook bij pediatrische patiënten de belangrijkste eliminatieroute is, kan de klaring van stavudine veranderen in pediatrische patiënten met verminderde nierfunctie. Alhoewel er onvoldoende gegevens zijn om een specifieke dosisaanpassing van Zerit in deze patiënten populatie aan te bevelen, moet een reductie van de dosis en/of een toename van de dosisevenementen worden overwogen. Er zijn geen dosis aanbevelingen voor pediatrische patiënten jonger dan 3 maanden met verminderde nierfunctie.

Wijze van toediening

Voor optimale absorptie dient Zerit op een lege maag te worden ingenomen (tenminste 1 uur voor de maaltijd), maar indien dit niet mogelijk is kan Zerit met een lichte maaltijd worden ingenomen. Zerit kan ook toegediend worden door de harde capsule voorzichtig te openen en de inhoud met voedsel te mengen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Gelijktijdige toediening met didanosine vanwege de kans op ernstige en/of levensbedreigende voorvallen met name melkzuuracidose, afwijkende leverfunctie, pancreatitis en perifere neuropathie (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hoewel bewezen is dat effectieve virale suppressie met antiretrovirale behandeling het risico van seksuele overdracht substantieel vermindert, kan een nog aanwezig risico niet worden uitgesloten. Voorzorgsmaatregelen om overdracht te voorkomen dienen te worden genomen in overeenstemming met nationale richtlijnen.

Behandeling met stavudine wordt geassocieerd met verschillende ernstige bijwerkingen, zoals melkzuuracidose, lipoatrofie en polyneuropathie, waarvoor mitochondriale toxiciteit een mogelijke onderliggende oorzaak is. Gezien deze mogelijke risico's dient voor iedere patiënt een baten-risico analyse gedaan te worden en een alternatieve antiretrovirale behandeling dient zorgvuldig overwogen te worden (zie *Melkzuuracidose*, *Lipoatrofie*, en *Perifere neuropathie* hieronder en rubriek 4.8).

Melkzuuracidose: melkzuuracidose, meestal geassocieerd met hepatomegalie en hepatische steatosis, is gerapporteerd met het gebruik van stavudine. Vroege symptomen (symptomatische hyperlactacidemie) omvatten benigne digestieve symptomen (misselijkheid, braken en buikpijn), aspecifieke malaise, verlies van eetlust, gewichtsverlies, respiratoire symptomen (snelle en/of diepe ademhaling) of neurologische symptomen (waaronder spierzwakte). Melkzuuracidose heeft een hoge mortaliteit tot gevolg en kan worden geassocieerd met pancreatitis, leverfalen, nierfalen of spierverslaving.

Melkzuuracidose trad gewoonlijk na een paar maanden behandeling op. Behandeling met stavudine dient gestaakt te worden in geval van symptomatische hyperlactacidemie en metabole/melkzuuracidose, progressieve hepatomegalie of snel stijgende aminotransferasespiegels. Voorzichtigheid is geboden wanneer stavudine worden toegediend aan elke patiënt (in het bijzonder dikke vrouwen) met hepatomegalie, hepatitis of andere bekende risicofactoren voor leverziekte en hepatische steatose (waaronder bepaalde geneesmiddelen en alcohol). Patiënten, die ook geïnfecteerd zijn met hepatitis C en worden behandeld met interferon alfa en ribavirine kunnen een speciaal risico hebben.

Patiënten met een verhoogd risico dienen nauwkeurig te worden gevolgd (Zie ook rubriek 4.6).

Leverziekte: hepatitis of leverfalen, die in sommige gevallen fataal was, is gemeld. De veiligheid en werkzaamheid van stavudine zijn niet vastgesteld bij patiënten met ernstige onderliggende leveraandoeningen. Patiënten met chronische hepatitis B of C en die worden behandeld met antiretrovirale therapie hebben een hoger risico op ernstige en mogelijk fatale bijwerkingen aan de lever. Bij gelijktijdige antivirale therapie voor hepatitis B of C, zie ook de relevante productinformatie voor deze geneesmiddelen.

Patiënten met een eerder bestaande leverfunctiestoornis waaronder chronische alcoholische hepatitis hebben een verhoogde frequentie van leverfunctiestoornissen tijdens antiretrovirale combinatie therapie en moeten volgens de gangbare praktijk worden gecontroleerd. Als de leveraandoening bij dergelijke patiënten erger blijkt te worden, moet onderbreking of stopzetting van de behandeling worden overwogen.

In het geval van snel stijgende transaminasespiegels (ALAT/AST) boven de bovengrens van de normaalwaarden), dient staken van de behandeling met Zerit en ieder mogelijk hepatotoxische geneesmiddel overwogen te worden.

Lipoatrofie

Het is aangetoond dat stavudine op basis van mitochondriale toxiciteit verlies van subcutaan vet veroorzaakt, wat het meest duidelijk is in het gezicht, op de ledematen en op de billen.

In gerandomiseerde klinische onderzoeken met behandelingsnaïeve patiënten ontwikkelde een groter deel van de patiënten die behandeld werden met stavudine klinische lipoatrofie in vergelijking met andere nucleosiden (tenofovir of abacavir). Dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) toonde een algemene afname van perifeer vet bij met stavudine behandelde patiënten in vergelijking met een toename van perifeer vet of geen verandering bij patiënten behandeld met andere NRTI's (tenofovir, abacavir of zidovudine). De prevalentie en ernst van lipoatrofie zijn cumulatief in de tijd bij stavudine-bevattende behandelingsregimes. In klinische onderzoeken leidde het overzetten van stavudine naar andere nucleosiden (tenofovir of abacavir) tot een toename van perifeer vet met weinig tot geen verbetering van klinische lipoatrofie. Gezien de mogelijke risico's van het gebruik van Zerit, waaronder lipoatrofie, dient voor iedere patiënt een baten-risico analyse gedaan te worden en dient een alternatieve antiretrovirale behandeling zorgvuldig overwogen te worden. Patiënten behandeld met Zerit dienen regelmatig onderzocht en bevroegd te worden op tekenen van lipoatrofie. Wanneer een dergelijke beloop gevonden wordt, dient het staken van Zerit overwogen te worden.

Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidenstoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

Perifere neuropathie: tot 20% van de patiënten behandeld met Zerit zal perifere neuropathie ontwikkelen, vaak beginnend na enkele maanden van behandeling. Patiënten met perifere neuropathie in de anamnese, of met andere risicofactoren (bijvoorbeeld alcohol, geneesmiddelen zoals als

isoniazide) lopen in het bijzonder risico. Patiënten moeten worden gecontroleerd op symptomen (aanhoudende gevoelloosheid, tintelingen of pijn in de voeten/handen) en indien aanwezig dienen patiënten te worden overgezet naar een alternatieve behandeling (zie rubriek 4.2 en *Niet aanbevolen combinaties*, hieronder).

Pancreatitis: patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis hadden een incidentie van ongeveer 5% bij gebruik van Zerit, vergeleken met ongeveer 2% bij patiënten zonder deze voorgeschiedenis. Patiënten met een hoog risico op pancreatitis of die producten gebruiken die zijn geassocieerd met pancreatitis dienen streng gecontroleerd te worden op symptomen van deze aandoening.

Immuunreactiveringssyndroom: Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immunodeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis carinii* pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld. Van auto-immuunreacties (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een stadium van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Osteonecrose: hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden hiv-infectie en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

Lactose-intolerantie: de harde capsules bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Niet aanbevolen combinaties: pancreatitis (fataal en niet fataal) en perifere neuropathie (ernstig in sommige gevallen) zijn gemeld in hiv-geïnfecteerde patiënten behandeld met stavudine in combinatie met hydroxyurea en didanosine (zie rubriek 4.3). Hepatotoxiciteit en leverfalen resulterend in overlijden werden gemeld gedurende de postmarketing surveillance studies in hiv-geïnfecteerde patiënten die behandeld werden met antiretrovirale middelen en hydroxyurea; fatale leveraandoeningen werden het vaakst gemeld bij patiënten behandeld met stavudine, hydroxyurea en didanosine. Daarom dient hydroxyurea niet gebruikt te worden in de behandeling van hiv-infecties.

Oudere personen: het gebruik van Zerit bij personen ouder dan 65 jaar werd niet specifiek onderzocht.

Pediatrische patiënten

Kinderen jonger dan 3 maanden: veiligheidsgegevens van klinische studies met een behandelingsduur tot 6 weken bij 179 pasgeborenen en kinderen jonger dan 3 maanden zijn beschikbaar (zie rubriek 4.8).

Speciale aandacht dient te worden besteed aan de antiretrovirale behandelingshistorie en het resistentieprofiel van de hiv-stam bij de moeder.

Mitochondriale dysfunctie na blootstelling in utero: nucleos(t)ide-analogen kunnen een effect hebben op de mitochondriale functie in variabele gradaties, hetgeen het meest uitgesproken is met stavudine, didanosine en zidovudine. Er zijn meldingen van mitochondriale dysfunctie bij hiv-negatieve kinderen die *in utero* en/of postnataal zijn blootgesteld aan nucleoside nucleoside analogen (zie ook rubriek 4.8); deze betroffen voornamelijk behandeling met schema's die zidovudine bevatten. De belangrijkste gemelde bijwerkingen zijn hematologische stoornissen (anemie, neutropenie) en

metabole stoornissen (hyperlactacidemie, hyperlipasemie). Deze bijwerkingen waren vaak van voorbijgaande aard. Laat optredende neurologische stoornissen zijn zelden gemeld (hypertonie, convulsies, afwijkend gedrag). Of dergelijke neurologische stoornissen voorbijgaand of permanent zijn is thans onbekend. Met deze bevindingen moet rekening worden gehouden bij kinderen die *in utero* werden blootgesteld aan nucleos(t)ide-analogen en die ernstige klinische bevindingen van onbekende etiologie vertonen, met name neurologische bevindingen. Deze bevindingen beïnvloeden niet de huidige nationale aanbevelingen voor het gebruik van antiretrovirale behandeling bij zwangere vrouwen ter preventie van verticale overbrenging van hiv.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De combinatie van stavudine met didanosine is gecontra-indiceerd gezien het feit dat beide geneesmiddelen een hoog risico op mitochondriale toxiciteit vertonen (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Aangezien stavudine actief wordt uitgescheiden door de niertubuli, is interactie mogelijk met andere geneesmiddelen die actief worden uitgescheiden, b.v. met trimethoprim. Er is echter geen klinisch relevante farmacokinetische interactie gezien met lamivudine.

Zidovudine en stavudine worden gefosforyleerd door het cellulaire enzym (thymidine kinase), dat bij voorkeur zidovudine fosforyleert, waardoor de fosforylering van stavudine tot de actieve trifosfaat vorm afneemt. Het wordt daarom niet aanbevolen om zidovudine in combinatie met stavudine te gebruiken.

In vitro studies geven aan dat de activatie van stavudine wordt geremd door doxorubicine en ribavirine, maar niet door andere geneesmiddelen, die gebruikt worden bij hiv-infectie en die op een zelfde manier worden gefosforyleerd, bijvoorbeeld didanosine, zalcitabine, ganciclovir en foscarnet. Daarom dient men voorzichtig te zijn met gelijktijdige toediening van stavudine en doxorubicine of ribavirine. De invloed van stavudine op de fosforyleringskinetiek van nucleoside analogen andere dan zidovudine is niet onderzocht.

Klinisch significante interacties van stavudine of stavudine plus didanosine met nelfinavir zijn niet waargenomen.

Stavudine remt de belangrijke cytochrom P450 isovormen CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4 niet; daarom is het onwaarschijnlijk dat er klinisch significante geneesmiddelinteracties optreden met geneesmiddelen, die via deze routes gemetaboliseerd worden.

Omdat stavudine niet aan eiwitten gebonden wordt, is het niet te verwachten dat het de farmacokinetiek van eiwitgebonden geneesmiddelen beïnvloedt.

Er zijn geen formele studies gedaan naar interacties met andere geneesmiddelen.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Zerit dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

De klinische ervaring bij zwangere vrouwen is beperkt, maar aangeboren abnormaliteiten en miskramen zijn gemeld.

In studie AI455-094, uitgevoerd in Zuid-Afrika, zijn 362 moeder-kind paren geïnccludeerd in een van moeder-naar-kind-transmissie preventiestudie. Behandelings-naïeve zwangere vrouwen werden opgenomen in de studie bij een zwangerschapsduur van 34-36 weken en kregen antiretrovirale behandeling tot de bevalling. Antiretrovirale profylaxe, identiek aan de middelen gegeven aan de

moeder, werd binnen 36 uur na de geboorte aan de pasgeborene gegeven en gedurende 6 weken gecontinueerd. In de stavudine bevattende armen werden de neonaten gedurende 6 weken behandeld met stavudine 1 mg/kg tweemaal daags. De volgduur was tot de leeftijd van 24 weken. De moeder-kind paren werden gerandomiseerd voor het krijgen van stavudine (N= 91), didanosine (N= 94), stavudine + didanosine (N= 88) of zidovudine (N= 89). De 95% betrouwbaarheidsintervallen van de moeder-naar-kind-transmissie cijfers waren 5,4-19,3% (stavudine); 5,2-18,7% (didanosine); 1,3-11,2% (stavudine + didanosine) en 1,9-12,6% voor zidovudine.

Voorlopige veiligheidsgegevens van deze studie (zie ook rubriek 4.8), toonden een toename van de kindermortaliteit bij de stavudine + didanosine (10%) behandelingsgroep vergeleken met de stavudine (2%), didanosine (3%) of zidovudine (6%) groepen, met een hogere incidentie van doodgeborenen in de stavudine + didanosine groep.

Gegevens over het melkzuur in het bloed werden in deze studie niet verzameld.

Echter, melkzuuracidose, soms dodelijk, is gemeld bij zwangere vrouwen die de combinatie van didanosine en stavudine kregen met of zonder andere anti-retrovirale behandeling (zie rubriek 4.3 en 4.4). Embryo-foetale toxiciteit is alleen opgemerkt bij hogere doseringen in dieren. Preklinische studies lieten een passage van stavudine door de placenta zien (zie rubriek 5.3). Toekomstige aanvullende gegevens beschikbaar komen dient Zerit alleen na zorgvuldige overweging tijdens de zwangerschap gegeven te worden; er is onvoldoende informatie om Zerit voor de preventie van transmissie van hiv van moeder-naar-kind aan te bevelen.

Borstvoeding

Het wordt aanbevolen dat hiv-geïnfecteerde vrouwen hun kind in geen geval borstvoeding dienen te geven om overdracht van hiv te vermijden.

De beschikbare gegevens over de excretie van stavudine in menselijke moedermelk zijn ontoereikend om het risico voor het kind te beoordelen. Studies bij lossende ratten toonden aan dat stavudine in de moedermelk uitgescheiden wordt. Daarom dienen moeders aangeraden te worden de borstvoeding te stoppen vóór een behandeling met Zerit.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen aanwijzingen voor verminderde vruchtbaarheid waargenomen bij ratten bij blootstelling aan hoge doseringen (tot aan 216 maal die waargenomen bij de aanbevolen klinische dosering).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Stavudine kan duizeligheid en/of slaperigheid veroorzaken. Patiënten moeten geïnformeerd worden dat ze als ze deze symptomen ervaren mogelijk gevaarlijke taken zoals voertuigen besturen of machines bedienen moeten vermijden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Behandeling met stavudine wordt geassocieerd met verschillende ernstige bijwerkingen, zoals melkzuuracidose, lipoatrofie en polyneuropathie, waarvan mitochondriale toxiciteit een mogelijke onderliggende oorzaak is. Gezien deze mogelijke risico's dient voor iedere patiënt een baten-risico analyse gedaan te worden en alternatieve antiretrovirale behandeling dient zorgvuldig overwogen te worden (zie rubriek 4.4 en hieronder).

Gevallen van melkzuuracidose, soms fataal, meestal geassocieerd met ernstige hepatomegalie en hepatische steatose, zijn gemeld bij < 1% van de patiënten die stavudine nemen in combinatie met andere antiretrovirale middelen (zie rubriek 4.4).

Spierzwakte is in zeldzame gevallen gemeld bij patiënten die antiretrovirale combinatietherapie ontvingen, inclusief Zerit. De meeste van deze gevallen deden zich voor in de context van symptomatische hyperlactacidemie of melkzuuracidose syndroom (zie rubriek 4.4). Het beloop van deze spierzwakte kan lijken op de klinische presentatie van het syndroom van Guillain-Barré (inclusief respiratoire insufficiëntie). Symptomen kunnen blijven bestaan of verergeren na het staken van de therapie.

Hepatitis of leverfalen, in sommige gevallen fataal, is gemeld met het gebruik van stavudine (zie rubriek 4.4).

Lipoatrofie werd vaak gemeld bij patiënten behandeld met stavudine in combinatie met andere antiretrovirale middelen (zie rubriek 4.4).

Perifere neuropathie is waargenomen in combinatiestudies van Zerit met lamivudine plus efavirenz. De frequentie van perifere neurologische symptomen was 19% (6% voor matig tot ernstig), met een percentage van discontinuering toe te schrijven aan neuropathie van 2%. Meestal verdwenen de symptomen na dosisverlaging of onderbreking van stavudine.

Pancreatitis, incidenteel fataal, is gerapporteerd bij 2-3% van de patiënten die aan klinische studies met monotherapie deelnamen (zie rubriek 4.4). Pancreatitis werd gemeld in < 1% van de patiënten in studies met Zerit in combinatietherapie.

