

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zerit 15 mg kapsułki twarde
Zerit 20 mg kapsułki twarde
Zerit 30 mg kapsułki twarde
Zerit 40 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Zerit 15 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 15 mg stawudyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 80,84 mg laktozy bezwodnej.

Każda kapsułka twarda zawiera 40,42 mg laktozy jednowodnej.

Zerit 20 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 20 mg stawudyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 121,30 mg laktozy bezwodnej.

Każda kapsułka twarda zawiera 60,66 mg laktozy jednowodnej.

Zerit 30 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 30 mg stawudyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 121,09 mg laktozy bezwodnej.

Każda kapsułka twarda zawiera 60,54 mg laktozy jednowodnej.

Zerit 40 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 40 mg stawudyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 79,06 mg laktozy bezwodnej.

Każda kapsułka twarda zawiera 79,53 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Zerit 15 mg kapsułki twarde

Kapsułka twarda, barwy czerwonej i żółtej, nieprzezroczysta, z nadrukiem "BMS" i numerem kodowym BMS "1964" po jednej stronie i liczbą "15" po drugiej stronie.

Zerit 20 mg kapsułki twarde

Kapsułka twarda, barwy brązowej, nieprzezroczysta, z nadrukiem "BMS" i numerem kodowym BMS "1965" po jednej stronie i liczbą "20" po drugiej stronie.

Zerit 30 mg kapsułki twarde

Kapsułka twarda, barwy jasnopomarańczowej i ciemnopomarańczowej, nieprzezroczysta, z nadrukiem "BMS" i numerem kodowym BMS "1966" po jednej stronie i liczbą "30" po drugiej stronie.

Zerit 40 mg kapsułki twarde

Kapsułka twarda, barwy ciemnopomarańczowej, nieprzezroczysta, z nadrukiem "BMS" i numerem kodowym BMS "1967" po jednej stronie i liczbą "40" po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zerit jest wskazany w skojarzonym leczeniu przeciwretrowirusowym pacjentów dorosłych, dzieci (powyżej 3. miesiąca) i młodzieży zakażonych HIV, jedynie kiedy nie można zastosować innych leków przeciwretrowirusowych. Czas trwania terapii produktem Zerit powinien być ograniczony do możliwie najkrótszego (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w terapii zakażeń HIV (patrz także punkt 4.4).

U pacjentów rozpoczynających leczenie produktem Zerit czas terapii powinien być możliwie jak najkrótszy, a następnie, kiedy to tylko będzie możliwe, należy zastosować inne właściwe leczenie. Pacjenci kontynuujący terapię produktem Zerit powinni być często badani. Jak tylko to będzie możliwe należy zastąpić tę terapię innym odpowiednim leczeniem (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Dorośli: zalecane dawkowanie doustne

Masa ciała	Dawka produktu Zerit
<60 kg	30 mg dwa razy na dobę (co 12 godzin)
≥60 kg	40 mg dwa razy na dobę (co 12 godzin)

Dzieci i młodzież

Młodzież, dzieci i niemowlęta powyżej 3. miesiąca życia: zalecane dawkowanie doustne

Masa ciała	Dawka produktu Zerit
<30 kg	1 mg/kg dwa razy na dobę (co 12 godzin)
≥30 kg	dawkowanie jak u dorosłych

U niemowląt w wieku poniżej 3 miesięcy należy stosować produkt Zerit w postaci proszku. Dorośli, którzy mają trudności z połknięciem kapsułek, powinni zapytać lekarza o możliwość zmiany na produkt w postaci proszku.

Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla postaci leku w proszku.

Dostosowanie dawkowania

Neuropatia obwodowa: jeśli wystąpią objawy neuropatii obwodowej (charakteryzującej się zwykle drętwieniem, mrowieniem lub bólem stóp i (lub) dłoni) (patrz punkt 4.4), w uzasadnionych przypadkach należy rozważyć zmianę leczenia na schemat alternatywny. W rzadkich przypadkach, kiedy zmiana nie jest wskazana, należy rozważyć zmniejszenie dawki stawudyny dokładnie monitorując objawy neuropatii obwodowej i utrzymując zadowalającą supresję wirusologiczną. W każdym przypadku należy uwzględnić zarówno możliwe korzyści wynikające ze zmniejszenia dawki, jak i związane z tym ryzyko (zmniejszenie wewnątrzkomórkowych stężeń leku).

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku: Zerit nie był badany w grupie pacjentów powyżej 65 roku życia.

Zaburzenie czynności wątroby: nie ma konieczności dostosowania początkowego dawkowania.

Zaburzenie czynności nerek: zaleca się następujące dawkowanie

Masa ciała	Dawkowanie produktu Zerit (w zależności od klirensu kreatyniny)	
	26-50 ml/min	≤ 25 ml/min (w tym pacjenci wymagający dializowania*)
< 60 kg	15 mg dwa razy na dobę	15 mg co 24 godziny
≥ 60 kg	20 mg dwa razy na dobę	20 mg co 24 godziny

* Pacjenci hemodializowani powinni przyjmować produkt Zerit po zakończeniu hemodializy i o tej samej porze w dniach bez dializ.

Klirens stawudyny może być zmieniony u dzieci z zaburzeniem czynności nerek, ponieważ wydalanie nerkowe jest także główną drogą eliminacji stawudyny u dzieci. Dane w tej grupie pacjentów są niewystarczające, aby zalecać określone dostosowanie dawki produktu Zerit, jednak należy wziąć pod uwagę zmniejszenie dawki i (lub) zwiększenie odstępu pomiędzy dawkami, proporcjonalnie do redukcji dokonywanej u dorosłych. Nie ma zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci poniżej 3. miesiąca życia z niewydolnością nerek.

Sposób podawania

W celu optymalnego wchłaniania, produkt Zerit należy stosować na czczo (czyli co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem), natomiast jeśli nie jest to możliwe, można przyjmować go w trakcie lekkiego posiłku. Zerit można także przyjmować, mieszając zawartość kapsułki z jedzeniem, po ostrożnym otwarciu kapsułki twardej.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie z dydanozyną ze względu na możliwość wystąpienia poważnych i (lub) zagrażających życiu zdarzeń w szczególności kwasicy mleczanowej, zaburzeń czynności wątroby, zapalenia trzustki i neuropatii obwodowej (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Choć wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwretrowirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Leczenie stawudyną związane jest z licznymi działaniami niepożądanymi, takimi jak: kwasica mleczanowa, lipoatrofia i polineuropatia, których prawdopodobną przyczyną jest toksyczność mitochondrialna. Uwzględniając takie zagrożenia należy ocenić u każdego pacjenta stosunek korzyści-ryzyko i dokładnie rozważyć zastosowanie innych leków przeciwretrowirusowych (patrz: *kwasica mleczanowa, lipoatrofia oraz neuropatia obwodowa* poniżej oraz punkt 4.8).

Kwasica mleczanowa: w trakcie stosowania stawudyny obserwowano występowanie kwasicy mleczanowej, zazwyczaj związanej z powiększeniem i stłuszczeniem wątroby. Wczesne objawy (objawowa hiperlaktatemia) to łagodne objawy ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty i ból brzucha), niespecyficzne osłabienie, utrata apetytu, zmniejszenie masy ciała, objawy ze strony układu oddechowego (szybkie i (lub) głębokie oddychanie) lub objawy neurologiczne (w tym osłabienie funkcji motorycznych). Kwasica mleczanowa przebiega z wysoką śmiertelnością i może być związana z zapaleniem trzustki, niewydolnością wątroby, niewydolnością nerek lub porażeniem ruchowym.

Kwasica mleczanowa zwykle występowała po kilku lub kilkunastu miesiącach leczenia.

Leczenie stawudyną powinno być przerwane w przypadku stwierdzenia objawowej hiperlaktatemii i kwasicy metabolicznej/mleczanowej, postępującego powiększenia wątroby lub szybko zwiększających się aktywności aminotransferaz.

Należy zachować ostrożność w trakcie stosowania stawudyny u wszystkich pacjentów (zwłaszcza u otyłych kobiet) ze stwierdzonym powiększeniem wątroby, zapaleniem wątroby lub innymi znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia choroby wątroby oraz stłuszczenia wątroby (w tym niektóre leki i alkohol). Pacjenci ze współistniejącym zapaleniem wątroby typu C i leczeni alfa-interferonem i rybawiryną, mogą stanowić szczególną grupę ryzyka. Pacjenci z grupy zwiększonego ryzyka powinni być pod ścisłą obserwacją lekarską (patrz także punkt 4.6).

Choroby wątroby: opisywano przypadki zapalenia wątroby lub niewydolności wątroby, mające niekiedy śmiertelny przebieg. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności stawudyny u pacjentów z wcześniej istniejącymi istotnymi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C, u których stosowane jest skojarzone leczenie przeciwwirusowe, znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkich i potencjalnie śmiertelnych działań niepożądanych związanych z oddziaływaniem na wątrobę. W przypadku równoczesnego stosowania leczenia przeciwwirusowego w zapaleniu wątroby typu B lub C, należy zapoznać się także z właściwą dla tych produktów leczniczych informacją o leku.

U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym z czynnym przewlekłym zapaleniem wątroby, stwierdza się częstsze występowanie zaburzeń czynności wątroby w czasie skojarzonego leczenia przeciwwirusowego i zgodnie ze standardami postępowania powinni oni być uważnie obserwowani. W przypadku nasilenia choroby wątroby, u takich pacjentów należy rozważyć przerwanie lub całkowite zaprzestanie stosowanego leczenia.

W przypadku szybkiego zwiększania się aktywności aminotransferaz (AlAT/AspT >5 razy górna granica normy), należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Zerit i jakichkolwiek innych leków o możliwym działaniu hepatotoksycznym.

Lipoatrofia: wykazano w oparciu o mitochondrialną toksyczność, że stawudyna powoduje utratę podskórnej tkanki tłuszczowej, co najbardziej uwidacznia się na twarzy, kończynach i pośladkach.

W randomizowanym kontrolowanym badaniu klinicznym u wcześniej nieleczonych pacjentów kliniczna postać lipoatrofii występowała u większej liczby pacjentów leczonych stawudyną niż leczonych innymi analogami nukleozydowymi (tenofowir lub abakawir). Skany uzyskane metodą podwójnej absorpcjometrii energii promieniowania rentgenowskiego (ang. Dual energy x-ray absorptiometry - DEXA) wykazały ogólną utratę tkanki tłuszczowej kończyn u pacjentów leczonych stawudyną w porównaniu do zwiększenia ilości tkanki tłuszczowej kończyn lub braku zmiany jej ilości u pacjentów leczonych innymi analogami nukleozydowymi (abakawir, tenofowir lub zydowudyna). Przypadki i ciężkość lipoatrofii kumulują się w czasie stosowania schematów zawierających stawudynę. W badaniach klinicznych zmiana stawudyny na inne analogi nukleozydowe (tenofowir lub abakawir) powodowała zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej kończyn z umiarkowanym złagodzeniem klinicznych objawów lipoatrofii lub bez jej zmiany. U każdego pacjenta należy ocenić stosunek korzyść-ryzyko, biorąc pod uwagę zagrożenia związane ze stosowaniem produktu Zerit, w tym lipoatrofię, i dokładnie rozważyć zastosowanie alternatywnych leków przeciwwirusowych. Pacjentów stosujących produkt Zerit należy rutynowo badać i pytać o objawy lipoatrofii. Jeśli stwierdza się jej rozwój, należy rozważyć zaprzestanie stosowania produktu Zerit.

Masa ciała i parametry metaboliczne: podczas leczenia przeciwretrowirusowego może dochodzić do zwiększenia masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Neuropatia obwodowa: u do 20% pacjentów leczonych produktem Zerit rozwija się neuropatia obwodowa. Często ujawnia się ona po kilku miesiącach leczenia. Pacjenci z neuropatią obwodową w wywiadzie lub innymi czynnikami ryzyka (na przykład: stosowanie alkoholu, leków, takich jak izoniazyd), stanowią grupę zwiększonego ryzyka wystąpienia neuropatii. U pacjentów należy monitorować objawy (utrzymujące się drętwienie, mrowienie albo bóle stóp lub dłoni), a jeśli wystąpią, należy zastosować inne schematy lecznicze (patrz punkt 4.2 i Niezalecane połączenia, poniżej).

Zapalenie trzustki: podczas leczenia produktem Zerit zapalenie trzustki występowało u około 5% pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie w porównaniu do około 2% pacjentów bez zapalenia trzustki w wywiadzie. Pacjenci narażeni na zwiększone ryzyko zapalenia trzustki lub otrzymujący produkty, których stosowanie wiązało się z występowaniem zapalenia trzustki, powinni być starannie obserwowani pod kątem pojawienia się objawów tego zapalenia.

Zespół reaktywacji immunologicznej: u pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART, ang. combination antiretroviral therapy) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Martwica kości: choć uważa się, że etiologia tej choroby jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Należy poradzić pacjentom, aby zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Nietolerancja laktozy: kapsułka twarda zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi wrodzonymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub złym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Połączenia niezalecane: Donoszono o zapaleniu trzustki (zakończonym oraz niezakończonym zgonem) oraz o neuropatii obwodowej (w niektórych przypadkach o ciężkim przebiegu) u pacjentów zakażonych wirusem HIV otrzymujących stawudynę w połączeniu z hydroksymocznikiem i dydanozyną (patrz punkt 4.3). W post-marketingowej obserwacji leku donoszono o uszkodzeniu i niewydolności wątroby zakończonych zgonem u pacjentów zakażonych wirusem HIV leczonych lekami antyretrowirusowymi w połączeniu z hydroksymocznikiem. Najczęściej przypadki uszkodzenia wątroby zakończone zgonem dotyczyły pacjentów leczonych stawudyną,

hydroksymocznikiem i dydanozyną. Dlatego nie powinno się stosować hydroksymocznika w leczeniu zakażenia wirusem HIV.