Getabelleerd overzicht van bijwerkingen

Matig tot zwaardere bijwerkingen met ten minste een mogelijk verband met het behandelingschema (volgens de onderzoeker) die gemeld zijn voor 467 patiënten die behandeld zijn met Zerit in combinatie met lamivudine en efavirenz in twee gerandomiseerde klinische onderzoeken en een lange-termijn follow-up studie (totale follow-up: mediaan 76 weken, zich uitstrekkend tot 119 weken) worden hieronder weergegeven. Ook weergegeven zijn bijwerkingen waargenomen tijdens post-marketing in samenhang met stavudine-bevattende antiretrovirale therapie. De frequentie van de hieronder genoemde bijwerkingen is gebaseerd op de volgende categorisatie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar toenemende ernst.

| | |
|---|--|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen: | zelden: anemie* zeer zelden: neutropenie*, trombocytopenie* |
| Endocriene aandoeningen: | soms: gynaecomastie |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen: | vaak: lipoatrofie**, asymptomatische hyperlactacidemie soms: melkzuuracidose (in sommige gevallen gepaard gaande met spierzwakte), anorexia zelden: hyperglykemie* zeer zelden: diabetes mellitus* |
| Psychische stoornissen: | vaak: depressie soms: angst; emotionele labiliteit |
| Zenuwstelselaandoeningen: | vaak: perifere neurologische symptomen, inclusief perifere neuropathie, paresthesie en perifere neuritis, duizeligheid, abnormale dromen, hoofdpijn, slapeloosheid, abnormale gedachten, slaperigheid zeer zelden: spierzwakte* (meestal gemeld in de context van symptomatische hyperlactacidemie of melkzuuracidose syndroom) |

| | |
|--|---|
| Maagdarmstelselaandoeningen: | vaak: diarree, buikpijn, misselijkheid, dyspepsie soms: pancreatitis, braken |
| Lever- en galaandoeningen: | soms: hepatitis of geelzucht zelden: hepatische steatosis* zeer zelden: leverfalen* |
| Huid- en onderhuidaandoeningen: | vaak: uitslag, pruritus soms: urticaria |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen: | soms: arthralgie, myalgie |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: | vaak: vermoeidheid soms: asthenie |

* Bijwerkingen postmarketing waargenomen geassocieerd met stavudine-bevattende antiretrovirale behandeling

** Zie sectie Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen voor meer informatie

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Immuunreactiveringssyndroom: Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immunodeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezig opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Lipoatrofie

Het is aangetoond dat stavudine verlies van subcutaan vet veroorzaakt, wat het meest duidelijk is in het gezicht, op de ledematen en op de billen. De incidentie en de ernst van lipoatrofie hangen samen met cumulatieve blootstelling en is vaak niet-reversibel wanneer de stavudinebehandeling wordt gestopt. Patiënten die Zerit krijgen, moeten regelmatig onderzocht worden op tekenen van lipoatrofie en moeten hiernaar gevraagd worden. Indien lipoatrofie zich lijkt te ontwikkelen, moet de behandeling met Zerit niet worden voortgezet (zie rubriek 4.4).

Metabole parameters

Het gewicht en de serumcholesterol- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Osteonecrose: er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden hiv-infectie of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4)

Laboratoriumafwijkingen: laboratoriumafwijkingen, die in deze twee onderzoeken en in een lopend follow-up onderzoek gemeld zijn, betroffen verhogingen van ALAT (> 5 x ULN) in 3%, van AST (> 5 x ULN) in 3% en van lipase ($\geq 2,1$ ULN) in 3% van de patiënten in de Zerit groep.

Neutropenie (< 750 cellen/mm³) werd gemeld bij 5%, trombocytopenie (plaatjes < 50.000 /mm³) bij 2% en laag hemoglobine (< 8 g/dl) bij minder dan 1% van de patiënten die Zerit ontvingen.

Macrocytose was in deze studies niet onderzocht, maar bleek in een eerder onderzoek geassocieerd te worden met het gebruik van Zerit (MCV > 112 fl trad op bij 30% van de patiënten, die werden behandeld met Zerit).

Pediatrische patiënten

Adolescenten, kinderen en baby's: bijwerkingen en ernstige afwijkingen in de laboratoriumwaarden, die werden gemeld voor pediatrische patiënten, in leeftijd variërend van de geboorte tot adolescentie, die stavudine kregen in klinische studies, waren over het algemeen hetzelfde in type en frequentie als bij volwassenen. Echter, klinisch significante perifere neuropathie is minder frequent. Deze studies omvatten ACTG 240, waar 105 pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot 6 jaar Zerit 2 mg/kg/dag kregen voor een mediaan van 6,4 maanden; een gecontroleerd klinisch onderzoek waar 185 pasgeborenen Zerit 2 mg/kg/dag als monotherapie of in combinatie met didanosine kregen van de geboorte tot de leeftijd van 6 weken; en een klinisch onderzoek waar 8 pasgeborenen Zerit 2 mg/kg/dag in combinatie met didanosine en nelfinavir kregen van de geboorte tot de leeftijd van 4 weken.

In studie AI455-094 (zie ook rubriek 4.6), was de follow-up periode voor de veiligheid beperkt tot slechts 6 maanden, welke niet toereikend kan zijn om lange-termijn gegevens over neurologische bijwerkingen en mitochondriale toxiciteit te vergaren. Relevante niveau 3-4 afwijkingen in de laboratoriumwaarden bij de 91 met stavudine behandelde kinderen waren: lage neutrofielen bij 7%, laag hemoglobine bij 1%, ALAT toename bij 1% en geen lipase afwijkingen. Gegevens van melkzuur in het bloed werden niet verzameld. Er werden geen opmerkelijke verschillen in de frequentie van bijwerkingen gezien tussen de behandelingsgroepen. Er was echter een toegenomen kindermortaliteit in de stavudine + didanosine (10%) behandelingsgroep in vergelijking met de stavudine (2%), didanosine (3%) of zidovudine (6%) groepen, met een hogere incidentie van doodgeborenen in de stavudine + didanosine groep.

Mitochondriale dysfunctie: onderzoek van de postmarketing veiligheids database toont dat bijwerkingen die indicatief zijn voor mitochondriale dysfunctie gemeld zijn in de aan één of meer nucleoside analogen blootgestelde neonaten- en kinderpopulatie (zie ook rubriek 4.4). De hiv status van pasgeborenen en baby's ≤ 3 maanden oud was negatief voor oudere kinderen neigde deze naar positief. Het bijwerkingenprofiel voor pasgeborenen en baby's ≤ 3 maanden toonde een toename in melkzuurspiegels, neutropenie, anemie, trombocytopenie, toename van levertransaminases en toename van lipiden, inclusief hypertriglyceridemie. Het aantal meldingen voor oudere kinderen was te klein om een patroon te kunnen identificeren.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Uit ervaring bij volwassenen, die behandeld werden met een dosering die opliep tot 12 maal de aanbevolen dosering, bleek geen acute toxiciteit. Complicaties van chronische overdosering kan perifere neuropathie en hepatische dysfunctie omvatten. De gemiddelde klaring bij hemodialyse is 120 ml/min. De bijdrage hiervan aan de totale uitscheiding in een situatie van overdosering is onbekend. Het is niet bekend of stavudine door peritoneaaldialyse wordt verwijderd.

FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

3.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antivirale middelen voor systemisch gebruik, nucleoside en nucleotide reverse transcriptaseremmers, ATC-code: J05AF04.

Werkingsmechanisme

Stavudine, een analoog van thymidine, wordt door cellulaire kinasen gefosforyleerd tot stavudinetrifosfaat dat het hiv reverse-transcriptase inhibeert door competitie met het natuurlijke substraat, thymidinetrifosfaat.

Tevens remt het de synthese van viraal DNA door het veroorzaken van beëindiging van de DNA keten door een gebrek aan de 3'-hydroxylgroep, die nodig is voor verlenging van het DNA. Cellulair DNA polymerase γ is ook gevoelig voor remming door stavudinetrifosfaat, terwijl de cellulair polymerasen α en β worden geremd bij concentraties van respectievelijk het 4.000-voudige en het 40-voudige dan die nodig zijn om het hiv-reverse transcriptase te remmen.

Resistentie

Stavudine behandeling kan selecteren voor thymidine analoog mutaties(TAMs) geassocieerd met zidovudine resistentie en/of deze in stand houden. De afname in de gevoeligheid *in vitro* is subtiel en vereist twee of meer TAMs (in het algemeen M41L en T215Y) voordat de stavudine gevoeligheid is afgenomen (>1,5 keer). Deze TAMs worden gezien in een vergelijkbare frequentie bij stavudine als bij zidovudine tijdens de virale behandeling. De klinische relevantie van deze bevindingen suggereren dat stavudine in het algemeen vermeden zou moeten worden bij aanwezigheid van TAM's vooral M41L en T215Y.

De activiteit van stavudine wordt ook beïnvloed door multi-geneesmiddelresistente geassocieerde mutaties zoals Q151M. Daarnaast, is K65R gemeld voor patiënten die stavudine/didanosine kregen of stavudine/lamivudine, maar niet voor patiënten die alleen stavudine monotherapie kregen. V75T is uitgekozen *in vitro* door stavudine en vermindert 2-maal de gevoeligheid voor stavudine. Het komt bij ongeveer 1% van de patiënten voor die stavudine ontvangen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Zerit is bestudeerd in combinatie met andere antiretrovirale middelen als didanosine, lamivudine, ritonavir, indinavir, saquinavir, efavirenz en nelfinavir.

Bij niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde patiënten

Studie AI455-099 was een 48-weekse, gerandomiseerde, dubbel-blinde studie met Zerit (40 mg tweemaal daags), in combinatie met lamivudine (150 mg tweemaal daags) en efavirenz (600 mg eenmaal daags), in 391 niet eerder behandelde patiënten, met een mediane hoeveelheid CD4 cellen van 272 cellen/mm³ (61 tot 1.215 cellen/mm³) en een mediane plasma hiv-1 RNA van 4,80 log₁₀ kopieën/ml (2,6 tot 5,9 log₁₀ kopieën/ml) als uitgangswaarde. De patiënten waren voornamelijk mannelijk (79%) en niet-blank (58%) met een mediane leeftijd van 33 jaar (18 tot 68 jaar).

Studie AI455-096 was een 48-weekse, gerandomiseerde, dubbel-blinde studie met Zerit(40 mg tweemaal daags), in combinatie met lamivudine (150 mg tweemaal daags) en efavirenz (600 mg eenmaal daags), in 76 niet eerder behandelde patiënten, met een mediane hoeveelheid CD4 cellen van 261 cellen/mm³ (63 tot 962 cellen/mm³) en een mediane plasma hiv-1 RNA van 4,63 log₁₀ kopieën/ml (3,0 tot 5,9 log₁₀ kopieën/ml) als uitgangswaarde. De patiënten waren voornamelijk mannelijk (76%) en blank (66%) met een mediane leeftijd van 34 jaar (22 tot 67 jaar).

De resultaten van AI455-099 en AI455-096 zijn vermeld in tabel 1. Deze studies waren ontworpen om twee formuleringen van Zerit te vergelijken, waarvan de ene de in de handel gebrachte formulering was, gedoseerd zoals momenteel goedgekeurd in de productietikettering. Alleen de gegevens van de in de handel zijnde formulering worden gepresenteerd.

Tabel 1: Effectiviteit resultaten in week 48 (Studie AI455-099 en AI455-096)

| | AI455-099 | AI455-096 |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | Zerit + lamivudine + efavirenz | Zerit + lamivudine + efavirenz |
| Parameter | n=391 | n=76 |
| hiv RNA < 400 kopieën/ml, behandelrespons, % | | |

| Parameter | AI455-099 | AI455-096 |
|---|--|---|
| | Zerit + lamivudine + efavirenz n=391 | Zerit + lamivudine + efavirenz n=76 |
| Alle patiënten | 73 | 66 |
| hiv RNA < 50 kopieën/ml, behandelrespons, % | | |
| Alle patiënten | 55 | 38 |
| hiv RNA Gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde, log₁₀ kopieën/ml | | |
| Alle patiënten | -2,83 (n=321 ^a) | -2,64 (n=58) |
| CD4 Gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde, cellen/mm³ | | |
| Alle patiënten | 182 (n=314) | 195 (n=55) |

^a Aantal te evalueren patiënten.

Pediatrische patiënten

Het gebruik van stavudine bij adolescenten, kinderen en baby's wordt ondersteund door farmacokinetische gegevens en gegevens over veiligheid in pediatrie patiënten (Zie ook de rubrieken 4.8 en 5.2).

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid bedraagt $86 \pm 18\%$. Na een eenvoudige orale toediening van 0,5-0,67 mg/kg, bedroeg de C_{max} 810 ± 175 ng/ml. C_{max} en AUC namen proportioneel toe met de dosering over het bereik: intraveneus 0,0625-0,75 mg/kg en oraal 0,033-4,0 mg/kg.

Bij acht patiënten die tweemaal daags 40 mg kregen in nuchtere toestand, was de $AUC_{0-12uur}$ tijdens steady-state 1284 ± 227 ngh/ml (18%) (gemiddelde \pm SD (%CV)), de C_{max} was 536 ± 146 ng/ml (27%) en de C_{min} was 9 ± 8 ng/ml (89%). Een onderzoek bij asymptomatische patiënten toonde aan dat de systemische blootstelling gelijk is terwijl de C_{max} lager is en de T_{max} is verlengd als stavudine toegediend wordt tijdens een gestandaardiseerde maaltijd met een hoog vetgehalte in vergelijking met nuchtere omstandigheden. De klinische significantie hiervan is onbekend.

Distributie

Het schijnbaar verdelingsvolume in 'steady state' is 46 ± 21 l. Het was niet mogelijk om de spiegels van stavudine in de cerebrospinale vloeistof (CSF) te detecteren tot tenminste 2 uur na orale toediening. Vier uur na toediening was de verhouding in cerebrospinaal vocht/plasma $0,39 \pm 0,06$. Er treedt geen significante ophoping van stavudine op na herhaalde toediening elke 6, 8 of 12 uur. De binding van stavudine aan serum-eiwitten was verwaarloosbaar bij concentraties van 0,01 tot $11,4$ μ g/ml. De verdeling van stavudine is gelijkmatig over rode bloedcellen en plasma.

Biotransformatie

Onveranderd stavudine was de grootste geneesmiddel-gerelateerde component in de totale plasma radioactiviteit circulerend na een orale 80 mg dosis ¹⁴C-stavudine bij gezonde proefpersonen. De $AUC_{(inf)}$ voor stavudine was 61% van de $AUC_{(inf)}$ van de totaal circulerende radioactiviteit.

Metabolieten zijn geoxideerde stavudine, glucuronide conjugaten van stavudine en de geoxideerde metaboliet, en een N-acetylcysteïne conjugaat van ribose na glycosidische splitsing, suggererend dat thymine ook een metaboliet van stavudine is.

Eliminatie

Volgend op een orale 80-mg dosis ¹⁴C-stavudine aan gezonde proefpersonen, werd respectievelijk ongeveer 95% en 3% van de totale radioactiviteit teruggevonden in de urine en faeces. Ongeveer 70% van de oraal toegediende stavudine dosis werd uitgescheiden als onveranderd geneesmiddel in urine. De gemiddelde klaring door de nieren van de moederverbinding is ongeveer 272 ml/min,

overeenkomend met ongeveer 67% van de duidelijke orale klaring, wat wijst op actieve tubulaire secretie naast glomerulaire filtratie.

Bij hiv geïnficeerde patiënten is de totale klaring van stavudine 594 ± 164 ml/min en de nierklaring is 237 ± 98 ml/min. De totale klaring van stavudine schijnt hoger te zijn bij hiv-geïnficeerde patiënten, terwijl de renaleklaring gelijk is tussen gezonde proefpersonen en hiv-geïnficeerde patiënten. De werking en klinische betekenis van dit verschil zijn niet bekend. Na intraveneuze toediening wordt 42% (bereik: 13% tot 87%) van de dosis onveranderd in de urine uitgescheiden. De corresponderende waarden na enkelvoudige en meervoudige orale toediening bedragen respectievelijk 35% (bereik: 8% tot 72%) en 40% (bereik: 12%-82%). De gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van stavudine is 1,3 tot 2,3 uur na een éénmalige toediening of meervoudige doseringen en is onafhankelijk van de dosis. *In vitro* heeft stavudinetrifosfaat een intracellulaire halfwaardetijd van 3,5 uur in CEM T-cellen (een humane lymfoblastoïde cellijn) en perifere mononucleaire bloedcellen, hetgeen een tweemaal daagse dosering ondersteunt. De farmacokinetiek van stavudine was onafhankelijk van de tijd, aangezien de ratio tussen $AUC_{(0-1)}$ tijdens steady state en de $AUC_{(0-1)}$ na de eerste dosis ongeveer 1 bedroeg. Farmacokinetische parameters betreffende stavudine vertonen weinig intra- en inter-individuele variatie na orale toediening gewoonlijk respectievelijk ongeveer 15% en 25%.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie: de klaring van stavudine vermindert naarmate de creatinineklaring vermindert; daarom wordt aanbevolen de dosis Zerit aan te passen bij patiënten met verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie: de farmacokinetiek van stavudine bij patiënten met een verstoorde leverfunctie was identiek aan die bij patiënten met normale leverfunctie.

Pediatische patiënten

Adolescenten, kinderen en baby's: de totale blootstelling aan stavudine was vergelijkbaar wanneer adolescenten, kinderen en baby's ≥ 14 dagen een dosis van 2 mg/kg/dag en volwassenen een dosis van 1 mg/kg/dag kregen. De schijnbare klaring na orale toediening was ongeveer 14 ml/min/kg bij kinderen tussen de 5 weken en 15 jaar oud, 12 ml/min/kg bij baby's tussen de 14 en 28 dagen, en 5 ml/min/kg bij baby's op de dag van de geboorte. Twee tot drie uur na dosisinname, varieerden stavudine CSF/plasma ratio's van 16% tot 125% (gemiddelde $59\% \pm 35\%$).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens bij dieren toonden embryo-foetale toxiciteit aan bij zeer hoge expositie. Een *ex vivo* studie waarbij een volledig numaan placentamodel werd gebruikt, liet zien dat stavudine de foetale circulatie bereikte door eenvoudige diffusie. Een studie bij ratten toonde ook passage van stavudine door de placenta met een foetale weefselconcentratie van ongeveer 50% van die van de concentratie in het bloed van de moeder.