Pacjenci w podeszłym wieku: nie przeprowadzano specjalnych badań produktu Zerit u pacjentów powyżej 65 roku życia.

Dzieci i młodzież

Niemowlęta w wieku poniżej 3 miesiąca życia: dane na temat bezpieczeństwa stosowania są dostępne z badań klinicznych trwającego 6 tygodni leczenia 179 noworodków i niemowląt w wieku poniżej 3 miesiąca życia (patrz punkt 4.8). Szczególną uwagę należy zwrócić na historię leczenia przeciwretrowirusowego i profil oporności szczepów wirusa HIV u matki.

Zaburzenia mitochondrialne po narażeniu in utero: analogi nukleozydów i nukleotydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynność mitochondriów, co jest w największym stopniu widoczne w przypadku stawudyny, dydanozyny i zydowudyny. Zgłaszano zaburzenia czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów (patrz także p.4.8); dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, nadmiar tłuszczów). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano ujawniające się z opóźnieniem zaburzenia neurologiczne (nadciśnienie, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne mają charakter przemijający, czy trwałe. Należy wziąć pod uwagę powyższe wyniki w przypadku każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne, szczególnie neurologiczne, o nieznanym etiologii. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwretrowirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu wirusa HIV z matki na dziecko.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Skojarzone stosowanie stawudyny z dydanozyną jest przeciwwskazane ze względu na wysokie ryzyko toksyczności mitochondrialnej, jaką wykazują oba leki (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Ponieważ stawudyna wydalana jest aktywnie przez kanaliki nerkowe, istnieje możliwość wykazywania interakcji stawudyny z innymi, aktywnie wydalanymi lekami, np. z trimetoprimem. Nie obserwowano jednak mających znaczenie kliniczne interakcji farmakokinetycznych między stawudyną i lamiwudyną.

Zydowudyna i stawudyna są fosforylowane przez enzym komórkowy (kinaza tymidynowa), który preferencyjnie fosforyluje zydowudynę, zmniejszając tym samym fosforylację stawudyny do jej trifosforanowych aktywnych metabolitów. Dlatego też nie zaleca się stosowania zydowudyny w skojarzeniu ze stawudyną.

Badania *in vitro* wykazują, że aktywacja stawudyny jest hamowana przez doksorubicynę i rybawirynę, natomiast hamującego wpływu na aktywację stawudyny nie wykazują inne leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV, które ulegają podobnej jak stawudyna fosforylacji (np. dydanozyna, zalcytabina, gancyklowir i foskarnet), dlatego skojarzone leczenie stawudyną i doksorubicyną lub rybawiryną powinno być prowadzone z zachowaniem szczególnej uwagi. Nie badano wpływu stawudyny na kinetykę fosforylacji analogów nukleozydów, z wyjątkiem zydowudyny. Nie obserwowano klinicznie znaczących interakcji między stawudyną lub stawudyną w skojarzeniu z dydanozyną a nelfinawirem.

Ponieważ stawudyna nie hamuje głównych izoform CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, i CYP3A4 cytochromu P450, jest mało prawdopodobne, aby występowały istotne klinicznie interakcje z lekami metabolizowanymi w tym samym mechanizmie.

Stawudyna nie wiąże się z białkami, nie oczekuje się więc, aby zmieniała farmakokinetykę leków wiążących się z białkami.

Nie przeprowadzono żadnych innych udokumentowanych badań dotyczących interakcji stawudyny z pozostałymi lekami.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Zerit nie powinien być stosowany w okresie ciąży, chyba że jest to niezbędnie konieczne. Doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży jest ograniczone, ale opisywano przypadki występowania wad wrodzonych i poronień.

Do badania AI455-094 przeprowadzonego w Południowej Afryce, zakwalifikowano 362 pary matka-dziecko w celu oceny transmisji wirusa od matki do dziecka. Do badania włączano uprzednio nie leczone kobiety w ciąży, w 34-36 tygodniu jej trwania, i stosowano u nich leczenie przeciwtretowirusowe do momentu porodu. W profilaktyce przeciwtretowirusowej noworodkowi podawano ten sam lek, który otrzymywała matka, w ciągu 36 godzin po porodzie i kontynuowano podawanie przez 6 tygodni. W grupach otrzymujących stawudynę noworodkom podawano przez 6 tygodni stawudynę w dawce 1 mg/kg dwa razy na dobę. Obserwację prowadzono do 24 tygodnia życia.

Pary matka-dziecko były przydzielane losowo do grup otrzymujących stawudynę (N= 91), dydanozynę (94), stawudynę i dydanozynę (N= 88) lub zydowudynę (N= 89). Przy przedziale ufności 95% częstość transmisji wirusa od matki do dziecka wynosiła 5,4-19,3% (stawudyna), 5,2-18,7% (dydanozyna), 1,3-11,2% (stawudyna i dydanozyna) i 1,9-12,6% dla zydowudyny.

Wstępne wyniki uzyskane z tego badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania (patrz także punkt 4.8), wykazały zwiększenie śmiertelności niemowląt w grupie otrzymującej stawudynę i dydanozynę (10%) w porównaniu do grup otrzymujących stawudynę (2%), dydanozynę (3%) i zydowudynę (6%), z częstszym występowaniem porodów martwych płodów w grupie otrzymującej stawudynę i dydanozynę. W tym badaniu nie zbierano danych dotyczących stężenia kwasu mlekowego w surowicy.

Kwasica mleczanowa, czasami o przebiegu śmiertelnym, była jednak opisywana u kobiet ciężarnych leczonych równocześnie stawudyną i dydanozyną z innymi lekami lub bez innych leków przeciwtretowirusowych (patrz punkty 4.3 i 4.4). Toksyczność w stosunku do zarodka i płodu była obserwowana jedynie po dużych dawkach w badaniach na zwierzętach. Badania przedkliniczne wykazały, że stawudyna przenika przez łożysko (patrz punkt 5.3). Do czasu uzyskania dodatkowych danych produkt Zerit powinien być stosowany u ciężarnych tylko w szczególnie uzasadnionych przypadkach. Informacja jest niewystarczająca, aby zalecać stosowanie produktu Zerit w zapobieganiu transmisji wirusa HIV od matki do dziecka.

Karmienie piersią

Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV, w żadnym wypadku nie karmiły piersią, w celu uniknięcia przeniesienia wirusa HIV.

Dostępne dane na temat wydzielania stawudyny do mleka kobiet nie są wystarczające do oceny ryzyka dla niemowląt. Badania na karmiących szczurach wykazały przenikanie leku do mleka. Matki powinno się więc poinformować o konieczności przerwania karmienia piersią przed rozpoczęciem terapii produktem Zerit.