Stavudine was genotoxisch in *in vitro* testen met humane lymfocyten met trifosforyleringsactiviteit (waarbij geen "no-effect" niveau werd vastgesteld), of in muizen fibroblasten, en in een *in vivo* test voor chromosomale afwijkingen. Soortgelijke effecten zijn gezien voor andere nucleoside-analoga.

Stavudine was carcinogeen bij muizen (levertumoren) en ratten (levertumoren: cholangiocellulair, hepatocellulair, gemengd hepatocholangiocellulair, en/of vasculair; en carcinomen in de urineblaas) bij zeer hoge blootstelling. Er werd geen carcinogeniteit bemerkt bij doses van 400 mg/kg/dag bij muizen en 600 mg/kg/dag bij ratten, hetgeen correspondeert met blootstelling van respectievelijk 39 tot 168 keer de humane blootstelling en een niet-significant carcinogeen potentieel van stavudine in klinische therapie suggereert.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud

Lactose
Magnesiumstearaat
Microkristallijne cellulose
Natriumzetmeelglycolaat

Capsulehuls

Gelatine
IJzeroxide kleurstof (E172)
Siliciumdioxide
Natriumlaurylsulfaat
Titaandioxide (E171)

Zwarte inkt bevattende

Shellac
Propyleenglycol
Gezuiverd water
Kaliumhydroxide
IJzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. (Aclar/Alu blisterverpakking)
Bewaren beneden 30°C. (HDPE fles)
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE flessen, voorzien van een kinderveilige schroefdop (60 harde capsules per fles)

Aclar/aluminium doordrukstrips met 14harde capsules per strip en 4 strips per doos (56 harde capsules)

Met alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15
D15 T867
Ierland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/96/009/001 - 008

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08 mei 1996
Datum van laatste verlenging: 20 april 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zerit 200 mg poeder voor drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke fles bevat 200 mg stavudine.

De bereide oplossing bevat 1 mg stavudine per ml.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke fles bevat 31,5 mg propylhydroxybenzoaat (E216)

Elke fles bevat 315 mg methylhydroxybenzoaat (E218)

Elke fles bevat 10,15 g saccharose

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor drank.

Gebroken wit tot vaalroze, korrelig poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zerit is geïndiceerd als onderdeel van antivirale combinatietherapie voor de behandeling van hiv geïnfecteerde volwassen patiënten en pediatrische patiënten (vanaf geboorte) alleen wanneer andere antiretrovirale middelen niet gebruikt kunnen worden. De duur van de behandeling met Zerit dient zo kort mogelijk te duren (zie rubriek 4.2).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient ingeënt te worden door een arts die ervaring heeft met de behandeling van hiv-infectie (zie ook rubriek 4.4).

Voor patiënten die starten met een behandeling met Zerit dient de behandeling zo kort mogelijk te duren, indien mogelijk gevolgd door omschakeling naar een andere behandeling. Patiënten die doorgaan met een behandeling met Zerit moeten regelmatig gecontroleerd worden en indien mogelijk overstappen op een andere behandeling (zie rubriek 4.4).

Dosering

Volwassenen: de aanbevolen orale dosis is

| Gewicht van de patiënt | Zerit dosering |
|------------------------|------------------------------------|
| < 60 kg | 30 mg tweemaal daags (elke 12 uur) |
| ≥ 60 kg | 40 mg tweemaal daags (elke 12 uur) |

Pediatrische patiënten

Adolescenten, kinderen en baby's: de aanbevolen orale dosis is

| Gewicht en/of leeftijd van de patiënt | Zerit dosering |
|---------------------------------------|----------------|
|---------------------------------------|----------------|

| | |
|-----------------------------------|--|
| Van de geboorte* tot 13 dagen oud | 0,5 mg/kg tweemaal daags (elke 12 uur) |
| Tenminste 14 dagen oud en < 30 kg | 1 mg/kg tweemaal daags (elke 12 uur) |
| ≥ 30 kg | de dosering voor volwassenen |

* De verlaagde dosering voor neonaten van 0 tot 13 dagen is gebaseerd op gemiddelde studie gegevens en hoeft niet overeen te komen met individuele variatie in de nierontwikkeling. Doseeradviezen voor neonaten na een zwangerschapsduur van < 37 weken zijn niet beschikbaar.

De poeder voor drank van Zerit dient gebruikt te worden voor baby's jonger dan 3 maanden. Volwassen patiënten die problemen hebben met het doorslikken van de capsules dienen hun arts te vragen of het mogelijk is over te stappen op de poeder voor drank vorm van dit geneesmiddel.

Zie rubriek 6.6 voor instructies voor bereiding.

Dosisaanpassingen

Perifere neuropathie: als zich symptomen van perifere neuropathie ontwikkelen (meestal gekarakteriseerd door aanhoudende gevoelloosheid, tinteling of pijn in de voeten en/of handen) (zie rubriek 4.4), dienen patiënten te worden overgezet op een alternatief behandelingsregime, indien geschikt. In de zeldzame gevallen waarin dit niet in aanmerking komt, kan verlaging van de stavudine dosis worden overwogen, terwijl de symptomen van perifere neuropathie goed in de gaten worden gehouden en er voldoende virologische suppressie wordt bereikt.

De mogelijke voordelen van een doseringsverlaging moeten per geval worden afgewogen tegen de risico's, die door deze maatregel kunnen ontstaan (lagere intracellulaire concentraties).

Speciale populaties

Ouderen: Zerit is niet specifiek onderzocht bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Verminderde leverfunctie: een aanpassing van de aanvangsdosis is niet nodig.

Verminderde nierfunctie: de volgende doseringen worden aanbevolen

| Gewicht van de patiënt | Zerit dosis (op geleide van de creatinine klaring) | |
|------------------------|--|--|
| | > 36-50 ml/min | ≤ 25 ml/min (inclusief dialysepatiënten*) |
| < 60 kg | 15 mg tweemaal daags | 15 mg elke 24 uur |
| ≥ 60 kg | 20 mg tweemaal daags | 20 mg elke 24 uur |

* Dialysepatiënten dienen Zerit na de dialyse in te nemen, en op hetzelfde tijdstip op niet-dialyse dagen.

Omdat eliminatie via de urine ook bij pediatrie patiënten de belangrijkste eliminatie route is, kan de klaring van stavudine veranderen in pediatrie patiënten met verminderde nierfunctie. Alhoewel er onvoldoende gegevens zijn om een specifieke dosisaanpassing van Zerit in deze patiënten populatie aan te bevelen, moet een reductie van de dosis en/of een toename van de doseerintervallen worden overwogen. Er zijn geen dosis aanbevelingen voor pediatrie patiënten jonger dan 3 maanden met verminderde nierfunctie.

Wijze van toediening

Voor optimale absorptie dient Zerit op een lege maag te worden ingenomen (tenminste 1 uur voor de maaltijd), maar indien dit niet mogelijk is kan Zerit met een lichte maaltijd worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening met didanosine vanwege de kans op ernstige en/of levensbedreigende voorvallen met name melkzuuracidose, afwijkende leverfunctie, pancreatitis en perifere neuropathie (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hoewel bewezen is dat effectieve virale suppressie met antiretrovirale behandeling het risico van seksuele overdracht substantieel vermindert, kan een nog aanwezig risico niet worden uitgesloten. Voorzorgsmaatregelen om overdracht te voorkomen dienen te worden genomen in overeenstemming met nationale richtlijnen.

Behandeling met stavudine wordt geassocieerd met verschillende ernstige bijwerkingen, zoals melkzuuracidose, lipoatrofie en polyneuropathie, waarvoor mitochondriale toxiciteit een mogelijke onderliggende oorzaak is. Gezien deze mogelijke risico's dient voor iedere patiënt een batenrisicoanalyse gedaan te worden en een alternatieve antiretrovirale behandeling dient zorgvuldig overwogen te worden (zie *Melkzuuracidose*, *Lipoatrofie*, en *Perifere neuropathie* hieronder en rubriek 4.8).

Melkzuuracidose: melkzuuracidose, meestal geassocieerd met hepatomegalie en hepatische steatosis, is gerapporteerd met het gebruik van stavudine. Vroege symptomen (symptomatische hyperlactacidemie) omvatten benigne digestieve symptomen (misselijkheid, braken en buikpijn), aspecifieke malaise, verlies van eetlust, gewichtsverlies, respiratoire symptomen (snelle en/of diepe ademhaling) of neurologische symptomen (waaronder spierzwakte). Melkzuuracidose heeft een hoge mortaliteit tot gevolg en kan worden geassocieerd met pancreatitis, nefalen, nierfalen of spierverlamming. Melkzuuracidose trad gewoonlijk na een paar maanden behandeling op. Behandeling met stavudine dient gestaakt te worden in geval van symptomatische hyperlactacidemie en metabole/melkzuuracidose, progressieve hepatomegalie of snel stijgende aminotransferasespiegels. Voorzichtigheid is geboden wanneer stavudine wordt toegediend aan elke patiënt (in het bijzonder dikke vrouwen) met hepatomegalie, hepatitis of andere bekende risicofactoren voor leverziekte en hepatische steatose (waaronder bepaalde geneesmiddelen en alcohol). Patiënten, die ook geïnfecteerd zijn met hepatitis C en worden behandeld met interferon alfa en ribavirine kunnen een speciaal risico hebben. Patiënten met een verhoogd risico dienen nauwkeurig te worden gevolgd (Zie ook rubriek 4.6).

Leverziekte: hepatitis of leverfalen, die in sommige gevallen fataal was, is gemeld. De veiligheid en werkzaamheid van stavudine zijn niet vastgesteld bij patiënten met ernstige onderliggende leveraandoeningen. Patiënten met chronische hepatitis B of C en die worden behandeld met antiretrovirale therapie hebben een hoger risico op ernstige en mogelijk fatale bijwerkingen aan de lever. Bij gelijktijdige antiretrovirale therapie voor hepatitis B of C, zie ook de relevante productinformatie voor deze geneesmiddelen.

Patiënten met een eerder bestaande leverfunctiestoornis waaronder chronische actieve hepatitis hebben een verhoogde frequentie van leverfunctiestoornissen tijdens antiretrovirale combinatietherapie en moeten volgens de gangbare praktijk worden gecontroleerd. Als de leveraandoening bij dergelijke patiënten erger blijkt te worden, moet onderbreking of stopzetting van de behandeling worden overwogen.

In het geval van snel stijgende transaminasespiegels (ALAT/AST > 5 keer de bovengrens van de normaalwaarden), dient staken van de behandeling met Zerit en ieder mogelijk hepatotoxische geneesmiddel overwogen te worden.

Lipoatrofie: het is aangetoond dat stavudine op basis van mitochondriale toxiciteit verlies van subcutaan vet veroorzaakt, wat het meest duidelijk is in het gezicht, op de ledematen en op de billen.

In gerandomiseerde klinische onderzoeken met behandelingsnaïeve patiënten ontwikkelde een groter deel van de patiënten die behandeld werden met stavudine klinische lipoatrofie in vergelijking met andere nucleosiden (tenofovir of abacavir). Dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) toonde een

algemene afname van perifeer vet bij met stavudine behandelde patiënten in vergelijking met een toename van perifeer vet of geen verandering bij patiënten behandeld met andere NRTI's (tenofovir, abacavir of zidovudine). De incidentie en ernst van lipoatrofie zijn cumulatief in de tijd bij stavudine-bevattende behandelingschema's. In klinische onderzoeken leidde het overzetten van stavudine naar andere nucleosiden (tenofovir of abacavir) tot een toename van perifeer vet met weinig tot geen verbetering van klinische lipoatrofie. Gezien de mogelijke risico's van het gebruik van Zerit, waaronder lipoatrofie, dient voor iedere patiënt een baten-risico analyse gedaan te worden en dient een alternatieve antiretrovirale behandeling zorgvuldig overwogen te worden. Patiënten behandeld met Zerit dienen regelmatig onderzocht en bevraagd te worden op tekenen van lipoatrofie. Wanneer een dergelijke beloop gevonden wordt, dient het staken van Zerit overwogen te worden.

Gewicht en metabole parameters: een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levenswijze. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde klinische behandelrichtlijnen. Lipidenstoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

Perifere neuropathie: tot 20% van de patiënten behandeld met Zerit zal perifere neuropathie ontwikkelen, vaak beginnend na enkele maanden van behandeling. Patiënten met perifere neuropathie in de anamnese, of met andere risicofactoren (bijvoorbeeld alcohol, geneesmiddelen zoals als isoniazide) lopen in het bijzonder risico. Patiënten moeten worden gecontroleerd op symptomen (aanhoudende gevoelloosheid, tintelingen of pijn in de voeten/handen) en indien aanwezig dienen patiënten te worden overgezet naar een alternatieve behandeling (zie rubriek 4.2 en *Niet aanbevolen combinaties*, hieronder).

Pancreatitis: patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis hadden een incidentie van ongeveer 5% bij gebruik van Zerit, vergeleken met ongeveer 2% bij patiënten zonder deze voorgeschiedenis. Patiënten met een hoog risico op pancreatitis of die producten gebruiken die zijn geassocieerd met pancreatitis dienen streng gecontroleerd te worden op symptomen van deze aandoening.

Immuunreacteringsyndroom: Bij met het geïnficeerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immunodeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis carinii* pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Osteonecrose: hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden hiv-infectie en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

Hulpstoffen: de drank bereid met poeder voor drank bevat 50 mg sacharose per ml. Hier moet rekening mee worden gehouden bij patiënten met diabetes mellitus. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase deficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Kan schadelijk zijn voor de tanden. Dit geneesmiddel bevat methylhydroxybenzoaat (E218) en propylhydroxybenzoaat (E216) die allergische reacties kunnen veroorzaken (mogelijk vertraagd).

Niet aanbevolen combinaties: pancreatitis (fataal en niet fataal) en perifere neuropathie (ernstig in sommige gevallen) zijn gemeld in hiv-geïnfecteerde patiënten behandeld met stavudine in combinatie met hydroxyurea en didanosine (zie rubriek 4.3). Hepatotoxiciteit en leverfalen resulterend in overlijden werden gemeld gedurende postmarketing surveillance studies in hiv-geïnfecteerde patiënten die behandeld werden met antiretrovirale middelen en hydroxyurea; fatale leveraandoeningen werden het vaakst gemeld bij patiënten behandeld met stavudine, hydroxyurea en didanosine. Daarom dient hydroxyurea niet gebruikt te worden in de behandeling van hiv-infecties.

Oudere personen: het gebruik van Zerit bij personen ouder dan 65 jaar werd niet specifiek onderzocht.

Pediatrische patiënten

Kinderen jonger dan 3 maanden: veiligheidsgegevens van klinische studies met een behandelingsduur tot 6 weken bij 179 pasgeborenen en kinderen jonger dan 3 maanden zijn beschikbaar (zie rubriek 4.8).

Speciale aandacht dient te worden besteed aan de antiretrovirale behandelingshistorie en het resistentieprofiel van de hiv-stam bij de moeder.

Mitochondriale dysfunctie na blootstelling in utero: nucleos(t)ide-analogen kunnen een effect hebben op de mitochondriale functie in variabele gradaties, hetgeen het meest uitgesproken is met stavudine, didanosine en zidovudine. Er zijn meldingen van mitochondriale dysfunctie bij hiv-negatieve kinderen die *in utero* en/of postnataal zijn blootgesteld aan nucleos(t)ide-analogen (zie ook rubriek 4.8); deze betroffen voornamelijk behandeling met schema's die zidovudine bevatten. De belangrijkste gemelde bijwerkingen zijn hematologische stoornissen (anemie, neutropenie) en metabole stoornissen (hyperlactacidemie, hyperlipasemie). Deze bijwerkingen waren vaak van voorbijgaande aard. Laat optredende neurologische stoornissen zijn zelden gemeld (hypertonie, convulsies, afwijkend gedrag). Of dergelijke neurologische stoornissen voorbijgaand of permanent zijn is thans onbekend. Met deze bevindingen moet rekening worden gehouden bij kinderen die *in utero* werden blootgesteld aan nucleos(t)ide-analogen en die ernstige klinische bevindingen van onbekende etiologie vertonen, met name neurologische bevindingen. Deze bevindingen beïnvloeden niet de huidige nationale aanbevelingen voor het gebruik van antiretrovirale behandeling bij zwangere vrouwen ter preventie van verticale overdracht van hiv.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De combinatie van stavudine met didanosine is gecontra-indiceerd gezien het feit dat beide geneesmiddelen een hoge toxiciteit op mitochondriale toxiciteit vertonen (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Aangezien stavudine actief wordt uitgescheiden door de niertubuli, is interactie mogelijk met andere geneesmiddelen die actief worden uitgescheiden, b.v. met trimethoprim. Er is echter geen klinisch relevante farmacokinetische interactie gezien met lamivudine.

Zidovudine en stavudine worden gefosforyleerd door het cellulaire enzym (thymidine kinase), dat bij voorkeur zidovudine fosforyleert, waardoor de fosforylering van stavudine tot de actieve trifosfaatvorm afneemt. Het wordt daarom niet aanbevolen om zidovudine in combinatie met stavudine te gebruiken.

in vitro studies geven aan dat de activatie van stavudine wordt geremd door doxorubicine en ribavirine, maar niet door andere geneesmiddelen, die gebruikt worden bij hiv-infectie en die op een zelfde manier worden gefosforyleerd, bijvoorbeeld didanosine, zalcitabine, ganciclovir en foscarnet. Daarom dient men voorzichtig te zijn met gelijktijdige toediening van stavudine en doxorubicine of ribavirine. De invloed van stavudine op de fosforyleringskinetiek van nucleoside analogen andere dan zidovudine is niet onderzocht.

Klinisch significante interacties van stavudine of stavudine plus didanosine met nelfinavir zijn niet waargenomen.

Stavudine remt de belangrijke cytochroom P450 isovormen CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4 niet; daarom is het onwaarschijnlijk dat er klinisch significante geneesmiddelinteracties optreden met geneesmiddelen, die via deze routes gemetaboliseerd worden.