Płodność

Nie stwierdzono zaburzenia płodności u szczurów narażonych na wysokie stężenia leku (większe do 216 razy od występujących po podaniu zalecanych dawek).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Stawudyna może powodować zawroty głowy i (lub) senność. Należy przekazać pacjentom, aby w razie wystąpienia tych objawów, unikali aktywności takich, jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Leczenie stawudyną związane jest z licznymi działaniami niepożądanymi, takimi jak: kwasica mleczanowa, lipoatrofia i polineuropatia, których prawdopodobną przyczyną jest toksyczność mitochondrialna. U każdego pacjenta należy ocenić stosunek korzyść-ryzyko, biorąc pod uwagę możliwe zagrożenia, i dokładnie rozważyć zastosowanie alternatywnych leków przeciwtretowirusowych (patrz punkt 4.4 oraz poniżej).

Przypadki kwasicy mleczanowej, czasami o przebiegu śmiertelnym, zwykle związane z hepatomegalią i stłuszczeniem wątroby, opisywano u mniej niż 1% pacjentów leczonych stawudyną w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi (patrz punkt 4.4).

U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe zawierające product Zerit rzadko obserwowano osłabienie funkcji motorycznych. Większość tych przypadków występowała w przebiegu objawowej hiperlaktatemii lub kwasicy metabolicznej (patrz punkt 4.4). Rozwój osłabienia funkcji motorycznych może naśladować obraz kliniczny zespołu Guillain-Barré (obejmując zaburzenia oddychania). Po zaprzestaniu leczenia objawy mogą utrzymać się lub nasilić.

Zapalenie wątroby lub niewydolność wątroby, które miały w niektórych przypadkach przebieg śmiertelny, opisywano w związku ze stosowaniem stawudyny (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych stawudyną w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi często obserwowano lipoatrofię (patrz punkt 4.4).

Neuropatię obwodową obserwowano w badaniach oceniających leczenie skojarzone produktem Zerit z lamiwudyną i efawirenzem. Częstość obwodowych objawów neurologicznych wynosiła 19% (6% o nasileniu umiarkowanym i ciężkim), a u 2% pacjentów leczenie przerwano z powodu neuropatii. Objawy neuropatii obwodowej ustępowały zazwyczaj po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia.

Zapalenie trzustki, czasami o przebiegu śmiertelnym, opisywano u 2-3% chorych objętych badaniami klinicznymi z zastosowaniem monoterapii (patrz punkt 4.4). W badaniach oceniających leczenie skojarzone zapalenie trzustki opisywano u mniej niż 1% pacjentów otrzymujących Zerit.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane umiarkowane do ciężkich o przynajmniej możliwym związku z leczeniem (na podstawie oceny badacza) odnotowane u 467 pacjentów leczonych produktem Zerit w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych oraz w długookresowym badaniu obserwacyjnym (całkowity okres obserwacji: mediana 56 tygodni i dochodzący do 119 tygodni) wymieniono poniżej. Podano też działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu, związane ze schematami leczenia przeciwretrowirusowego zawierającymi stawudynę. Częstość działań niepożądanych wymienionych poniżej określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:	rzadko: niedokrwistość* bardzo rzadkie: neutropenia*, małopłytkowość*
Zaburzenia endokrynologiczne:	niezbyt często: ginekomastia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:	często: lipoatrofia**, bezobjawowa hiperlaktatemia niezbyt często: kwasica mleczanowa (niekiedy obejmująca niedowład), jadłowstręt rzadko: hiperglikemia* bardzo rzadko: cukrzyca*
Zaburzenia psychiczne:	często: depresja niezbyt często: niepokój, labilność emocjonalna
Zaburzenia układu nerwowego:	często: obwodowe objawy neurologiczne, w tym neuropatia obwodowa, guściezje i obwodowe zapalenie nerwów, zawroty głowy, niezwykłe sny, bóle głowy, bezsenność, zaburzenia myślenia, senność bardzo rzadko: osłabienie ruchowe* (najczęściej opisywane podczas równoczesnej objawowej hiperlaktatemii czy zespołu kwasicy metabolicznej)
Zaburzenia żołądka i jelit:	często: biegunka, bóle brzucha, nudności, niestrawność, niezbyt często: zapalenie trzustki, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:	niezbyt często: zapalenie wątroby lub żółtaczka rzadko: stłuszczenie wątroby* bardzo rzadko: niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	często: wysypka, świąd niezbyt często: pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:	niezbyt często: bóle stawów, bóle mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	często: zmęczenie niezbyt często: astenia

* Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu w skojarzonym leczeniu przeciwretrowirusowym zawierającym stawudynę.

** Więcej szczegółów patrz punkt Opis wybranych działań niepożądanych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół reaktywacji immunologicznej: u pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej może dojść do reakcji zapalnych na nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Lipoatrofia: wykazano, że stawudyna powoduje utratę podskórnej tkanki tłuszczowej, co najbardziej uwidacznia się na twarzy, kończynach i pośladkach. Częstość występowania i nasilenie lipoatrofii związane są ze skumulowaną ekspozycją, a lipoatrofia często jest nieprzemijająca po zaprzestaniu leczenia stawudyną. Pacjentów otrzymujących Zerit należy często badać i pytać, czy nie występują u nich objawy lipoatrofii. Jeśli stwierdzi się takie objawy, nie należy kontynuować leczenia produktem Zerit (patrz punkt 4.4).

Parametry metaboliczne: podczas leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Martwica kości: przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub u pacjentów z długotrwałym, skojarzonym leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Wyniki badań diagnostycznych: odnotowane nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w grupie pacjentów przyjmujących Zerit w tych dwóch badaniach i trwającym badaniu obserwacyjnym, dotyczyły zwiększenia aktywności enzymatycznej AlAT (≥ 5 x górna granica normy) u 3%, AspAT (>5 x górna granica normy) u 3% i lipazy ($\geq 2,1$ x górna granica normy) u 3% pacjentów. Neutropenię (<750 komórek/mm³) opisywano u 5%, małopłytkowość (płytki krwi $<50\ 000$ /mm³) u 2% i małe stężenie hemoglobiny (<8 g/dl) u $<1\%$ pacjentów przyjmujących produkt Zerit. W tych badaniach nie oceniano makrocytozy, ale we wcześniejszym badaniu stwierdzono, że jest ona związana ze stosowaniem produktu Zerit (MCV >112 fl występowała u 30% pacjentów otrzymujących Zerit).

Dzieci i młodzież

Młodzież, dzieci i niemowlęta: działania niepożądane i poważne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, obserwowane u dzieci w różnym wieku od urodzenia do okresu dojrzewania, które otrzymywały stawudynę w badaniach klinicznych, były generalnie podobne pod względem częstotliwości występowania i rodzaju, do występujących u dorosłych. Jakkolwiek klinicznie istotna neuropatia obwodowa występuje rzadziej. Badania te obejmują: ACTG 240, w którym 105 dzieci w wieku od 3 miesięcy do 6 roku życia otrzymywało Zerit w dawce 2 mg/kg/dobę przez średnio 6,4 miesiące; kontrolowane badanie kliniczne, w którym 185 noworodków otrzymywało sam Zerit w dawce 2 mg/kg/dobę lub w skojarzeniu z dydanozyną od urodzenia do 6 tygodnia życia; oraz badanie kliniczne, w którym 8 noworodków otrzymywało Zerit 2 mg/kg/dobę w skojarzeniu z dydanozyną i nebulawirem od urodzenia do 4 tygodnia życia.