Omdat stavudine niet aan eiwitten gebonden wordt, is het niet te verwachten dat het de farmacokinetiek van eiwitgebonden geneesmiddelen beïnvloedt.

Er zijn geen formele studies gedaan naar interacties met andere geneesmiddelen.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Zerit dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk. De klinische ervaring bij zwangere vrouwen is beperkt, maar aangeboren afwijkingen en miskramen zijn gemeld.

In studie AI455-094, uitgevoerd in Zuid-Afrika, zijn 362 moeder-kind paren geïncludeerd in een van moeder-naar-kind-transmissie preventiestudie. Behandelings-naïeve zwangere vrouwen werden opgenomen in de studie bij een zwangerschapsduur van 34-36 weken en kregen antiretrovirale behandeling tot de bevalling. Antiretrovirale profylaxe, identiek aan de middelen gegeven aan de moeder, werd binnen 36 uur na de geboorte aan de pasgeborene gegeven en gedurende 6 weken gecontinueerd. In de stavudine bevattende armen werden de moeders gedurende 6 weken behandeld met stavudine 1 mg/kg tweemaal daags. De volgduur was tot de leeftijd van 24 weken. De moeder-kind paren werden gerandomiseerd voor het krijgen van stavudine (N= 91), didanosine (N= 94), stavudine + didanosine (N= 88) of zidovudine (N= 89). De 95% betrouwbaarheidsintervallen van de moeder-naar-kind-transmissie cijfers waren 5,4-19,3% (stavudine); 5,2-18,7% (didanosine); 1,3-11,2% (stavudine + didanosine) en 1,9-12,6% voor zidovudine.

Voorlopige veiligheidsgegevens van deze studie (zie ook rubriek 4.8), toonden een toename van de kindermortaliteit bij de stavudine + didanosine (10%) behandelingsgroep vergeleken met de stavudine (2%), didanosine (3%) of zidovudine (6%) groepen, met een hogere incidentie van doodgeborenen in de stavudine + didanosine groep. Gegevens over het melkzuur in het bloed werden in deze studie niet verzameld.

Echter, melkzuuracidose, soms dodelijk, is gemeld bij zwangere vrouwen die de combinatie van didanosine en stavudine kregen met of zonder andere anti-retrovirale behandeling (zie rubriek 4.3 en 4.4). Embryo-fatale toxiciteit is alleen opgemerkt bij hogere doseringen in dieren. Preklinische studies lieten een passage van stavudine door de placenta zien (zie rubriek 5.3). Totdat aanvullende gegevens beschikbaar komen dient Zerit alleen na zorgvuldige overweging tijdens de zwangerschap te worden gebruikt; er is onvoldoende informatie om Zerit voor de preventie van transmissie van hiv van moeder-naar-kind aan te bevelen.

Borstvoeding

Het wordt aanbevolen dat hiv-geïnfecteerde vrouwen hun kind in geen geval borstvoeding dienen te geven om overdracht van hiv te vermijden.

De beschikbare gegevens over de excretie van stavudine in menselijke moedermelk zijn ontoereikend om het risico voor het kind te beoordelen. Studies bij zogende ratten toonden aan dat stavudine in de moedermelk uitgescheiden wordt. Daarom dient moeders aangeraden te worden de borstvoeding te stoppen vóór een behandeling met Zerit.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen aanwijzingen voor verminderde vruchtbaarheid waargenomen bij ratten bij blootstelling aan hoge doseringen (tot aan 216 maal die waargenomen bij de aanbevolen klinische dosering).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Stavudine kan duizeligheid en/of slaperigheid veroorzaken. Patiënten moeten geïnstrueerd worden dat ze als ze deze symptomen ervaren mogelijk gevaarlijke taken zoals voertuigen besturen of machines bedienen moeten vermijden

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Behandeling met stavudine wordt geassocieerd met verschillende ernstige bijwerkingen, zoals melkzuuracidose, lipoatrofie en polyneuropathie, waarvan mitochondriale toxiciteit een mogelijke onderliggende oorzaak is. Gezien deze mogelijke risico's dient voor iedere patiënt een baten-risico analyse gedaan te worden en alternatieve antiretrovirale behandeling dient zorgvuldig overwogen te worden (zie rubriek 4.4 en hieronder).

Gevallen van melkzuuracidose, soms fataal, meestal geassocieerd met ernstige hepatomegalie en hepatische steatose, zijn gemeld bij < 1% van de patiënten die stavudine nemen in combinatie met andere antiretrovirale middelen (zie rubriek 4.4).

Spierzwakte is in zeldzame gevallen gemeld bij patiënten die antiretrovirale combinatietherapie ontvingen, inclusief Zerit. De meest van deze gevallen deden zich voor in de context van symptomatische hyperlactacidemie of melkzuuracidose syndroom (zie rubriek 4.4). Het beloop van deze spierzwakte kan lijken op de klinische presentatie van het syndroom van Guillain-Barré (inclusief respiratoire insufficiëntie). Symptomen kunnen blijven bestaan of verergeren na het staken van de therapie.

Hepatitis of leverfalen, in sommige gevallen fataal, is gemeld met het gebruik van (zie rubriek 4.4).

Lipoatrofie werd vaak gemeld bij patiënten behandeld met stavudine in combinatie met andere antiretrovirale middelen (zie rubriek 4.4).

Perifere neuropathie is waargenomen in combinatiestudies van Zerit met lamivudine plus efavirenz; de frequentie van perifere neurologische symptomen was 19% (6% voor matig tot ernstig), met een percentage van discontinuering toe te schrijven aan neuropathie van 2%. Meestal verdwenen de symptomen na dosisverlaging of onderbreking van stavudine.

Pancreatitis, incidenteel fataal, is gerapporteerd bij 2-3% van de patiënten die aan klinische studies met combinatietherapie deelnamen (zie rubriek 4.4). Pancreatitis werd gemeld in < 1% van de patiënten in studies met Zerit in combinatietherapie.

Getailleerd overzicht van bijwerkingen

Matig tot zwaardere bijwerkingen met ten minste een mogelijk verband met het behandelingsschema (volgens de onderzoeker) die gemeld zijn voor 467 patiënten die behandeld zijn met Zerit in combinatie met lamivudine en efavirenz in twee gerandomiseerde klinische onderzoeken en een lange-termijn follow-up studie (totale follow-up: mediaan 56 weken zich uitstrekkend tot 119 weken) worden hieronder weergegeven. Ook weergegeven zijn bijwerkingen waargenomen tijdens post-marketing in samenhang met stavudine-bevattende antiretrovirale therapie. De frequentie van de hieronder genoemde bijwerkingen is gebaseerd op de volgende categorisatie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100, < 1/10$); soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$);

of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

| | |
|--|--|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen: | zelden: anemie* zeer zelden: neutropenie*, trombocytopenie* |
| Endocriene aandoeningen: | soms: gynaecomastie |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen: | vaak: lipoatrofie**, asymptomatische hyperlactacidemie soms: melkzuuracidose (in sommige gevallen gepaard gaande met spierzwakte), anorexia zelden: hyperglykemie* zeer zelden: diabetes mellitus* |
| Psychische stoornissen: | vaak: depressie soms: angst, emotionele labiliteit |
| Zenuwstelselaandoeningen: | vaak: perifere neurologische symptomen, inclusief perifere neuropathie, paresthesie en perifere neuritis, duizeligheid, abnormale dromen, hoofdpijn, slapeloosheid, abnormale gedachten, slaperigheid zeer zelden: spierzwakte* (meestal gemeld in de context van symptomatische hyperlactacidemie of melkzuuracidose syndroom) |
| Maagdarmsstelselaandoeningen: | vaak: diarree, buikpijn, misselijkheid, dyspepsie soms: pancreatitis, irritable |
| Lever- en galaandoeningen: | soms: hepatitis of geelzucht zelden: hepatische steatosis* zeer zelden: leverfalen* |
| Huid- en onderhuidaandoeningen: | vaak: uitslag, pruritus soms: urticaria |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen: | soms: arthralgie, myalgie |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: | vaak: vermoeidheid soms: asthenie |

* bijwerkingen postmarketing waargenomen geassocieerd met stavudine-bevattende antiretrovirale behandeling

** Zie sectie Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen voor meer informatie.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Immuunreacteringsyndroom: Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Lipoatrofie: het is aangetoond dat stavudine verlies van subcutaan vet veroorzaakt, wat het meest duidelijk is in het gezicht, op de ledematen en op de billen. De incidentie en de ernst van lipoatrofie hangen samen met cumulatieve blootstelling en is vaak niet reversibel wanneer de

stavudinebehandeling wordt gestopt. Patiënten die Zerit krijgen, moeten regelmatig onderzocht worden op tekenen van lipoatrofie en moeten hiernaar gevraagd worden. Indien lipoatrofie zich lijkt te ontwikkelen, moet de behandeling met Zerit niet worden voortgezet (zie rubriek 4.4).

Metabole parameters: het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Osteonecrose: er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden hiv-infectie of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

Laboratoriumafwijkingen: laboratoriumafwijkingen, die in deze twee onderzoeken en in een lopende follow-up onderzoek gemeld zijn, betroffen verhogingen van ALAT ($> 5 \times \text{ULN}$) in 3%, van AST ($> 5 \times \text{ULN}$) in 3% en van lipase ($\geq 2,1 \text{ ULN}$) in 3% van de patiënten in de Zerit groep. Neutropenie ($< 750 \text{ cellen/mm}^3$) werd gemeld bij 5%, trombocytopenie (plaatjes $< 50.000/\text{mm}^3$) bij 2% en laag hemoglobine ($< 8 \text{ g/dl}$) bij minder dan 1% van de patiënten die Zerit ontvingen. Macrocytose was in deze studies niet onderzocht, maar bleek in een eerder onderzoek geassocieerd te worden met het gebruik van Zerit (MCV $> 112 \text{ fl}$ trad op bij 30% van de patiënten, die werden behandeld met Zerit).

Pediatrische patiënten

Adolescenten, kinderen en baby's: bijwerkingen en ernstige afwijkingen in de laboratoriumwaarden, die werden gemeld voor pediatriche patiënten, in leeftijd variërend van de geboorte tot adolescentie, die stavudine kregen in klinische studies, waren over het algemeen hetzelfde in type en frequentie als bij volwassenen. Echter, klinisch significante perifere neuropathie is minder frequent. Deze studies omvatten ACTG 240, waar 105 pediatriche patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot 6 jaar Zerit 2 mg/kg/dag kregen voor een mediaan van 6,4 maanden, een gecontroleerd klinisch onderzoek waar 185 pasgeborenen Zerit 2 mg/kg/dag als monotherapie (of in combinatie met didanosine kregen van de geboorte tot de leeftijd van 6 weken; en een klinisch onderzoek waar 8 pasgeborenen Zerit 2 mg/kg/dag in combinatie met didanosine en zelfinavir kregen van de geboorte tot de leeftijd van 4 weken.

In studie AI455-094 (zie ook rubriek 4.6), was de follow-up periode voor de veiligheid beperkt tot slechts 6 maanden, welke niet toereikend kan zijn om lange-termijn gegevens over neurologische bijwerkingen en mitochondriale toxiciteit te vergaren. Relevante niveau 3-4 afwijkingen in de laboratoriumwaarden bij de 9 met stavudine behandelde kinderen waren: lage neutrofielen bij 7%, laag hemoglobine bij 1%, ALAT toename bij 1% en geen lipase afwijkingen. Gegevens van melkzuur in het bloed werden niet verzameld. Er werden geen opmerkelijke verschillen in de frequentie van bijwerkingen gezien tussen de behandelingsgroepen. Er was echter een toegenomen kindermortaliteit in de stavudine + didanosine (10%) behandelingsgroep in vergelijking met de stavudine (2%), didanosine (3%) of zidovudine (6%) groepen, met een hogere incidentie van doodgeborenen in de stavudine + didanosine groep.

Mitochondriale dysfunctie: onderzoek van de postmarketing veiligheids database toont dat bijwerkingen die indicatief zijn voor mitochondriale dysfunctie gemeld zijn in de aan één of meer nucleoside analogen blootgestelde neonaten- en kinderspopulatie (zie ook rubriek 4.4). De hiv status van pasgeborenen en baby's ≤ 3 maanden oud was negatief, voor oudere kinderen neigde deze naar positief. Het bijwerkingenprofiel voor pasgeborenen en baby's ≤ 3 maanden toonde een toename in melkzuurspiegels, neutropenie, anemie, trombocytopenie, toename van levertransaminases en toename van lipiden, inclusief hypertriglyceridemie. Het aantal meldingen voor oudere kinderen was te klein om een patroon te kunnen identificeren.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

Studie AI455-096 was een 48-weekse, gerandomiseerde, dubbel-blinde studie met Zerit(40 mg tweemaal daags), in combinatie met lamivudine (150 mg tweemaal daags) en efavirenz (600 mg eenmaal daags), in 76 niet eerder behandelde patiënten, met een mediane hoeveelheid CD4 cellen van 261 cellen/mm³ (63 tot 962 cellen/mm³) en een mediane plasma hiv-1 RNA van 4,63 log₁₀ kopiën/ml (3,0 tot 5,9 log₁₀ kopiën/ml) als uitgangswaarde. De patiënten waren voornamelijk mannelijk (76%) en blank (66%) met een mediane leeftijd van 34 jaar (22 tot 67 jaar).

De resultaten van AI455-099 en AI455-096 zijn vermeld in tabel 1. Deze studies waren ontworpen om twee formuleringen van Zerit te vergelijken, waarvan de ene de in de handel gebrachte formulering was, gedoseerd zoals momenteel goedgekeurd in de productiekettering. Alleen de gegevens van de in de handel zijnde formulering worden gepresenteerd.

Tabel 1: Effectiviteit resultaten in week 48 (Studie AI455-099 en AI455-096)

| Parameter | AI455-099 | AI455-096 |
|---|---|--|
| | Zerit + lamivudine + efavirenz n=391 | Zerit + lamivudine + efavirenz n=70 |
| hiv RNA < 400 kopieën/ml, behandelrespons, % | | |
| Alle patiënten | 73 | 66 |
| hiv RNA < 50 kopieën/ml, behandelrespons, % | | |
| Alle patiënten | 55 | 38 |
| hiv RNA Gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde, log₁₀ kopieën/ml | | |
| Alle patiënten | -2,83 (n=321 ^a) | -2,64 (n=58) |
| CD4 Gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde, cellen/mm³ | | |
| Alle patiënten | 182 (n=314) | 195 (n=55) |

^a Aantal te evalueren patiënten.

Pediatrische patiënten

Het gebruik van stavudine bij adolescenten, kinderen en baby's wordt ondersteund door farmacokinetische gegevens en gegevens over veiligheid in pediatrie patiënten (zie ook de rubrieken 4.8 en 5.2).

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid bedraagt 86±18%. Na meervoudige orale toediening van 0,5-0,67 mg/kg, bedroeg de C_{max} 810±175 ng/ml. C_{max} en AUC namen proportioneel toe met de dosering over het bereik: intraveneus 0,0625-0,75 mg/kg en oraal 0,033-4,0 mg/kg.

Bij acht patiënten die tweemaal daags 40 mg kregen in nuchtere toestand, was de AUC_{0-12uur} tijdens steady-state 1284±227 ng·h/ml (18%) (gemiddelde ± SD [%CV]), de C_{max} was 536±146 ng/ml (27%) en de C_{min} was 9±8 ng/ml (89%). Een onderzoek bij asymptomatische patiënten toonde aan dat de systemische blootstelling gelijk is terwijl de C_{max} lager is en de T_{max} is verlengd als stavudine ongediend wordt tijdens een gestandaardiseerd maal met een hoog vetgehalte in vergelijking met nuchtere omstandigheden. De klinische significantie hiervan is onbekend.

Distributie

Het schijnbaar verdelingsvolume in 'steady state' is 46±21 l. Het was niet mogelijk om de spiegels van stavudine in de cerebrospinale vloeistof (CSF) te detecteren tot tenminste 2 uur na orale toediening. Vier uur na toediening was de verhouding in cerebrospinaal vocht/plasma 0,39±0,06. Er treedt geen significante ophoping van stavudine op na herhaalde toediening elke 6, 8 of 12 uur. De binding van stavudine aan serum-eiwitten was verwaarloosbaar bij concentraties van 0,01 tot 11,4 µg/ml. De verdeling van stavudine is gelijkmatig over rode bloedcellen en plasma.

Biotransformatie

Onveranderd stavudine was de grootste geneesmiddel-gerelateerde component in de totale plasma radioactiviteit circulerend na een orale 80 mg dosis ¹⁴C-stavudine bij gezonde proefpersonen. De AUC(*inf*) voor stavudine was 61% van de AUC(*inf*) van de totaal circulerende radioactiviteit. Metabolieten zijn geoxideerde stavudine, glucuronide conjugaten van stavudine en de geoxideerde metaboliet, en een N-acetylcysteïne conjugaat van ribose na glycosidische splitsing, suggererend dat thymine ook een metaboliet van stavudine is.

Eliminatie

Volgend op een orale 80-mg dosis ¹⁴C-stavudine aan gezonde proefpersonen, werd respectievelijk ongeveer 95% en 3% van de totale radioactiviteit werd respectievelijk teruggevonden in de urine en faeces. Ongeveer 70% van de oraal toegediende stavudine dosis werd uitgescheiden als onveranderd geneesmiddel in urine. De gemiddelde klaring door de nieren van de moederverbinding is ongeveer 272 ml/min, overeenkomend met ongeveer 67% van de duidelijke orale klaring, wat wijst op actieve tubulaire secretie naast glomerulaire filtratie.