W badaniu AI455-094 (patrz także punkt 4.6), okres obserwacji bezpieczeństwa stosowania był ograniczony jedynie do sześciu miesięcy, co może być niewystarczające do wychycenia odległych neurologicznych działań niepożądanych i toksyczności mitochondrialnej. U 91 niemowląt leczonych stawudyną, poważnymi odchyleniami laboratoryjnymi o stopniu nasilenia 3-4 były: mała liczba granulocytów obojętnochłonnych u 7%, małe stężenie hemoglobiny u 1%, zwiększenie aktywności AlAT u 1%, natomiast nie było zaburzeń aktywności lipazy. Nie zbierano danych dotyczących stężenia kwasu mlekowego w surowicy. Nie obserwowano istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy grupami stosującymi różne leczenie. Występowało jednak zwiększenie śmiertelności niemowląt w grupie leczonej stawudyną i dydanozyną (10%) w porównaniu

do grup leczonych stawudyną (2%), dydanozyną (3%) czy zydowudyną (6%), i większa częstość porodów martwych płodów w grupie stawudyny i dydanozyny.

Zaburzenia mitochondrialne: przegląd bazy danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu leku do obrotu pokazuje, że działania niepożądane wskazujące na zaburzenia mitochondrialne opisywano u noworodków i niemowląt otrzymujących jeden lub więcej analogów nukleozydowych (patrz także punkt 4.4). Status zakażenia wirusem HIV u noworodków i niemowląt ≤ 3 miesiąca życia był ujemny, a u starszych niemowląt wykazywał tendencje w kierunku wyniku pozytywnego. Pośród działań niepożądanych u noworodków i niemowląt ≤ 3 miesiąca życia wykazano zwiększenie stężenia kwasu mlekowego, neutropenię, niedokrwistość, małopłytkowość, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zwiększenie stężenia lipidów, w tym hipertriglicerydemie. Liczba doniesień u starszych niemowląt była za mała, aby określić profil.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia dotyczące leczenia dorosłych dawkami stawudyny większymi do 12 razy niż dawki zalecane, nie ujawniły ostrej toksyczności tego leku. W wyniku przewlekłego przedawkowania może wystąpić neuropatia obwodowa i zaburzenie czynności wątroby. Średni klirens stawudyny u pacjentów dializowanych wynosi 120 ml/min. Udział klirensu uzyskiwanego podczas hemodializy w całkowitej eliminacji stawudyny w przypadku jej przetłokowania nie jest znany. Nie wiadomo czy stawudyna jest usuwana z organizmu poprzez dializę przerewną.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: układowe leki przeciwwirusowe, nukleozydowe i nukleotydydowe inhibitory odwrotnej transkryptyzy kod ATC: J05AF04.

Mechanizm działania

Stawudyna, analog tymidyny, jest fosforylowana przez kinazy komórkowe do trifosforanu stawudyny i hamuje odwrotną transkryptazę HIV, współzawodnicząc z substratem naturalnym - trifosforanem tymidyny. Trifosforan stawudyny powoduje także zahamowanie syntezy łańcucha DNA wirusa poprzez zahamowanie procesu jego wydłużania w związku z brakiem grupy 3'-hydroksylowej, niezbędnej do wydłużania DNA. Komórkowa polimeraza DNA γ jest także wrażliwa na hamowanie przez trifosforan stawudyny, podczas gdy komórkowe polimerazy DNA α i β są hamowane odpowiednio przy stężeniach 4 000 razy i 40 razy większych niż te potrzebne do zahamowania odwrotnej transkryptazy wirusa HIV.

Oporność

Leczenie stawudyną może powodować selekcję i (lub) utrzymywać mutacje analogu tymidyny (ang. thymidine analogue mutations – TAM) związane z opornością na zydowudynę. Zmniejszenie wrażliwości *in vitro* jest niewielkie i wymaga dwóch lub więcej TAM (zwykle M41L i T215Y), zanim wrażliwość na stawudynę się zmniejszy ($> 1,5$ raza).

Wymienione TAM występują z podobną częstością w czasie leczenia przeciwwirusowego stawudyną i zydowudyną. Znaczenie kliniczne tych zjawisk sugeruje, że w zasadzie należy unikać stosowania stawudyny, jeśli występują TAM, szczególnie M41L i T215Y.

Na aktywność stawudyny wpływa także oporność wielolekowa związana z mutacjami, takimi jak Q151M. Ponadto opisywano mutację K65R u pacjentów otrzymujących stawudynę i dydanozynę lub stawudynę i lamiwudynę, jednakże nie stwierdzono jej u pacjentów stosujących stawudynę w monoterapii. Mutacja V75T jest indukowana *in vitro* przez stawudynę i zmniejsza wrażliwość na stawudynę 2-krotnie. Mutacja ta występuje u ~1% pacjentów otrzymujących stawudynę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zerit był badany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, np. dydanozyną, lamiwudyną, rytonawirem, indynawirem, sakwinawirem, efawirenzem i nelfinawirem.

U pacjentów nieleczonych wcześniej lekami przeciwretrowirusowymi

W badaniu klinicznym AI455-099 trwającym 48 tygodni, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją stosowano Zerit (40 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z lamiwudyną (150 mg dwa razy na dobę) i efawirenzem (600 mg raz na dobę) u 391 uprzednio nie leczonych pacjentów z medianą liczby komórek CD4 wynoszącą 272/mm³ (zakres od 61 do 1215 komórek/mm³) i medianą ilości HIV-1 RNA wynoszącą 4,8 log₁₀ kopii/ml (zakres od 2,6 do 5,9 log₁₀ kopii/ml) w chwili rozpoczęcia leczenia. Grupę badaną tworzyli głównie mężczyźni (70%) rasy innej niż biała (58%), mediana wieku wynosiła 33 lata (zakres od 18 do 68 lat).

W badaniu klinicznym AI455-096 trwającym 48 tygodni, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją stosowano Zerit (40 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z lamiwudyną (150 mg dwa razy na dobę) i efawirenzem (600 mg raz na dobę) u 76 uprzednio nie leczonych pacjentów z medianą liczby komórek CD4 wynoszącą 461/mm³ (zakres od 63 do 962 komórek/mm³) i medianą ilości HIV-1 RNA wynoszącą 4,63 log₁₀ kopii/ml (zakres od 3,0 do 5,9 log₁₀ kopii/ml) w chwili rozpoczęcia leczenia. Grupę badaną tworzyli głównie mężczyźni (76%) rasy białej (66%), mediana wieku wynosiła 34 lata (zakres od 22 do 67 lat).

Wyniki badań AI455-099 i AI455-096 przedstawiono w Tabeli 1. Oba badania przygotowano w celu porównania dwóch postaci farmaceutycznych produktu Zerit, z których jedna była postacią dostępną na rynku podawaną w obecnie zalecanych dawkach. Przedstawiono tylko dane dla tej postaci.

Tabela 1: Wyniki skuteczności w 48. tygodniu (Badania AI455-099 i AI455-096)

Wskaźnik	AI455-099	AI455-096
	Zerit + lamiwudyna + efawirenc n=391	Zerit + lamiwudyna + efawirenc n=76
HIV RNA < 50 kopii/ml, odpowiedź na leczenie, %		
Wszyscy pacjenci	73	66
HIV RNA < 50 kopii /ml, odpowiedź na leczenie, %		
Wszyscy pacjenci	55	38
Średnia zmiana HIV RNA w stosunku do wartości wyjściowej, log₁₀ kopii/ml		
Wszyscy pacjenci	-2.83 (n=321 ^a)	-2.64 (n=58)
Średnia zmiana CD4 w stosunku do wartości wyjściowej, komórki/mm³		
Wszyscy pacjenci	182 (n=314)	195 (n=55)

^a Liczba ocenianych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Stosowanie stawudyny u młodzieży, dzieci i niemowląt jest poparte danymi farmakokinetycznymi i dotyczącymi bezpieczeństwa w grupie dzieci (patrz także punkt 4.8 i 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bezwzględna dostępność biologiczna stawudyny wynosi $86 \pm 18\%$. Po podaniu wielokrotnym dawek doustnych wynoszących 0,5-0,67 mg/kg, wartość C_{max} wynosiła 810 ± 175 ng/ml. Wartości C_{max} i AUC zwiększały się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek po podaniu dożylnym od 0,0625 do 0,75 mg/kg i po podaniu doustnym od 0,033 do 4,0 mg/kg.

U ośmiu pacjentów otrzymujących 40 mg leku dwa razy na dobę na czczo, wartość AUC_{0-12h} w stanie stacjonarnym wynosiła 1284 ± 227 ng·h/ml (18%) (średnia \pm SD[% CV]), wartość C_{max} wynosiła 536 ± 146 ng/ml (27%), a C_{min} 9 ± 8 ng/ml (89%).

Badanie prowadzone u pacjentów bez objawów wykazało, że niezależnie od tego czy lek podawany jest na czczo, czy po standardowym, bogatotłuszczowym posiłku, ekspozycja układowa na stawudynę jest podobna, mimo mniejszych wartości C_{max} i większych wartości T_{max} . Kliniczne znaczenie tego zjawiska nie jest znane.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji stawudyny w stanie stacjonarnym wynosi 46 ± 21 l. Jej stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym nie było wykrywalne wcześniej niż po 2 godzinach od podania doustnego.

Cztery godziny po podaniu stawudyny stosunek stężeń w płynie mózgowo-rdzeniowym do stężeń w osoczu wynosił $0,39 \pm 0,06$. Nie zaobserwowano istotnej kumulacji stawudyny w trakcie wielokrotnego podawania leku co 6, 8 lub 12 godzin.

Wiązanie stawudyny z białkami surowicy było śladowe w zakresie stężeń od 0,01 do 11,4 μ g/ml. Stawudyna jest równo rozmieszczona między krwinkami czerwonymi a osoczem.

Metabolizm

Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom ^{14}C -stawudyny w dawce 80 mg niezmienną stawudyna odpowiadała za większość całkowitej radioaktywności osocza. Wartość $AUC(inf)$ stawudyny stanowiła 61% wartości $AUC(inf)$ całkowitej radioaktywności osocza. Do metabolitów należą utleniona stawudyna, glukoronidy stawudyny i jej utlenionego metabolitu oraz połączenie rybozy z N-acetylocysteiną po rozpadzie glikozydowym, co sugeruje, że tymina jest również metabolitem stawudyny.

Eliminacja

Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom ^{14}C -stawudyny w dawce 80 mg około 95% całkowitej radioaktywności stwierdzono w moczu, a 3% w kale. Około 70% dawki stawudyny, podanej doustnie, zostało wydalone z moczem w postaci niezmienionej. Średni klirens nerkowy leku macierzystego wynosił około 272 ml/min, stanowiąc około 67% pozornego klirensu doustnego, co wskazuje na aktywne wydzielanie kanalikowe obok przesączania kłębuszkowego.

U pacjentów zakażonych HIV całkowity klirens stawudyny wynosi 594 ± 164 ml/min, a klirens nerkowy 237 ± 98 ml/min. Całkowity klirens stawudyny jest większy u pacjentów zakażonych HIV, podczas gdy klirens nerkowy jest podobny w grupie zdrowych ochotników i pacjentów zakażonych HIV. Mechanizm powstawania i znaczenie kliniczne tej różnicy nie jest znane. Po podaniu dożylnym 42% dawki (w zakresie od 13% do 87%) jest wydalone w moczu w postaci niezmienionej.

Analogiczne wartości po jednorazowym i wielokrotnym podaniu doustnym wynoszą odpowiednio 35% (zakres: od 8% do 72%) i 40% (zakres: od 12% do 82%). Średni końcowy okres półtrwania stawudyny wynosi od 1,3 godziny do 2,3 godziny po jednorazowym i wielokrotnym podaniu i nie zależy od dawki. *In vitro*, wewnątrzkomórkowy okres półtrwania trójfosforanu stawudyny w komórkach CEM typu T (ludzka linia komórek T limfoblastycznych - ang. human T-lymphoblastoid cell line) i w jednojądrowych komórkach krwi obwodowej wynosi 3,5 godziny, co uzasadnia podawanie stawudyny dwa razy na dobę.

Farmakokinetyka stawudyny była niezależna od czasu, ponieważ stosunek $AUC_{(ss)}$ w stanie stacjonarnym do $AUC_{(0-t)}$ po pierwszej dawce był bliski 1. Po podaniu doustnym, zmienność

wewnątrz- i międzypersonalne parametry farmakokinetyczne stawudyny jest mała, zwykle wynosi odpowiednio około 15% i 25%.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek: klirens stawudyny zmniejsza się wraz ze zmniejszeniem się klirensu kreatyniny. Dlatego zaleca się odpowiednio zmodyfikować dawkowanie produktu Zerit u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności wątroby: farmakokinetyka stawudyny u pacjentów z niewydolnością wątroby była podobna jak u chorych z prawidłową czynnością wątroby.