Bij hiv geïnfecteerde patiënten, is de totale klaring van stavudine 594± 164 ml/min, en de nierklaring is 237± 98 ml/min. De totale klaring van stavudine schijnt hoger te zijn bij hiv-geïnfecteerde patiënten, terwijl de renale klaring gelijk is tussen gezonde proefpersonen en hiv-geïnfecteerde patiënten. De werking en klinische betekenis van dit verschil zijn niet bekend. Na intraveneuze toediening wordt 42% (bereik: 13% tot 87%) van de dosis onveranderd in de urine uitgescheiden. De corresponderende waarden na enkelvoudige en meervoudige orale toediening bedragen respectievelijk 35% (bereik: 8% tot 72%) en 40% (bereik: 12%-82%). De gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van stavudine is 1,3 tot 2,3 uur na enkelvoudige toediening of meervoudige doseringen en is onafhankelijk van de dosis. *In vitro* heeft stavudintrifosfaat een intracellulaire halfwaardetijd van 3,5 uur in CEM T-cellen (een humane lymfoblastoïde cellijn) en perifere mononucleaire bloedcellen, hetgeen een tweemaal daags dosering ondersteunt.

De farmacokinetiek van stavudine was onafhankelijk van de tijd, aangezien de ratio tussen AUC_(ss) tijdens steady state en de AUC₍₀₋₁₎ na de eerste dosis ongeveer 1 bedroeg. Farmacokinetische parameters betreffende stavudine vertonen weinig intra- en inter-individuele variatie; na orale toediening gewoonlijk respectievelijk ongeveer 15% en 25%.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie: de klaring van stavudine vermindert naarmate de creatinineklaring vermindert; daarom wordt aanbevolen de dosis Zerit aan te passen bij patiënten met verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie: de farmacokinetiek van stavudine bij patiënten met een verstoorde leverfunctie was identiek aan die bij patiënten met normale leverfunctie.

Pedagische patiënten

Adolescenten, kinderen en baby's: de totale blootstelling aan stavudine was vergelijkbaar wanneer adolescenten, kinderen en baby's ≥ 14 dagen een dosis van 2 mg/kg/dag en volwassenen een dosis van 1 mg/kg/dag kregen. De schijnbare klaring na orale toediening was ongeveer 14 ml/min/kg bij kinderen tussen de 5 weken en 15 jaar oud, 12 ml/min/kg bij baby's tussen de 14 en 28 dagen, en 5 ml/min/kg bij baby's op de dag van de geboorte. Twee tot drie uur na dosisinname, varieerden stavudine CSF/plasma ratio's van 16% tot 125% (gemiddelde 59% ± 35%).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens bij dieren tonen embryo-foetale toxiciteit aan bij zeer hoge expositie. Een *ex vivo* studie waarbij een voldragen humaan placentamodel werd gebruikt, liet zien dat stavudine de foetale

circulatie bereikt door eenvoudige diffusie. Een studie bij ratten toonde ook passage van stavudine door de placenta, met een foetale weefselconcentratie van ongeveer 50% van die van de concentratie in het bloed van de moeder.

Stavudine was genotoxisch in *in vitro* testen met humane lymfocyten met trifosforyleringsactiviteit (waarin geen "no-effect" niveau werd vastgesteld), of in muizen fibroblasten, en in een *in vivo* test voor chromosomale afwijkingen. Soortgelijke effecten zijn gezien voor andere nucleoside analoga. Stavudine was carcinogeen bij muizen (levertumoren) en ratten (levertumoren: cholangiocellulair, hepatocellulair, gemengd hepatocholangiocellulair, en/of vasculair; en carcinomen in de urineblaas) bij zeer hoge blootstelling. Er werd geen carcinogeniteit bemerkt bij doses van 400 mg/kg/dag bij muizen en 600 mg/kg/dag bij ratten, hetgeen correspondeert met blootstelling van respectievelijk 39 tot 168 keer de humane blootstelling en een niet-significant carcinogeen potentieel van stavudine in klinische therapie suggereert.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kersenaroma
Methylhydroxybenzoaat (E218)
Propylhydroxybenzoaat (E216)
Siliciumdioxide
Dimethylpolysiloxaan
Natriumcarmellose
Sorbinezuur
Stearaatemulgatoren
Saccharose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na bereiding, bewaren van de oplossing in de koelkast (2°C - 8°C) gedurende 30 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Het droge poeder bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming van vocht.

Zie rubriek 6.3 voor bewaarcondities van het bereide geneesmiddel.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

100 ml fles voorzien van een kinderveilige schroefdop, vulmerkteken (200 ml drank na bereiding), en maatbekertje.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor bereiding

Zerit dient bereid te worden met water zodat 200 ml bruikbare oplossing ontstaat (concentratie van 1 mg stavudine/ml).

Om Zerit te bereiden, voeg 202 ml water toe aan de oorspronkelijk fles (wanneer de patiënt de oplossing maakt moet de instructie worden gegeven tot de bovenste rand van het etiket op de fles, aangegeven door het pijl-teken, te vullen). Sluit de dop.

De fles dient goed geschud te worden tot het poeder volledig opgelost is. De oplossing is een kleurloos tot lichtroze, wazige oplossing.

De oplossing dient afgeleverd te worden in de oorspronkelijke fles met maatbekertje, of voor doses van minder dan 10 ml met een spuitje. De patiënt aanraden de fles goed te schudden vóór elke dosis af te meten.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/96/009/009

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08 mei 1996

Datum van laatste verlenging: 20 april 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NASEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREFFING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Aesica Queenborough Limited, North Road, Queenborough, Kent, ME11 5EL, Verenigd Koninkrijk

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (Zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau; steevast wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIPSUMMER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

TEKST OP KARTONNEN DOOSJE (BLISTER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zerit 15 mg harde capsules
stavudine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 15 mg stavudine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactose

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

56 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. LAATSTE GEBRUIKSDATUM

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/96/009/002

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

Zerit 15 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

FC
N:
NN:>

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

TEKST OP BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zerit 15 mg harde capsules
stavudine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

TEKST OP KARTONNEN DOOSJE EN ETIKET FLESJE (FLES PRESENTATIE)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zerit 15 mg harde capsules
stavudine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 15 mg stavudine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactose

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. LAATSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/96/009/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRILLEN

Buitenverpakking: Zerit 15 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

CC:
NN:
<NN:>

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

TEKST OP KARTONNEN DOOSJE (BLISTER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zerit 20 mg harde capsules
stavudine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 20 mg stavudine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactose

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

56 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. LAATSTE GEBRUIKSDATUM

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/96/009/004

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRILLEN

Zerit 20 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

CC:
NN:
<NN:>

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

TEKST OP BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zerit 20 mg harde capsules
stavudine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

TEKST OP KARTONNEN DOOSJE EN ETIKET FLESJE (FLES PRESENTATIE)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zerit 20 mg harde capsules
stavudine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 20 mg stavudine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactose

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. LAATSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/96/009/003

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRILLEN

Buitenverpakking: Zerit 20 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

CC:
NN:
<NN:>

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

TEKST OP KARTONNEN DOOSJE (BLISTER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zerit 30 mg harde capsules
stavudine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 30 mg stavudine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactose

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

56 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. LAATSTE GEBRUIKSDATUM

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/96/009/006

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRILLEN

Zerit 30 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

CC:
NN:
<NN:>

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

TEKST OP BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zerit 30 mg harde capsules
stavudine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

TEKST OP KARTONNEN DOOSJE EN ETIKET FLESJE (FLES PRESENTATIE)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zerit 30 mg harde capsules
stavudine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 30 mg stavudine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactose

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. LAATSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/96/009/005

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRILLEN

Buitenverpakking: Zerit 30 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

CC:
NN:
<NN:>

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

TEKST OP KARTONNEN DOOSJE (BLISTER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zerit 40 mg harde capsules
stavudine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 40 mg stavudine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactose

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

56 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. LAATSTE GEBRUIKSDATUM

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/96/009/008

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRILLEN

Zerit 40 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

CC:
NN:
<NN:>

GEGEVENS IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

TEKST OP BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zerit 40 mg harde capsules
stavudine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

TEKST OP KARTONNEN DOOSJE EN ETIKET FLESJE (FLES PRESENTATIE)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zerit 40 mg harde capsules
stavudine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 40 mg stavudine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactose

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. LAATSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/96/009/007

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRILLEN

Buitenverpakking: Zerit 40 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

CC:
NN:
<NN:>

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD:**

TEKST OP KARTONNEN DOOSJE EN TEKST OP HET ETIKET VAN DE FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zerit 200 mg poeder voor drank
stavudine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke fles bevat 200 mg stavudine
De bereide oplossing bevat 1 mg stavudine per ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Saccharose en conserveermiddelen (E218 en E216)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor drank, 200 mg

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEBEREIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Goed schudden voor gebruik.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Houdbaar gedurende 30 dagen na bereiding mits bewaard in de koelkast.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/96/009/009

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE LEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

Buitenverpakking: Zelf 200 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
<NN:>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Zerit 15 mg harde capsules stavudine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Zerit en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zerit en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Zerit behoort tot een bepaalde groep van antivirale geneesmiddelen, ook bekend onder de naam antiretrovirale middelen, die we nucleoside reverse transcriptaseremmers (NRTI's) noemen.

Deze middelen worden gebruikt om een infectie met het Human Immunodeficiency Virus (hiv) te behandelen.

Dit geneesmiddel, in combinatie met andere antiretrovirale middelen, vermindert de hiv virale load en houdt dit op een laag niveau. Het vermindert ook het aantal CD4-cellen. Deze CD4-cellen spelen een belangrijke rol bij de handhaving van een gezond immuun systeem om infecties tegen te gaan. Patiënten reageren verschillend op de behandeling met Zerit. Uw arts zal daarom de effectiviteit van uw behandeling nauwlettend volgen.

Zerit kan uw toestand verbeteren, maar geneest uw hiv-infectie niet. U kunt nog steeds hiv doorgeven als u dit geneesmiddel gebruikt, ofschoon het risico wordt verlaagd door effectieve antiretrovirale therapie. Spreek met uw arts over de voorzorgsmaatregelen die nodig zijn om het besmetten van andere mensen te voorkomen. Gedurende de behandeling kunnen er andere infecties ontstaan die te wijten zijn aan een verminderde afweer (opportunistische infecties). Deze hebben specifieke en soms preventieve behandeling nodig.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt didanosine voor de behandeling van hiv-infectie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Voordat u de behandeling met Zerit begint moet u uw arts vertellen:

- als u een nierziekte of leverziekte (zoals hepatitis) heeft,
- als u last heeft gehad van perifere neuropathie (aanhoudende gevoelloosheid, tinteling of pijn in voeten en/of handen)
- als u pancreatitis (alvleesklierontsteking) heeft gehad.

Zerit kan een soms fatale toestand veroorzaken die melkzuuracidose wordt genoemd en gepaard gaat met een vergrote lever. Deze toestand treedt gewoonlijk pas een paar maanden na de start van de behandeling op. Deze zeldzame, maar zeer ernstige bijwerking treedt vaker op bij vrouwen, vooral die met een ernstig overgewicht. Tevens zijn er zeldzame gevallen van leverfalen en nierfalen of een fatale leverontsteking gemeld.

Patiënten met chronische hepatitis B of C die behandeld worden met antiretrovirale middelen hebben een hoger risico op ernstige en mogelijk fatale leverbijwerkingen en het kan nodig zijn hun leverfunctie te controleren door middel van een bloedtest.

U moet contact met uw arts opnemen wanneer het volgende optreedt:

- aanhoudende gevoelloosheid, tintelingen of pijn in voeten en/of handen (dit zou het begin kunnen aanduiden van een perifere neuropathie, een bijwerking op de zenuwen), spierzwakte
- buikpijn, misselijkheid of braken
- snelle diepe ademhaling en duizeligheid (hetgeen een ontsteking van de alvleesklier, een leveraandoening of -ontsteking, of melkzuuracidose kan aanduiden).

Bij sommige patiënten met voortgeschreden hiv-infectie (AIDS) die al eens aan opportunistische infecties hebben gehad, kunnen zich kort na het starten van een anti-hiv-therapie tekenen en symptomen voordoen van een ontsteking door voorgaande infecties. Vermoedelijk zijn deze symptomen het gevolg van verbetering van de immunrespons (natuurlijke afweer) waardoor het lichaam in staat is zich tweemaal te stellen tegen infecties die er eventueel, zonder duidelijke symptomen, al waren. Licht onmiddellijk uw arts in als u infectieverschijnselen opmerkt. Naast opportunistische infecties, kunnen ook auto-immuunziekten (een aandoening die ontstaat wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt) optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw hiv-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat u symptomen van een infectie krijgt of andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de vereiste behandeling onmiddellijk contact op met uw arts.

Tijdens de behandeling met Zerit is er vaak een geleidelijk verlies van onderhuids vet (vet gevonden onder de huid), die het meest opmerkelijk is in het gezicht en de benen en armen. Neem contact op met uw arts als u zulke veranderingen opmerkt.

Botproblemen

Sommige patiënten die Zerit krijgen, kunnen een botaandoening ontwikkelen die osteonecrose wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door verminderde bloedtoevoer naar het bot). Er zijn vele risicofactoren die de kans op ontwikkeling van deze aandoening vergroten, onder andere de duur van de antiretrovirale combinatietherapie, gebruik van corticosteroiden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie (onderdrukking van de natuurlijke afweer) en een hoge Body Mass Index (overgewicht). Teken van osteonecrose zijn stijfheid en pijn in de gewrichten (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders) en moeilijk kunnen bewegen. Wanneer u een van deze verschijnselen opmerkt, licht dan uw arts in.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Zerit nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Gebruik Zerit niet als u didanosine gebruikt voor de behandeling van hiv-infectie.

Vertel uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, omdat bijwerkingen kunnen optreden:

- zidovudine voor de behandeling van hiv-infectie
- doxorubicine voor de behandeling van kanker
- ribavirine voor de behandeling van hepatitis C-infectie

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Voor een maximaal effect dient Zerit ingenomen te worden op een lege maag, en bij voorkeur tenminste één uur voor de maaltijd. Als dit niet mogelijk is kunnen de capsules ook met een lichte maaltijd worden ingenomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt, zodat deze de mogelijke bijwerkingen en voordelen en risico's van uw antiretrovirale behandeling voor u en uw kind met u kan bespreken. Bij zwangere vrouwen die Zerit in combinatie met andere antiretrovirale middelen kregen is melkzuuracidose (soms dodelijk) gemeld.

Als u Zerit tijdens de zwangerschap heeft gebruikt, kan uw arts regelmatige bloedonderzoeken en andere diagnostische tests laten doen om de ontwikkeling van uw kind te volgen. Bij kinderen van wie de moeder NRTI's heeft gebruikt tijdens de zwangerschap, woog het voordeel van de bescherming tegen hiv op tegen het risico op bijwerkingen..

Borstvoeding

Geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Het wordt aanbevolen dat vrouwen met een hiv-infectie onder geen enkele omstandigheid borstvoeding geven om overdracht van hiv naar de baby te vermijden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Zerit kan duizeligheid en slaperigheid veroorzaken.

Als u dit ervaart moet u niet rijden en geen gereedschap of machines bedienen.

Zerit bevat lactose

Als uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Uw arts heeft bepaald wat uw dagelijkse dosis moet zijn aan de hand van uw gewicht en uw individuele omstandigheden. Volg deze aanwijzingen als u graag nauwkeurig op omdat u dan de ontwikkeling van resistentie tegen het geneesmiddel vertraagt. Verander de dosis niet op uw eigen initiatief. Blijf dit middel gebruiken totdat uw arts anders beslist.

Voor volwassenen waarvan het lichaamsgewicht 30 kg of meer bedraagt is de normale startdosering 30 of 40 mg tweemaal daags (met ongeveer 12 uur tussen elke dosis).

Om optimale absorptie te krijgen dienen de capsules met een glas water te worden ingeslikt, bij voorkeur tenminste 1 uur voor de maaltijd en op een lege maag. Als dit niet mogelijk is kan Zerit ook met een lichte maaltijd worden ingenomen.

Als u een probleem heeft met het slikken van capsules, zou u uw arts kunnen vragen naar de mogelijkheid over te gaan op de opgeloste vorm van dit middel of u kunt de capsule voorzichtig openen en de inhoud mengen met wat voedsel.

Gebruik bij kinderen

Voor kinderen waarvan het lichaamsgewicht 30 kg of meer bedraagt is de normale startdosering 30 of 40 mg tweemaal daags (met ongeveer 12 uur tussen elke dosis).

Kinderen ouder dan 3 maanden, waarvan het lichaamsgewicht minder dan 30 kg bedraagt, dienen 1 mg/kg tweemaal daags te krijgen.

Heeft u teveel van dit middel ingenomen?

Als u teveel capsules inneemt, of als ze per ongeluk door iemand anders werden ingenomen is er geen onmiddellijk gevaar. Echter, u dient contact op te nemen met uw arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis voor advies.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u per ongeluk een dosis overslaat neem dan gewoon een normale dosis als het tijd is voor de volgende dosis. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

De beslissing om met Zerit te stoppen moet met uw arts worden overlegd.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan Zerit bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bij de behandeling van een hiv-infectie is het niet altijd mogelijk om een onderscheid te maken tussen ongewenste effecten veroorzaakt door Zerit, of door een ander geneesmiddel dat u gelijktijdig inneemt, of door complicaties van de hiv-infectie. Daarom is het belangrijk dat u uw arts informeert over elke verandering in uw gezondheid.

Tijdens de hiv-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de hiv-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

Behandeling met stavudine (Zerit) veroorzaakt vaak verlies van vet van benen, armen en gezicht (lipoatrofie). Er is aangetoond dat dit verlies van lichaamsvet niet helemaal omkeerbaar is nadat de behandeling met stavudine wordt gestopt. Uw arts moet u controleren op tekenen van lipoatrofie. Vertel het uw arts als het u opvalt dat u vet verliest van uw benen, armen en gezicht. Indien deze tekenen optreden, moet de behandeling met Zerit worden gestopt en moet uw hiv-behandeling worden veranderd.

Patiënten behandeld met Zerit hebben de volgende bijwerkingen gemeld:

Vaak (kan bij minder dan 1 op de 10 mensen voorkomen)

- asymptomatische hyperlactacidemie (verzuuring in uw bloed)
- lipoatrofie
- depressie
- perifere neurologische symptomen inclusief perifere neuropathie, paresthesie en perifere neuritis (gevoelloosheid, zwakheid, tinteling of pijn in de armen en benen)
- duizeligheid, abnormale dromen, hoofdpijn
- insomnie (slapeloosheid), somnolentie (slaperigheid), abnormale gedachten
- diarree, buikpijn (maagpijn of onaangenaam gevoel in de buik)
- misselijkheid, dyspepsie (stoornis in de spijsvertering)
- huiduitslag, pruritus (jeuk)
- vermoeidheid

Soms (kan bij minder dan 1 op de 100 mensen voorkomen)

- melkzuuracidose (verzuring in uw bloed) in sommige gevallen gepaard gaande met spierzwakte (zwakheid in uw armen, benen of handen)
- gynaecomastie (borstvergroting bij mannen)
- anorexia (verlies van eetlust), angst, emotionele labiliteit
- pancreatitis (ontsteking van de alvleesklier), braken
- hepatitis (ontsteking van de lever), geelzucht (geel worden van de huid of ogen)
- urticaria (jeukende huiduitslag), arthralgie (gewrichtspijn)
- myalgie (pijnlijke spieren), asthenie (ongewone vermoeidheid of zwakte)

Zelden (kan bij minder dan 1 op de 1.000 mensen voorkomen)

- anemie
- hyperglykemie (hoge concentratie suiker in het bloed)
- hepatische steatosis (vet in de lever)

Zeer zelden (kan bij minder dan 1 op de 10.000 mensen voorkomen)

- trombocytopenie, neutropenie (bloedafwijkingen)
- diabetes mellitus
- spierzwakte (meestal gemeld in de context van symptomatische hyperlactacidemie of melkzuuracidose syndroom)
- leverfalen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos, het etiket van de fles en/of de blister in EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C. (Alcort/Alu blisterverpakking)

Bewaren beneden 30°C. (POPL fles)

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is stavudine (15 mg).
- De andere stoffen van het poeder in de harde capsule zijn: lactose (120 mg), magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose en natriumzetmeelglycolaat.
- De capsulehuls is gemaakt van gelatine, ijzeroxide kleurstof (E172), siliciumdioxide, natriumlaurylsulfaat en titaandioxide (E171).
- De opdrukken op de harde capsules zijn van eetbare zwarte drukinkt bevattende: shellac, propyleenglycol, gezuiverd water, kaliumhydroxide en ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Zerit eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Zerit 15 mg harde capsules zijn rood en geel en bedrukt met "BMS 1964" op de ene helft en "15" op de andere helft.

Zerit 15 mg harde capsules worden geleverd in stripverpakkingen met 56 harde capsules of in flessen met 60 harde capsules. Om de capsules te beschermen tegen overmatig vocht, zit er in de fles een vochtabsorberend busje.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning

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

Fabrikant

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

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Verenigd Koninkrijk

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Belgique/België/Belgien

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

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tél.: + 359 800 12 400

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 21 616 111

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: : +371 67708347

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 42 2 39298411

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiting is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Zerit 20 mg harde capsules stavudine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Zerit en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zerit en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Zerit behoort tot een bepaalde groep van antivirale geneesmiddelen, ook bekend onder de naam antiretrovirale middelen, die we nucleoside reverse transcriptaseremmers (NRTI's) noemen.

Deze middelen worden gebruikt om een infectie met het Human Immunodeficiency Virus (hiv) te behandelen.

Dit geneesmiddel, in combinatie met andere antiretrovirale middelen, vermindert de hiv virale load en houdt dit op een laag niveau. Het vermindert ook het aantal CD4-cellen. Deze CD4-cellen spelen een belangrijke rol bij de handhaving van een gezond immuun systeem om infecties tegen te gaan. Patiënten reageren verschillend op de behandeling met Zerit. Uw arts zal daarom de effectiviteit van uw behandeling nauwlettend volgen.

Zerit kan uw toestand verbeteren, maar geneest uw hiv-infectie niet. U kunt nog steeds hiv doorgeven als u dit geneesmiddel gebruikt, ofschoon het risico wordt verlaagd door effectieve antiretrovirale therapie. Spreek met uw arts over de voorzorgsmaatregelen die nodig zijn om het besmetten van andere mensen te voorkomen. Gedurende de behandeling kunnen er andere infecties ontstaan die te wijten zijn aan een verminderde afweer (opportunistische infecties). Deze hebben specifieke en soms preventieve behandeling nodig.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt didanosine voor de behandeling van hiv-infectie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Voordat u de behandeling met Zerit begint moet u uw arts vertellen:

- als u een nierziekte of leverziekte (zoals hepatitis) heeft,

- als u last heeft gehad van perifere neuropathie (aanhoudende gevoelloosheid, tinteling of pijn in voeten en/of handen)
- als u pancreatitis (alvleesklierontsteking) heeft gehad.

Zerit kan een soms fatale toestand veroorzaken die melkzuuracidose wordt genoemd en gepaard gaat met een vergrote lever. Deze toestand treedt gewoonlijk pas een paar maanden na de start van de behandeling op. Deze zeldzame, maar zeer ernstige bijwerking treedt vaker op bij vrouwen, vooral die met een ernstig overgewicht. Tevens zijn er zeldzame gevallen van leverfalen en nierfalen of een fatale leverontsteking gemeld.

Patiënten met chronische hepatitis B of C die behandeld worden met antiretrovirale middelen hebben een hoger risico op ernstige en mogelijk fatale leverbijwerkingen en het kan nodig zijn hun leverfunctie te controleren door middel van een bloedtest.

U moet contact met uw arts opnemen wanneer het volgende optreedt:

- aanhoudende gevoelloosheid, tintelingen of pijn in voeten en/of handen (dit zou het begin kunnen aanduiden van een perifere neuropathie, een bijwerking op de zenuwen), spierzwakte
- buikpijn, misselijkheid of braken
- snelle diepe ademhaling en duizeligheid (hetgeen een ontsteking van de alvleesklier en leveraandoening of -ontsteking, of melkzuuracidose kan aanduiden).

Bij sommige patiënten met voortgeschreden hiv-infectie (AIDS) die al eens opportunistische infecties hebben gehad, kunnen zich kort na het starten van een anti-hiv-therapie, tekenen en symptomen voordoen van een ontsteking door voorgaande infecties. Vermoedelijk zijn deze symptomen het gevolg van verbetering van de immunrespons (natuurlijke afweer) waardoor het lichaam in staat is zich tweer te stellen tegen infecties die er eventueel, zonder duidelijke symptomen, al waren. Licht onmiddellijk uw arts in als u infectieverschijnselen opmerkt. Naast opportunistische infecties, kunnen ook auto-immuunziekten (een aandoening die ontstaat wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt) optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw hiv-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat u symptomen van een infectie krijgt of andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de vereiste behandeling onmiddellijk contact op met uw arts.

Tijdens de behandeling met Zerit is er vaak een geleidelijk verlies van onderhuids vet (vet gevonden onder de huid), die het meest opmerkelijk is in het gezicht en de benen en armen. Neem contact op met uw arts als u zulke veranderingen opmerkt.

Botproblemen

Sommige patiënten die Zerit krijgen, kunnen een botaandoening ontwikkelen die osteonecrose wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door verminderde bloedtoevoer naar het bot). Er zijn vele risicofactoren die de kans op ontwikkeling van deze aandoening vergroten, onder andere de duur van de antiretrovirale combinatietherapie, gebruik van corticosteroiden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie (onderdrukking van de natuurlijke afweer) en een hoge Body Mass Index (overgewicht). Teken van osteonecrose zijn stijfheid en pijn in de gewrichten (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders) en moeilijk kunnen bewegen. Wanneer u een van deze verschijnselen opmerkt, licht dan uw arts in.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Zerit nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Gebruik Zerit niet als u didanosine gebruikt voor de behandeling van hiv-infectie.

Vertel uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, omdat bijwerkingen kunnen optreden:

- zidovudine voor de behandeling van hiv-infectie
- doxorubicine voor de behandeling van kanker

- ribavirine voor de behandeling van hepatitis C-infectie

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Voor een maximaal effect dient Zerit ingenomen te worden op een lege maag, en bij voorkeur tenminste één uur voor de maaltijd. Als dit niet mogelijk is kunnen de capsules ook met een lichte maaltijd worden ingenomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt, zodat deze de mogelijke bijwerkingen en voordelen en risico's van uw antiretrovirale behandeling voor u en uw kind met u kan bespreken. Bij zwangere vrouwen die Zerit in combinatie met andere antiretrovirale middelen kregen is melkzuuracidose (soms dodelijk) gemeld.

Als u Zerit tijdens de zwangerschap heeft gebruikt, kan uw arts regelmatige bloedonderzoeken en andere diagnostische tests laten doen om de ontwikkeling van uw kind te volgen. Bij kinderen van wie de moeder NRTI's heeft gebruikt tijdens de zwangerschap, woog het voordeel van de bescherming tegen hiv op tegen het risico op bijwerkingen.

Borstvoeding

Geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Het wordt aanbevolen dat vrouwen met een hiv-infectie onder geen enkele omstandigheid borstvoeding geven om overdracht van hiv naar de baby te vermijden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Zerit kan duizeligheid en slaperigheid veroorzaken.

Als u dit ervaart moet u niet rijden en geen gereedschap of machines bedienen.

Zerit bevat lactose

Als uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Uw arts heeft bepaald wat uw dagelijkse dosis moet zijn aan de hand van uw gewicht en uw individuele omstandigheden. Volg deze aanwijzingen als u blikt nauwkeurig op omdat u dan de ontwikkeling van resistentie tegen het geneesmiddel verhoogt. Verander de dosis niet op uw eigen initiatief. Blijf dit middel gebruiken totdat uw arts anders beslist.

Voor volwassenen waarvan het lichaamsgewicht 30 kg of meer bedraagt is de normale startdosering 30 of 40 mg tweemaal daags (met ongeveer 12 uur tussen elke dosis).

Om optimale absorptie te krijgen dienen de capsules met een glas water te worden ingeslikt, bij voorkeur tenminste 1 uur voor de maaltijd en op een lege maag. Als dit niet mogelijk is kan Zerit ook met een lichte maaltijd worden ingenomen.

Als u een probleem heeft met het slikken van capsules, zou u uw arts kunnen vragen naar de mogelijkheid over te gaan op de opgeloste vorm van dit middel of u kunt de capsule voorzichtig openen en de inhoud mengen met wat voedsel.

Gebruik bij kinderen

Voor kinderen waarvan het lichaamsgewicht 30 kg of meer bedraagt is de normale startdosering 30 of 40 mg tweemaal daags (met ongeveer 12 uur tussen elke dosis).

Kinderen ouder dan 3 maanden, waarvan het lichaamsgewicht minder dan 30 kg bedraagt, dienen 1 mg/kg tweemaal daags te krijgen.

Heeft u teveel van dit middel ingenomen?

Als u teveel capsules inneemt, of als ze per ongeluk door iemand anders werden ingenomen is er geen onmiddellijk gevaar. Echter, u dient contact op te nemen met uw arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis voor advies.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u per ongeluk een dosis overslaat neem dan gewoon een normale dosis als het tijd is voor de volgende dosis. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

De beslissing om met Zerit te stoppen moet met uw arts worden overlegd.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan Zerit bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bij de behandeling van een hiv-infectie is het niet altijd mogelijk om een onderscheid te maken tussen ongewenste effecten veroorzaakt door Zerit, of door een ander geneesmiddel dat u gelijktijdig inneemt, of door complicaties van de hiv-infectie. Daarom is het belangrijk dat u uw arts informeert over elke verandering in uw gezondheid.

Tijdens de hiv-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de hiv-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen

Behandeling met stavudine (Zerit) veroorzaakt vaak verlies van vet van benen, armen en gezicht (lipoatrofie). Er is aangetoond dat dit verlies van lichaamsvet niet helemaal omkeerbaar is nadat de behandeling met stavudine wordt gestopt. Uw arts moet u controleren op tekenen van lipoatrofie. Vertel het uw arts als het u opvalt dat u vet verliest van uw benen, armen en gezicht. Indien deze tekenen optreden, moet de behandeling met Zerit worden gestopt en moet uw hiv-behandeling worden veranderd.

Patiënten behandeld met Zerit hebben de volgende bijwerkingen gemeld:

Vaak (kan bij minder dan 1 op de 10 mensen voorkomen)

- asymptomatische hyperlactacidemie (verzuring in uw bloed)
- lipoatrofie
- depressie
- perifere neurologische symptomen inclusief perifere neuropathie, paresthesie en perifere neuritis (gevoelloosheid, zwakheid, tinteling of pijn in de armen en benen)
- duizeligheid, abnormale dromen, hoofdpijn
- insomnie (slapeloosheid), somnolentie (slaperigheid), abnormale gedachten
- diarree, buikpijn (maagpijn of onaangenaam gevoel in de buik)
- misselijkheid, dyspepsie (stoornis in de spijsvertering)
- huiduitslag, pruritus (jeuk)
- vermoeidheid

Soms (kan bij minder dan 1 op de 100 mensen voorkomen)

- melkzuuracidose (verzuring in uw bloed) in sommige gevallen gepaard gaande met spierzwakte (zwakheid in uw armen, benen of handen)

- gynaecomastie (borstvergroting bij mannen)
- anorexia (verlies van eetlust), angst, emotionele labiliteit
- pancreatitis (ontsteking van de alvleesklier), braken
- hepatitis (ontsteking van de lever), geelzucht (geel worden van de huid of ogen)
- urticaria (jeukende huiduitslag), arthralgie (gewrichtspijn)
- myalgie (pijnlijke spieren), asthenie (ongewone vermoeidheid of zwakte)

Zelden (kan bij minder dan 1 op de 1.000 mensen voorkomen)

- anemie
- hyperglykemie (hoge concentratie suiker in het bloed)
- hepatische steatosis (vet in de lever)

Zeer zelden (kan bij minder dan 1 op de 10.000 mensen voorkomen)

- trombocytopenie, neutropenie (bloedafwijkingen)
- diabetes mellitus
- spierzwakte (meestal gemeld in de context van symptomatische hyperlactacidemie of melkzuuracidose syndroom)
- leverfalen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos, het etiket van de fles en/of de blister na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C. (Aclar/Altu blisterverpakking)

Bewaren beneden 30°C. (HDPE fles)

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is stavudine (20 mg).

De andere stoffen van het poeder in de harde capsule zijn: lactose (180 mg), magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose en natriumzetmeelglycolaat.

- De capsulehuls is gemaakt van gelatine, ijzeroxide kleurstof (E172), siliciumdioxide, natriumlaurylsulfaat en titaandioxide (E171).
- De opdrukken op de harde capsules zijn van eetbare zwarte drukinkt bevattende: shellac, propyleenglycol, gezuiverd water, kaliumhydroxide en ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Zerit eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Zerit 20 mg harde capsules zijn bruin en bedrukt met "BMS 1965" op de ene helft en "20" op de andere helft.

Zerit 20 mg harde capsules worden geleverd in stripverpakkingen met 56 harde capsules of in flessen met 60 harde capsules. Om de capsules te beschermen tegen overmatig vocht, zit er in de fles een vochtabsorberend busje.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Ierland

Fabrikant

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Contrada Fontana del Ceraso

03012 Anagni (FR)

Italië

Aesica Queenborough Limited

North Road, Queenborough

Kent, ME11 5EL

Verenigd Koninkrijk

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Belgique/België/Belgien

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

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.

Тел.: + 359 800 12 400

Česká republika

Bristol-Myers Squibb s.p.a. s r.o.

Tel: + 420 221 016 111

Danmark

Bristol-Myers Squibb

Tlf: + 45 43 93 05 06

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.

Tel: +372 640 1030

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.

Tel: +370 52 369140

Luxembourg/Luxemburg

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

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 1 301 9700

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.

Tel: + 31 (0)30 300 2222

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd

Tlf: + 47 67 55 53 50

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +371 67708347

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 42 2 5298411

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Zerit 30 mg harde capsules stavudine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Zerit en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zerit en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Zerit behoort tot een bepaalde groep van antivirale geneesmiddelen, ook bekend onder de naam antiretrovirale middelen, die we nucleoside reverse transcriptaseremmers (NRTI's) noemen.

Deze middelen worden gebruikt om een infectie met het Human Immunodeficiency Virus (hiv) te behandelen.

Dit geneesmiddel, in combinatie met andere antiretrovirale middelen, vermindert de hiv virale load en houdt dit op een laag niveau. Het vermindert ook het aantal CD4-cellen. Deze CD4-cellen spelen een belangrijke rol bij de handhaving van een gezond immuun systeem om infecties tegen te gaan. Patiënten reageren verschillend op de behandeling met Zerit. Uw arts zal daarom de effectiviteit van uw behandeling nauwlettend volgen.

Zerit kan uw toestand verbeteren, maar geneest uw hiv-infectie niet. U kunt nog steeds hiv doorgeven als u dit geneesmiddel gebruikt, ofschoon het risico wordt verlaagd door effectieve antiretrovirale therapie. Spreek met uw arts over de voorzorgsmaatregelen die nodig zijn om het besmetten van andere mensen te voorkomen. Gedurende de behandeling kunnen er andere infecties ontstaan die te wijten zijn aan een verminderde afweer (opportunistische infecties). Deze hebben specifieke en soms preventieve behandeling nodig.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt didanosine voor de behandeling van hiv-infectie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Voordat u de behandeling met Zerit begint moet u uw arts vertellen:

- als u een nierziekte of leverziekte (zoals hepatitis) heeft,
- als u last heeft gehad van perifere neuropathie (aanhoudende gevoelloosheid, tinteling of pijn in voeten en/of handen)
- als u pancreatitis (alvleesklierontsteking) heeft gehad.