Dzieci i młodzież

Młodzież, dzieci i niemowlęta: całkowita ekspozycja na stawudynę była porównywalna pomiędzy grupą młodzieży, dzieci i niemowląt otrzymujących dawkę 2 mg/kg/dobę w czasie ≥ 14 dni a grupą dorosłych otrzymujących dawkę 1 mg/kg/dobę. Pozorny klirens po podaniu doustnym wynosił około 14 ml/min/kg dla dzieci w wieku 5 tygodni do 15 lat, 12 ml/min/kg u noworodków pomiędzy 14 i 28 dniem życia oraz 5 ml/min/kg u noworodków w pierwszej dobie życia. Po upływie 2 do 3 godzin od podania, stosunek stężeń stawudyny w płynie mózgowo-rdzeniowym do osoczu wynosił od 16% do 125% (średnio $59\% \pm 35\%$).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane uzyskane w badaniach na zwierzętach wskazują na toksyczność w stosunku do zarodka i płodu w przypadku bardzo dużej ekspozycji. Badanie *ex vivo* z zastosowaniem modelu ludzkiego łożyska pokazało, że stawudyna dociera do krążenia płodowego na drodze dyfuzji prostej. Badanie przeprowadzone na szczurach także wykazało przeniknięcie stawudyny przez łożysko i osiągnięcie stężenia w tkankach płodu stanowiącego około 50% wartości stężenia w osoczu matki. Genotoksyczność stawudyny wykazano w badaniach *in vitro* w stosunku do limfocytów ludzkich mających zdolność do trifosforylacji (stężenie nie wywołujące efektu nie ustalono), fibroblastów mysich oraz *in vivo*, w teście aberracji chromosomalnych. Podobne wyniki otrzymywano w przypadku innych analogów nukleozydów. Stawudyna wykazywała działanie rakotwórcze u myszy (nowotwory wątroby) i szczurów (nowotwory wątroby) wywodzące się z komórek przewodów żółciowych, komórek wątroby, mieszane i (lub) pochodzenia naczyniowego oraz raki pęcherza moczowego), w przypadku podawania bardzo dużych dawek. Nie obserwowano właściwości rakotwórczych stawudyny w przypadku podawania dawek do 400 mg/kg/dobę u myszy i do 600 mg/kg/dobę u szczurów, które stanowiły odpowiednio 39- i 168-krotność spodziewanej ekspozycji u człowieka, co sugeruje nieistotny potencjał rakotwórczy stawudyny w klinicznym leczeniu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wzrost substancji pomocniczych

Kapsułka zawiera

Laktozę
Właznezu stearynian
Celulozę mikrokrystaliczną
Glikolan sodowy skrobi

Otoczka kapsułki

Żelatyna
Żelaza tlenek (E172)
Krzemu dwutlenek
Laurylosiarczan sodu
Tytanu dwutlenek (E171)

Czarny tusz zawierający

Szelak
Glikol propylenowy
Wodę oczyszczoną
Potasu wodorotlenek
Żelaza tlenek (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C (blistry aklar/aluminium).
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C (butelki HDPE).
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki HDPE z nakrętką zabezpieczoną przed dziećmi (60 kapsułek twardej w butelce).

Blistry aklar/aluminium zawierające 14 kapsułek twardej w jednym blisterze, 4 blistry (56 kapsułek twardej) w pudełku kartonowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/009/001 - 008

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 maja 1996
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 kwietnia 2011

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zerit 200 mg proszek do sporządzania roztworu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda butelka zawiera 200 mg stawudyny.
Sporządzony roztwór zawiera 1 mg stawudyny w 1 ml.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda butelka zawiera 31,5 mg propylohydroksybenzoesu (E216)

Każda butelka zawiera 315 mg metylohydroksybenzoesu (E218)

Każda butelka zawiera 10,15 g sacharozy

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu.

Sypki proszek o barwie od białej do blad różowej.

4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zerit jest wskazany w skojarzonym leczeniu przeciwnetrowirusowym pacjentów dorosłych, dzieci (powyżej 3. miesiąca) i młodzieży zakażonych HIV, jedynie kiedy nie można zastosować innych leków. Czas trwania terapii produktem Zerit powinien być ograniczony do możliwie najkrótszego (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpocząć lekarz doświadczony w terapii zakażeń HIV (patrz także punkt 4.4).

U pacjentów rozpoczynających leczenie produktem Zerit czas terapii powinien być możliwie jak najkrótszy, a następnie, kiedy to tylko będzie możliwe, należy zastosować inne właściwe leczenie. Pacjenci kontynuujący terapię produktem Zerit powinni być często badani. Jak tylko to będzie możliwe należy zastąpić tę terapię innym odpowiednim leczeniem (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Dorośli: zalecane dawkowanie doustne

Masa ciała	Dawka produktu Zerit
<60 kg	30 mg dwa razy na dobę (co 12 godzin)
≥60 kg	40 mg dwa razy na dobę (co 12 godzin)

Dzieci i młodzież

Młodzież, dzieci i niemowlęta: zalecane dawkowanie doustne

Wiek i (lub) masa ciała	Dawka produktu Zerit
-------------------------	----------------------

Od urodzenia* do 13 dnia życia	0,5 mg/kg dwa razy na dobę (co 12 godzin)
Co najmniej 14. dzień życia i <30 kg	1 mg/kg dwa razy na dobę (co 12 godzin)
≥30 kg	dawkowanie jak u dorosłych

* Zmniejszone dawkowanie u noworodków do 13 dnia życia jest oparte o uśrednione wyniki badań i może nie odzwierciedlać indywidualnych różnic w dojrzałości nerek. Nie ma dostępnych zaleceń dawkowania dla noworodków w wieku ciążowym < 37 tygodni.

U niemowląt w wieku poniżej 3 miesięcy należy stosować produkt Zerit w postaci proszku. Dorosli, którzy mają trudności z połknięciem kapsułek, powinni zapytać lekarza o możliwość zmiany na produkt w postaci proszku.

Instrukcje dotyczące przygotowania, patrz punkt 6.6.

Dostosowanie dawkowania

Neuropatia obwodowa: jeśli wystąpią objawy neuropatii obwodowej, (charakteryzującej się zwykle drętwieniem, mrowieniem lub bólem stóp i (lub) dłoni) (patrz punkt 4.4) w uzasadnionych przypadkach należy rozważyć zmianę leczenia na schemat alternatywny. W rzadkich przypadkach kiedy zmiana jest niewskazana, należy rozważyć zmniejszenie dawki stawudyny, dokładnie monitorując objawy neuropatii obwodowej i utrzymując zadowalającą supresję wirusologiczną. W każdym przypadku należy uwzględnić zarówno możliwe korzyści wynikające ze zmniejszenia dawki, jak i związane z tym ryzyko (zmniejszenie wewnątrzkomórkowych stężeń leku).

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku: Zerit nie był badany w grupie pacjentów powyżej 65 roku życia.

Zaburzenie czynności wątroby: nie ma konieczności dostosowania początkowego dawkowania.

Zaburzenie czynności nerek: zaleca się następujące dawkowanie

Masa ciała	Dawkowanie produktu Zerit (w zależności od klirensu kreatyniny)	
	26-50 ml/min	≤ 25 ml/min (w tym pacjenci wymagający dializowania*)
< 60 kg	15 mg dwa razy na dobę	15 mg co 24 godziny
≥ 60 kg	20 mg dwa razy na dobę	20 mg co 24 godziny

* Pacjenci hemodializowani powinni przyjmować produkt Zerit po zakończeniu hemodializy i onej samej porze w dniach bez dializ.