Zerit kan een soms fatale toestand veroorzaken die melkzuuracidose wordt genoemd en gepaard gaat met een vergrote lever. Deze toestand treedt gewoonlijk pas een paar maanden na de start van de behandeling op. Deze zeldzame, maar zeer ernstige bijwerking treedt vaker op bij vrouwen, vooral die met een ernstig overgewicht. Tevens zijn er zeldzame gevallen van leverfalen en nierfalen of een fatale leverontsteking gemeld.

Patiënten met chronische hepatitis B of C die behandeld worden met antiretrovirale middelen hebben een hoger risico op ernstige en mogelijk fatale leverbijwerkingen en het kan nodig zijn hun leverfunctie te controleren door middel van een bloedtest.

U moet contact met uw arts opnemen wanneer het volgende optreedt:

- aanhoudende gevoelloosheid, tintelingen of pijn in voeten en/of handen (dit zou het begin kunnen aanduiden van een perifere neuropathie, een bijwerking op de zenuwen), spierzwakte
- buikpijn, misselijkheid of braken
- snelle diepe ademhaling en duizeligheid (hetgeen een ontsteking van de alvleesklier, een leveraandoening of -ontsteking, of melkzuuracidose kan aanduiden).

Bij sommige patiënten met voortgeschreden hiv-infectie (AIDS) die al eens aan opportunistische infecties hebben gehad, kunnen zich kort na het starten van een anti-hiv-therapie tekenen en symptomen voordoen van een ontsteking door voorgaande infecties. Vermoedelijk zijn deze symptomen het gevolg van verbetering van de immunrespons (natuurlijke afweer) waardoor het lichaam in staat is zich tweemaal te stellen tegen infecties die er eventueel, zonder duidelijke symptomen, al waren. Licht onmiddellijk uw arts in als u infectieverschijnselen opmerkt. Naast opportunistische infecties, kunnen ook auto-immuunziekten (een aandoening die ontstaat wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt) optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw hiv-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat u symptomen van een infectie krijgt of andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de vereiste behandeling onmiddellijk contact op met uw arts.

Tijdens de behandeling met Zerit is er vaak een geleidelijk verlies van onderhuids vet (vet gevonden onder de huid), die het meest opmerkelijk is in het gezicht en de benen en armen. Neem contact op met uw arts als u zulke veranderingen opmerkt.

Botproblemen

Sommige patiënten die Zerit krijgen, kunnen een botaandoening ontwikkelen die osteonecrose wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door verminderde bloedtoevoer naar het bot). Er zijn vele risicofactoren die de kans op ontwikkeling van deze aandoening vergroten, onder andere de duur van de antiretrovirale combinatietherapie, gebruik van corticosteroiden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie (onderdrukking van de natuurlijke afweer) en een hoge Body Mass Index (overgewicht). Teken van osteonecrose zijn stijfheid en pijn in de gewrichten (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders) en moeilijk kunnen bewegen. Wanneer u een van deze verschijnselen opmerkt, licht dan uw arts in.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Zerit nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Gebruik Zerit niet als u didanosine gebruikt voor de behandeling van hiv-infectie.

Vertel uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, omdat bijwerkingen kunnen optreden:

- zidovudine voor de behandeling van hiv-infectie

- doxorubicine voor de behandeling van kanker
- ribavirine voor de behandeling van hepatitis C-infectie

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Voor een maximaal effect dient Zerit ingenomen te worden op een lege maag, en bij voorkeur tenminste één uur voor de maaltijd. Als dit niet mogelijk is kunnen de capsules ook met een lichte maaltijd worden ingenomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt, zodat deze de mogelijke bijwerkingen en voordelen en risico's van uw antiretrovirale behandeling voor u en uw kind met u kan bespreken. Bij zwangere vrouwen die Zerit in combinatie met andere antiretrovirale middelen kregen is melkzuuracidose (soms dodelijk) gemeld.

Als u Zerit tijdens de zwangerschap heeft gebruikt, kan uw arts regelmatige bloedonderzoeken en andere diagnostische tests laten doen om de ontwikkeling van uw kind te volgen. Bij kinderen van wie de moeder NRTI's heeft gebruikt tijdens de zwangerschap, woog het voordeel van de bescherming tegen hiv op tegen het risico op bijwerkingen.

Borstvoeding

Geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Het wordt aanbevolen dat vrouwen met een hiv-infectie onder geen enkele omstandigheid borstvoeding geven om overdracht van hiv naar de baby te vermijden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Zerit kan duizeligheid en slaperigheid veroorzaken. Als u dit ervaart moet u niet rijden en geen gereedschap of machines bedienen.

Zerit bevat lactose

Als uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Uw arts heeft bepaald wat uw dagelijkse dosis moet zijn aan de hand van uw gewicht en uw individuele omstandigheden. Volg deze aanwijzingen als u blijft nauwkeurig op omdat u dan de ontwikkeling van resistentie tegen het geneesmiddel vertraagt. Verander de dosis niet op uw eigen initiatief. Blijf dit middel gebruiken totdat uw arts anders beslist.

Voor volwassenen waarvan het lichaamsgewicht 30 kg of meer bedraagt is de normale startdosering 30 of 40 mg tweemaal daags (met ongeveer 12 uur tussen elke dosis).

Om optimale absorptie te krijgen dienen de capsules met een glas water te worden ingeslikt, bij voorkeur tenminste 1 uur voor de maaltijd en op een lege maag. Als dit niet mogelijk is kan Zerit ook met een lichte maaltijd worden ingenomen.

Als u een probleem heeft met het slikken van capsules, zou u uw arts kunnen vragen naar de mogelijkheid over te gaan op de opgeloste vorm van dit middel of u kunt de capsule voorzichtig openen en de inhoud mengen met wat voedsel.

Gebruik bij kinderen

Voor kinderen waarvan het lichaamsgewicht 30 kg of meer bedraagt is de normale startdosering 30 of 40 mg tweemaal daags (met ongeveer 12 uur tussen elke dosis).

Kinderen ouder dan 3 maanden, waarvan het lichaamsgewicht minder dan 30 kg bedraagt, dienen 1 mg/kg tweemaal daags te krijgen.

Heeft u teveel van dit middel ingenomen?

Als u teveel capsules inneemt, of als ze per ongeluk door iemand anders werden ingenomen is er geen onmiddellijk gevaar. Echter, u dient contact op te nemen met uw arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis voor advies.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u per ongeluk een dosis overslaat neem dan gewoon een normale dosis als het tijd is voor de volgende dosis. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

De beslissing om met Zerit te stoppen moet met uw arts worden overlegd.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan Zerit bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bij de behandeling van een hiv-infectie is het niet altijd mogelijk om een onderscheid te maken tussen ongewenste effecten veroorzaakt door Zerit, of door een ander geneesmiddel dat u gelijktijdig inneemt, of door complicaties van de hiv-infectie. Daarom is het belangrijk dat u uw arts informeert over elke verandering in uw gezondheid.

Tijdens de hiv-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de hiv-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen

Behandeling met stavudine (Zerit) veroorzaakt vaak verlies van vet van benen, armen en gezicht (lipoatrofie). Er is aangetoond dat het verlies van lichaamsvet niet helemaal omkeerbaar is nadat de behandeling met stavudine wordt gestopt. Uw arts moet u controleren op tekenen van lipoatrofie. Vertel het uw arts als het u opvalt dat u vet verliest van uw benen, armen en gezicht. Indien deze tekenen optreden, moet de behandeling met Zerit worden gestopt en moet uw hiv-behandeling worden veranderd.

Patiënten behandeld met Zerit hebben de volgende bijwerkingen gemeld:

Vaak (kan bij minder dan 1 op de 10 mensen voorkomen)

- asymptomatische hyperlactacidemie (verzuuring in uw bloed)
- lipoatrofie
- depressie
- perifere neurologische symptomen inclusief perifere neuropathie, paresthesie en perifere neuritis (gevoelloosheid, zwakheid, tinteling of pijn in de armen en benen)
- duizeligheid, abnormale dromen, hoofdpijn
- insomnie (slapeloosheid), somnolentie (slaperigheid), abnormale gedachten
- diarree, buikpijn (maagpijn of onaangenaam gevoel in de buik)
- misselijkheid, dyspepsie (stoornis in de spijsvertering)
- huiduitslag, pruritus (jeuk)
- vermoeidheid

Soms (kan bij minder dan 1 op de 100 mensen voorkomen)

- melkzuuracidose (verzuring in uw bloed) in sommige gevallen gepaard gaande met spierzwakte (zwakheid in uw armen, benen of handen)
- gynaecomastie (borstvergroting bij mannen)
- anorexia (verlies van eetlust), angst, emotionele labiliteit
- pancreatitis (ontsteking van de alvleesklier), braken
- hepatitis (ontsteking van de lever), geelzucht (geel worden van de huid of ogen)
- urticaria (jeukende huiduitslag), arthralgie (gewrichtspijn)
- myalgie (pijnlijke spieren), asthenie (ongewone vermoeidheid of zwakte)

Zelden (kan bij minder dan 1 op de 1.000 mensen voorkomen)

- anemie
- hyperglykemie (hoge concentratie suiker in het bloed)
- hepatische steatosis (vet in de lever)

Zeer zelden (kan bij minder dan 1 op de 10.000 mensen voorkomen)

- trombocytopenie, neutropenie (bloedafwijkingen)
- diabetes mellitus
- spierzwakte (meestal gemeld in de context van symptomatische hyperlactacidemie of melkzuuracidose syndroom)
- leverfalen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos, het etiket van de fles en/of de blister na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C. (Alu blisterverpakking)

Bewaren beneden 30°C. (HDPE fles)

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheke wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is stavudine (30 mg).
- De andere stoffen van het poeder in de harde capsule zijn: lactose (180 mg), magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose en natriumzetmeelglycolaat.
- De capsulehuls is gemaakt van gelatine, ijzeroxide kleurstof (E172), siliciumdioxide, natriumlaurylsulfaat en titaandioxide (E171).
- De opdrukken op de harde capsules zijn van eetbare zwarte drukinkt bevattende: shellac, propyleenglycol, gezuiverd water, kaliumhydroxide en ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Zerit eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Zerit 30 mg harde capsules zijn licht- en donkeroranje en bedrukt met "BMS 1966" op de ene helft en "30" op de andere helft.

Zerit 30 mg harde capsules worden geleverd in stripverpakkingen met 56 harde capsules of in flessen met 60 harde capsules. Om de capsules te beschermen tegen overmatig vocht, zit er in de fles een vochtabsorberend busje.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning

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

Fabrikant

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

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Verenigd Koninkrijk

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 21 616 111

Magyarország

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

Danimark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 42 2 39298411

Suomi/Finland

Gy 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

Deze bijluctor is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Zerit 40 mg harde capsules stavudine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Zerit en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zerit en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Zerit behoort tot een bepaalde groep van antivirale geneesmiddelen, ook bekend onder de naam antiretrovirale middelen, die we nucleoside reverse transcriptaseremmers (NRTI's) noemen.

Deze middelen worden gebruikt om een infectie met het Human Immunodeficiency Virus (hiv) te behandelen.

Dit geneesmiddel, in combinatie met andere antiretrovirale middelen, vermindert de hiv virale load en houdt dit op een laag niveau. Het vermindert ook het aantal CD4-cellen. Deze CD4-cellen spelen een belangrijke rol bij de handhaving van een gezond immuun systeem om infecties tegen te gaan. Patiënten reageren verschillend op de behandeling met Zerit. Uw arts zal daarom de effectiviteit van uw behandeling nauwlettend volgen.

Zerit kan uw toestand verbeteren, maar geneest uw hiv-infectie niet. U kunt nog steeds hiv doorgeven als u dit geneesmiddel gebruikt, ofschoon het risico wordt verlaagd door effectieve antiretrovirale therapie. Spreek met uw arts over de voorzorgsmaatregelen die nodig zijn om het besmetten van andere mensen te voorkomen. Gedurende de behandeling kunnen er andere infecties ontstaan die te wijten zijn aan een verminderde afweer (opportunistische infecties). Deze hebben specifieke en soms preventieve behandeling nodig.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt didanosine voor de behandeling van hiv-infectie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Voordat u de behandeling met Zerit begint moet u uw arts vertellen:

- als u een nierziekte of leverziekte (zoals hepatitis) heeft,

- als u last heeft gehad van perifere neuropathie (aanhoudende gevoelloosheid, tinteling of pijn in voeten en/of handen)
- als u pancreatitis (alvleesklierontsteking) heeft gehad.

Zerit kan een soms fatale toestand veroorzaken die melkzuuracidose wordt genoemd en gepaard gaat met een vergrote lever. Deze toestand treedt gewoonlijk pas een paar maanden na de start van de behandeling op. Deze zeldzame, maar zeer ernstige bijwerking treedt vaker op bij vrouwen, vooral die met een ernstig overgewicht. Tevens zijn er zeldzame gevallen van leverfalen en nierfalen of een fatale leverontsteking gemeld.

Patiënten met chronische hepatitis B of C die behandeld worden met antiretrovirale middelen hebben een hoger risico op ernstige en mogelijk fatale leverbijwerkingen en het kan nodig zijn hun leverfunctie te controleren door middel van een bloedtest.

U moet contact met uw arts opnemen wanneer het volgende optreedt:

- aanhoudende gevoelloosheid, tintelingen of pijn in voeten en/of handen (dit zou het begin kunnen aanduiden van een perifere neuropathie, een bijwerking op de zenuwen), spierzwakte
- buikpijn, misselijkheid of braken
- snelle diepe ademhaling en duizeligheid (hetgeen een ontsteking van de alvleesklier en leveraandoening of -ontsteking, of melkzuuracidose kan aanduiden).

Bij sommige patiënten met voortgeschreden hiv-infectie (AIDS) die al eens opportunistische infecties hebben gehad, kunnen zich kort na het starten van een anti-hiv-therapie, tekenen en symptomen voordoen van een ontsteking door voorgaande infecties. Vermoedelijk zijn deze symptomen het gevolg van verbetering van de immunrespons (natuurlijke afweer) waardoor het lichaam in staat is zich tweer te stellen tegen infecties die er eventueel, zonder duidelijke symptomen, al waren. Licht onmiddellijk uw arts in als u infectieverschijnselen opmerkt. Naast opportunistische infecties, kunnen ook auto-immuunziekten (een aandoening die ontstaat wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt) optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw hiv-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat u symptomen van een infectie krijgt of andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de vereiste behandeling onmiddellijk contact op met uw arts.

Tijdens de behandeling met Zerit is er vaak een geleidelijk verlies van onderhuids vet (vet gevonden onder de huid), die het meest opmerkelijk is in het gezicht en de benen en armen. Neem contact op met uw arts als u zulke veranderingen opmerkt.

Botproblemen

Sommige patiënten die Zerit krijgen, kunnen een botaandoening ontwikkelen die osteonecrose wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door verminderde bloedtoevoer naar het bot). Er zijn vele risicofactoren die de kans op ontwikkeling van deze aandoening vergroten, onder andere de duur van de antiretrovirale combinatietherapie, gebruik van corticosteroiden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie (onderdrukking van de natuurlijke afweer) en een hoge Body Mass Index (overgewicht). Teken van osteonecrose zijn stijfheid en pijn in de gewrichten (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders) en moeilijk kunnen bewegen. Wanneer u een van deze verschijnselen opmerkt, licht dan uw arts in.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Zerit nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Gebruik Zerit niet als u didanosine gebruikt voor de behandeling van hiv-infectie.

Vertel uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, omdat bijwerkingen kunnen optreden:

- zidovudine voor de behandeling van hiv-infectie
- doxorubicine voor de behandeling van kanker

- ribavirine voor de behandeling van hepatitis C-infectie

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Voor een maximaal effect dient Zerit ingenomen te worden op een lege maag, en bij voorkeur tenminste één uur voor de maaltijd. Als dit niet mogelijk is kunnen de capsules ook met een lichte maaltijd worden ingenomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt, zodat deze de mogelijke bijwerkingen en voordelen en risico's van uw antiretrovirale behandeling voor u en uw kind met u kan bespreken. Bij zwangere vrouwen die Zerit in combinatie met andere antiretrovirale middelen kregen is melkzuuracidose (soms dodelijk) gemeld.

Als u Zerit tijdens de zwangerschap heeft gebruikt, kan uw arts regelmatige bloedtests zoeken en andere diagnostische tests laten doen om de ontwikkeling van uw kind te volgen. Bij kinderen van wie de moeder NRTI's heeft gebruikt tijdens de zwangerschap, woog het voordeel van de bescherming tegen hiv op tegen het risico op bijwerkingen.

Borstvoeding

Geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Het wordt aanbevolen dat vrouwen met een hiv-infectie onder geen enkele omstandigheid borstvoeding geven om overdracht van hiv naar de baby te vermijden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Zerit kan duizeligheid en slaperigheid veroorzaken.

Als u dit ervaart moet u niet rijden en geen gereedschap of machines bedienen.

Zerit bevat lactose

Als uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Uw arts heeft bepaald wat uw dagelijkse dosis moet zijn aan de hand van uw gewicht en uw individuele omstandigheden. Volg deze aanwijzingen nauwkeurig op omdat u dan de ontwikkeling van resistentie tegen het geneesmiddel vertraagt. Verander de dosis niet op uw eigen initiatief. Blijf dit middel gebruiken totdat uw arts anders beslist.

Voor volwassenen waarvan het lichaamsgewicht 30 kg of meer bedraagt is de normale startdosering 30 of 40 mg tweemaal daags (met ongeveer 12 uur tussen elke dosis).

Om optimale absorptie te krijgen dienen de capsules met een glas water te worden ingeslikt, bij voorkeur tenminste 1 uur voor de maaltijd en op een lege maag. Als dit niet mogelijk is kan Zerit ook met een lichte maaltijd worden ingenomen.

Als u een probleem heeft met het slikken van capsules, zou u uw arts kunnen vragen naar de mogelijkheid over te gaan op de opgeloste vorm van dit middel of u kunt de capsule voorzichtig openen en de inhoud mengen met wat voedsel.

Gebruik bij kinderen

Voor kinderen waarvan het lichaamsgewicht 30 kg of meer bedraagt is de normale startdosering 30 of 40 mg tweemaal daags (met ongeveer 12 uur tussen elke dosis).

Kinderen ouder dan 3 maanden, waarvan het lichaamsgewicht minder dan 30 kg bedraagt, dienen 1 mg/kg tweemaal daags te krijgen.

Heeft u teveel van dit middel ingenomen?

Als u teveel capsules inneemt, of als ze per ongeluk door iemand anders werden ingenomen is er geen onmiddellijk gevaar. Echter, u dient contact op te nemen met uw arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis voor advies.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u per ongeluk een dosis overslaat neem dan gewoon een normale dosis als het tijd is voor de volgende dosis. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

De beslissing om met Zerit te stoppen moet met uw arts worden overlegd.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan Zerit bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bij de behandeling van een hiv-infectie is het niet altijd mogelijk om een onderscheid te maken tussen ongewenste effecten veroorzaakt door Zerit, of door een ander geneesmiddel dat u gelijktijdig inneemt, of door complicaties van de hiv-infectie. Daarom is het belangrijk dat u uw arts informeert over elke verandering in uw gezondheid.

Tijdens de hiv-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de hiv-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen

Behandeling met stavudine (Zerit) veroorzaakt vaak verlies van vet van benen, armen en gezicht (lipoatrofie). Er is aangetoond dat het verlies van lichaamsvet niet helemaal omkeerbaar is nadat de behandeling met stavudine wordt gestopt. Uw arts moet u controleren op tekenen van lipoatrofie. Vertel het uw arts als het u opvalt dat u vet verliest van uw benen, armen en gezicht. Indien deze tekenen optreden, moet de behandeling met Zerit worden gestopt en moet uw hiv-behandeling worden veranderd.

Patiënten behandeld met Zerit hebben de volgende bijwerkingen gemeld:

Vaak (kan bij minder dan 1 op de 10 mensen voorkomen)

- asymptomatische hyperlactacidemie (verzuring in uw bloed)
- lipoatrofie
- depressie
- perifere neurologische symptomen inclusief perifere neuropathie, paresthesie en perifere neuritis (gevoelloosheid, zwakheid, tinteling of pijn in de armen en benen)
- duizeligheid, abnormale dromen, hoofdpijn
- insomnie (slapeloosheid), somnolentie (slaperigheid), abnormale gedachten
- diarree, buikpijn (maagpijn of onaangenaam gevoel in de buik)
- misselijkheid, dyspepsie (stoornis in de spijsvertering)
- huiduitslag, pruritus (jeuk)
- vermoeidheid

Soms (kan bij minder dan 1 op de 100 mensen voorkomen)

- melkzuuracidose (verzuring in uw bloed) in sommige gevallen gepaard gaande met spierzwakte (zwakheid in uw armen, benen of handen)
- gynaecomastie (borstvergroting bij mannen)
- anorexia (verlies van eetlust), angst, emotionele labiliteit
- pancreatitis (ontsteking van de alvleesklier), braken
- hepatitis (ontsteking van de lever), geelzucht (geel worden van de huid of ogen)
- urticaria (jeukende huiduitslag), arthralgie (gewrichtspijn)
- myalgie (pijnlijke spieren), asthenie (ongewone vermoeidheid of zwakte)

Zelden (kan bij minder dan 1 op de 1.000 mensen voorkomen)

- anemie
- hyperglykemie (hoge concentratie suiker in het bloed)
- hepatische steatosis (vet in de lever)

Zeer zelden (kan bij minder dan 1 op de 10.000 mensen voorkomen)

- trombocytopenie, neutropenie (bloedafwijkingen)
- diabetes mellitus
- spierzwakte (meestal gemeld in de context van symptomatische hyperlactacidemie of melkzuuracidose syndroom)
- leverfalen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos, het etiket van de fles en/of de blister na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C. (Alu blisterverpakking)

Bewaren beneden 30°C. (HDPE fles)

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is stavudine (40 mg).
- De andere stoffen van het poeder in de harde capsule zijn: lactose (240 mg), magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose en natriumzetmeelglycolaat.
- De capsulehuls is gemaakt van gelatine, ijzeroxide kleurstof (E172), siliciumdioxide, natriumlaurylsulfaat en titaandioxide (E171).
- De opdrukken op de harde capsules zijn van eetbare zwarte drukinkt bevattende: shellac, propyleenglycol, gezuiverd water, kaliumhydroxide en ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Zerit eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Zerit 40 mg harde capsules zijn donkeroranje en bedrukt met "BMS 1967" op de ene helft en "40" op de andere helft.

Zerit 40 mg harde capsules worden geleverd in stripverpakkingen met 56 harde capsules of in flessen met 60 harde capsules. Om de capsules te beschermen tegen overmatig vocht, zit er in de fles een vochtabsorberend busje.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning

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

Fabrikant

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

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Verenigd Koninkrijk

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Belgique/België/Belgien

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

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 21 616 111

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 42 2 39298411

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Zerit 200 mg poeder voor drank stavudine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij de verschijnselen klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter is staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Zerit arvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overig informatie

1. Wat is Zerit en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Zerit behoort tot een bepaalde groep van antivirale geneesmiddelen, ook bekend onder de naam antiretrovirale middelen, die we nucleoside reverse transcriptaseremmers (NRTI's) noemen. Deze middelen worden gebruikt om een infectie met het Human Immunodeficiency Virus (hiv) te behandelen.

Dit geneesmiddel, in combinatie met andere antiretrovirale middelen, vermindert de hiv virale load en houdt dit op een laag niveau. Het verhoogt tevens het aantal CD4-cellen. Deze CD4-cellen spelen een belangrijke rol bij de handhaving van een gezond immuun systeem om infecties tegen te gaan. Patiënten reageren verschillend op de behandeling met Zerit. Uw arts zal daarom de effectiviteit van uw behandeling nauwlettend volgen.

Zerit kan uw aandoening verbeteren, maar geneest uw hiv-infectie niet. U kunt nog steeds hiv doorgeven als u dit geneesmiddel gebruikt, ofschoon het risico wordt verlaagd door effectieve antiretrovirale therapie. Spreek met uw arts over de voorzorgsmaatregelen die nodig zijn om het besmetten van andere mensen te voorkomen.

Gedurende de behandeling kunnen er andere infecties ontstaan die te wijten zijn aan een verminderde afweer (opportunistische infecties). Deze hebben specifieke en soms preventieve behandeling nodig.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt didanosine voor de behandeling van hiv-infectie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Voordat u de behandeling met Zerit begint moet u uw arts vertellen:

- als u een nierziekte of leverziekte (zoals hepatitis) heeft,

- als u last heeft gehad van perifere neuropathie (aanhoudende gevoelloosheid, tinteling of pijn in voeten en/of handen)
- als u pancreatitis (alveesklierontsteking) heeft gehad.

Zerit kan een soms fatale toestand veroorzaken die melkzuuracidose wordt genoemd en gepaard gaat met een vergrote lever.

Deze toestand treedt gewoonlijk pas een paar maanden na de start van de behandeling op. Deze zeldzame, maar zeer ernstige bijwerking treedt vaker op bij vrouwen, vooral die met een ernstig overgewicht. Tevens zijn er zeldzame gevallen van leverfalen en nierfalen of een fatale leverontsteking gemeld.

Patiënten met chronische hepatitis B of C die behandeld worden met antiretrovirale middelen hebben een hoger risico op ernstige en mogelijk fatale leverbijwerkingen en het kan nodig zijn hun leverfunctie te controleren door middel van een bloedtest.

U moet contact met uw arts opnemen wanneer het volgende optreedt:

- aanhoudende gevoelloosheid, tintelingen of pijn in voeten en/of handen (dit zou het begin kunnen aanduiden van een perifere neuropathie, een bijwerking op de zenuwen), spierzwakte
- buikpijn, misselijkheid of braken
- snelle diepe ademhaling en duizeligheid (hetgeen een ontsteking van de alveesklier, een leveraandoening of -ontsteking, of melkzuuracidose kan aanduiden).

Bij sommige patiënten met voortgeschreden hiv-infectie (AIDS) die al eens aan opportunistische infecties hebben gehad, kunnen zich kort na het starten van een anti-hiv-therapie tekenen en symptomen voordoen van een ontsteking door voorgaande infecties. Vermoedelijk zijn deze symptomen het gevolg van verbetering van de immunrespons (natuurlijke afweer) waardoor het lichaam in staat is zich tweemaal te stellen tegen infecties die er eventueel, zonder duidelijke symptomen, al waren. Licht onmiddellijk uw arts in als u infectieverschijnselen opmerkt. Naast opportunistische infecties, kunnen ook auto-immuunziekten (een aandoening die ontstaat wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt) optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw hiv-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat u symptomen van een infectie krijgt of andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de vereiste behandeling onmiddellijk contact op met uw arts.

Tijdens de behandeling met Zerit is er vaak een geleidelijk verlies van onderhuids vet (vet gevonden onder de huid), die het meest opmerkelijk is in het gezicht en de benen en armen. Neem contact op met uw arts als u zulke veranderingen opmerkt.

Botproblemen

Sommige patiënten die Zerit krijgen, kunnen een botaandoening ontwikkelen die osteonecrose wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door verminderde bloedtoevoer naar het bot). Er zijn vele risicofactoren die de kans op ontwikkeling van deze aandoening vergroten, onder andere de duur van de antiretrovirale combinatietherapie, gebruik van corticosteroiden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie (onderdrukking van de natuurlijke afweer) en een hoge Body Mass Index (overgewicht). Teken van osteonecrose zijn stijfheid en pijn in de gewrichten (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders) en moeilijk kunnen bewegen. Wanneer u een van deze verschijnselen opmerkt, licht dan uw arts in.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Zerit nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Gebruik Zerit niet als u didanosine gebruikt voor de behandeling van hiv-infectie.

Vertel uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, omdat bijwerkingen kunnen optreden:

- zidovudine voor de behandeling van hiv-infectie

- doxorubicine voor de behandeling van kanker
- ribavirine voor de behandeling van hepatitis C-infectie

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Voor een maximaal effect dient Zerit ingenomen te worden op een lege maag, en bij voorkeur tenminste één uur voor de maaltijd. Als dit niet mogelijk is kan Zerit ook met een lichte maaltijd worden ingenomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt, zodat deze de mogelijke bijwerkingen en voordelen en risico's van uw antiretrovirale behandeling voor u en uw kind met u kan bespreken. Bij zwangere vrouwen die Zerit in combinatie met andere antiretrovirale middelen kregen is melkzuuracidose (soms dodelijk) gemeld.

Als u Zerit tijdens de zwangerschap heeft gebruikt, kan uw arts regelmatige bloedonderzoeken en andere diagnostische tests laten doen om de ontwikkeling van uw kind te volgen. Bij kinderen van wie de moeder NRTI's heeft gebruikt tijdens de zwangerschap, woog het voordeel van de bescherming tegen hiv op tegen het risico op bijwerkingen.

Borstvoeding

Geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Het wordt aanbevolen dat vrouwen met een hiv-infectie onder geen enkele omstandigheid borstvoeding geven om overdracht van hiv naar de baby te vermijden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Zerit kan duizeligheid en slaperigheid veroorzaken.

Als u dit ervaart moet u niet rijden en geen gereedschap of machines bedienen.

Zerit bevat lactose

Na bereiding met water bevat de drank 50 mg saccharose per ml oplossing. Dit is van belang voor patiënten met diabetes mellitus. Als uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt. Het kan schadelijk zijn voor de tanden.

Dit product bevat methylhydroxybenzoaat (E218) en propylhydroxybenzoaat (E216). Dit kan allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd).

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Uw arts heeft bepaald wat uw dagelijkse dosis moet zijn aan de hand van uw gewicht en uw individuele omstandigheden. Volg deze aanwijzingen alstublieft nauwkeurig op omdat u dan de ontwikkeling van resistentie tegen het geneesmiddel vertraagt. Verander de dosis niet op uw eigen initiatief. Blijf dit middel gebruiken totdat uw arts anders beslist.

Voor volwassenen waarvan het lichaamsgewicht 30 kg of meer bedraagt is de normale startdoserings 30 of 40 mg tweemaal daags (met ongeveer 12 uur tussen elke dosis).

Om optimale absorptie te krijgen dient Zerit tenminste 1 uur voor de maaltijd en op een lege maag te worden ingenomen. Als dit niet mogelijk is kan Zerit ook met een lichte maaltijd worden ingenomen. Bereid de gebruiksklare drank door het poeder te mengen met 202 ml water of door langzaam water toe te voegen tot het merkteken op de fles. Schroef daarna de dop stevig op de fles en schud goed totdat het poeder volledig is opgelost en neem de drank in met de meegeleverde maatbeker. Voor

kinderen die een dosis van minder dan 10 ml nodig hebben, kunt u bij de apotheek vragen om een spuitje zodat de orale dosis nauwkeurig kan worden afgemeten. Maak u geen zorgen als de drank na het mengen met water licht wazig blijft; dit is normaal. Indien nodig kunt u uw apotheker vragen om hiermee te helpen.

Gebruik bij kinderen

Voor kinderen waarvan het lichaamsgewicht 30 kg of meer bedraagt is de normale startdosering 30 of 40 mg tweemaal daags (met ongeveer 12 uur tussen elke dosis).

Kinderen van de geboorte tot de leeftijd van 13 dagen dienen 0,5 mg/kg tweemaal daags te krijgen.

Kinderen van tenminste 14 dagen oud en waarvan het lichaamsgewicht 30 kg of minder bedraagt, dienen 1 mg/kg tweemaal daags te krijgen.

Heeft u teveel van dit middel ingenomen?

Als u teveel drank inneemt, of als iemand anders per ongeluk wat doorslikt is er geen onmiddellijk gevaar. Echter u dient contact op te nemen met uw arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis voor advies.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u per ongeluk een dosis overslaat neem dan gewoon een normale dosis als het tijd is voor de volgende dosis. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

De beslissing om met Zerit te stoppen moet met uw arts worden overlegd.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan Zerit bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bij de behandeling van een hiv-infectie is het niet altijd mogelijk om een onderscheid te maken tussen ongewenste effecten veroorzaakt door Zerit of door een ander geneesmiddel dat u gelijktijdig inneemt, of door complicaties van de hiv-infectie. Daarom is het belangrijk dat u uw arts informeert over elke verandering in uw gezondheid.

Tijdens de hiv-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de hiv-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

Behandeling met stavudine (Zerit) veroorzaakt vaak verlies van vet van benen, armen en gezicht (lipoatrofie). Er is aangetoond dat dit verlies van lichaamsvet niet helemaal omkeerbaar is nadat de behandeling met stavudine wordt gestopt. Uw arts moet u controleren op tekenen van lipoatrofie. Vertel uw arts als het u opvalt dat u vet verliest van uw benen, armen en gezicht. Indien deze tekenen optreden, moet de behandeling met Zerit worden gestopt en moet uw hiv-behandeling worden veranderd.

Patiënten behandeld met Zerit hebben de volgende bijwerkingen gemeld:

Vaak (kan bij minder dan 1 op de 10 mensen voorkomen)

- asymptomatische hyperlactacidemie (verzuring in uw bloed)
- lipoatrofie
- depressie
- perifere neurologische symptomen inclusief perifere neuropathie, paresthesie en perifere neuritis (gevoelloosheid, zwakheid, tinteling of pijn in de armen en benen)
- duizeligheid, abnormale dromen, hoofdpijn

- insomnie (slapeloosheid), somnolentie (slaperigheid), abnormale gedachten
- diarree, buikpijn (maagpijn of onaangenaam gevoel in de buik)
- misselijkheid, dyspepsie (stoornis in de spijsvertering)
- huiduitslag, pruritus (jeuk)
- vermoeidheid

Soms (kan bij minder dan 1 op de 100 mensen voorkomen)

- melkzuuracidose (verzuring in uw bloed) in sommige gevallen gepaard gaande met spierzwakte (zwakheid in uw armen, benen of handen)
- gynaecomastie (borstvergroting bij mannen)
- anorexia (verlies van eetlust), angst, emotionele labiliteit
- pancreatitis (ontsteking van de alvleesklier), braken
- hepatitis (ontsteking van de lever), geelzucht (geel worden van de huid of ogen)
- urticaria (jeukende huiduitslag), arthralgie (gewrichtspijn)
- myalgie (pijnlijke spieren), asthenie (ongewone vermoeidheid of zwakte)

Zelden (kan bij minder dan 1 op de 1.000 mensen voorkomen)

- anemie
- hyperglykemie (hoge concentratie suiker in het bloed)
- hepatische steatosis (vet in de lever)

Zeer zelden (kan bij minder dan 1 op de 10.000 mensen voorkomen)

- trombocytopenie, neutropenie (bloedafwijkingen)
- diabetes mellitus
- spierzwakte (meestal gemeld in de context van symptomatische hyperlactacidemie of melkzuuracidose syndroom)
- leverfalen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos, het etiket van de fles en/of de blister na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Het droge poeder bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Houdbaar gedurende 30 dagen na bereiding mits bewaard in de koelkast (2°C - 8°C). De fles altijd gesloten houden

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- Het werkzame stof in dit middel is stavudine (200 mg).
- De andere stoffen van het poeder zijn: kersenaroma, methylhydroxybenzoaat (E218), propylhydroxybenzoaat (E216), siliciumdioxide, dimethylpolysiloxaan, natriumcarmellose, sorbinezuur, stearaatemulgatoren en saccharose.

Hoe ziet Zerit eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Het poeder bevat 200 mg stavudine. De klaargemaakte oplossing bevat 1 mg stavudine per ml. Zerit poeder is een gebroken wit tot vaalroze, korrelig poeder. Na bereiding met 202 ml water ontstaat er 210 ml van een kleurloze tot lichtroze, wazige oplossing.

Zerit 200 mg poeder voor drank wordt geleverd in een fles die 200 ml oplossing bevat.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Bristol-Myers Squibb 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 43 93 05 06

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +371 67708347

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 42 2 59298411

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Deze bijluctor is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.