Klirens stawudyny może być zmieniony u dzieci z zaburzeniem czynności nerek, ponieważ wydalanie nerkowe jest także główną drogą eliminacji stawudyny u dzieci. Dane w tej grupie pacjentów są niewystarczające, aby zalecać określone dostosowanie dawki produktu Zerit, jednak należy wziąć pod uwagę zmniejszenie dawki i (lub) zwiększenie odstępu pomiędzy dawkami proporcjonalnie do redukcji dokonywanej u dorosłych. Nie ma zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci poniżej 3. miesiąca życia z niewydolnością nerek.

Sposób podawania

W celu optymalnego wchłaniania, produkt Zerit należy stosować na czczo (czyli co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem), natomiast jeśli nie jest to możliwe, można przyjmować go w trakcie lekkiego posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie z dydanozyną ze względu na możliwość wystąpienia poważnych i (lub) zagrażających życiu zdarzeń, w szczególności kwasicy mleczanowej, zaburzeń czynności wątroby, zapalenia trzustki i neuropatii obwodowej (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwwirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Leczenie stawudyną związane jest z licznymi działaniami niepożądanymi, takimi jak: kwasica mleczanowa, lipoatrofia i polineuropatia, których prawdopodobną przyczyną jest toksyczność mitochondrialna. Uwzględniając takie zagrożenia należy ocenić u każdego pacjenta stosunek korzyści-ryzyko i dokładnie rozważyć zastosowanie innych leków przeciwwirusowych (patrz: *kwasica mleczanowa, lipoatrofia oraz neuropatia obwodowa* poniżej oraz punkt 4.8).

Kwasica mleczanowa: w trakcie stosowania stawudyny obserwowano występowanie kwasicy mleczanowej, zazwyczaj związanej z powiększeniem i stłuszczeniem wątroby. Wczesne objawy (objawowa hiperlaktatemia) to łagodne objawy ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty i ból brzucha), niespecyficzne osłabienie, utrata apetytu, zmniejszenie masy ciała, objawy ze strony układu oddechowego (szybkie i (lub) głębokie oddychanie) lub objawy neurologiczne (w tym osłabienie funkcji motorycznych). Kwasica mleczanowa przebiega z wysoką śmiertelnością i może być związana z zapaleniem trzustki, niewydolnością wątroby, niewydolnością nerek lub porażeniem ruchowym.

Kwasica mleczanowa zwykle występowała po kilku lub kilkunastu miesiącach leczenia.

Leczenie stawudyną powinno być przerwane w przypadku stwierdzenia objawowej hiperlaktatemii i kwasicy metabolicznej/mleczanowej, postępującego powiększenia wątroby lub szybko zwiększających się aktywności aminotransferaz.

Należy zachować ostrożność w trakcie stosowania stawudyny u wszystkich pacjentów (zwłaszcza u otyłych kobiet) ze stwierdzonym powiększeniem wątroby, zapaleniem wątroby lub innymi znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia choroby wątroby oraz stłuszczenia wątroby (w tym niektóre leki i alkohol). Pacjenci ze współistniejącym zapaleniem wątroby typu C i leczeni alfa-interferonem i rybawiryną, mogą stanowić szczególną grupę ryzyka. Pacjenci z grupy zwiększonego ryzyka powinni być pod ścisłą obserwacją lekarską (patrz także punkt 4.6).

Choroby wątroby: opisano przypadki zapalenia wątroby lub niewydolności wątroby, mające niekiedy śmiertelny przebieg. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności stawudyny u pacjentów z wcześniej istniejącymi istotnymi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C, u których stosowane jest skojarzone leczenie przeciwwirusowe, znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkich i potencjalnie śmiertelnych działań niepożądanych związanych z oddziaływaniem na wątrobę. W przypadku równoczesnego stosowania leczenia przeciwwirusowego w zapaleniu wątroby typu B lub C, należy zapoznać się także z właściwą dla tych produktów leczniczych informacją o leku.

U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym z czynnym przewlekłym zapaleniem wątroby, stwierdza się częstsze występowanie zaburzeń czynności wątroby w czasie skojarzonego leczenia przeciwwirusowego i zgodnie ze standardami postępowania powinni oni być uważnie obserwowani. W przypadku nasilenia choroby wątroby, u takich pacjentów należy rozważyć przerwanie lub całkowite zaprzestanie stosowanego leczenia.

W przypadku szybkiego zwiększania się aktywności aminotransferaz (AlAT/AspAT >5 razy górna granica normy), należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Zerit i jakichkolwiek innych leków o możliwym działaniu hepatotoksycznym.

Lipoatrofia: wykazano w oparciu o mitochondrialną toksyczność, że stawudyna powoduje utratę podskórnej tkanki tłuszczowej, co najbardziej uwidacznia się na twarzy, kończynach i pośladkach.

W randomizowanym kontrolowanym badaniu klinicznym u wcześniej nieleczonych pacjentów kliniczna postać lipoatrofii występowała u większej liczby pacjentów leczonych stawudyną niż leczonych innymi analogami nukleozydowymi (tenofowir lub abakawir). Skany uzyskane metodą podwójnej absorpcjometrii energii promieniowania rentgenowskiego (ang. Dual energy x-ray absorptiometry - DEXA) wykazały ogólną utratę tkanki tłuszczowej kończyn u pacjentów leczonych stawudyną w porównaniu do zwiększenia ilości tkanki tłuszczowej kończyn lub braku zmiany jej ilości u pacjentów leczonych innymi analogami nukleozydowymi (abakawir, tenofowir lub zydowudyna). Przypadki i ciężkość lipoatrofii kumulują się w czasie stosowania schematów zawierających stawudynę. W badaniach klinicznych zmiana stawudyny na inne analogi nukleozydowe (tenofowir lub abakawir) powodowała zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej kończyn z umiarkowanym złagodzeniem klinicznych objawów lipoatrofii lub bez jej zmiany. Każdego pacjenta należy ocenić stosunek korzyść-ryzyko, biorąc pod uwagę zagrożenia związane z stosowaniem produktu Zerit, w tym lipoatrofię, i dokładnie rozważyć zastosowanie alternatywnych leków przeciwretrowirusowych. Pacjentów stosujących produkt Zerit należy rutynowo badać i pytać o objawy lipoatrofii. Jeśli stwierdza się jej rozwój, należy rozważyć zaprzestanie stosowania produktu Zerit.

Masa ciała i parametry metaboliczne: podczas leczenia przeciwretrowirusowego może dochodzić do zwiększenia masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Neuropatia obwodowa: u do 20% pacjentów leczonych produktem Zerit rozwija się neuropatia obwodowa. Często ujawnia się ona po kilku miesiącach leczenia. Pacjenci z neuropatią obwodową w wywiadzie lub innymi czynnikami ryzyka (na przykład: stosowanie alkoholu, leków, takich jak izoniazyd), stanowią grupę zwiększonego ryzyka wystąpienia neuropatii. U pacjentów należy monitorować objawy (utrzymujące się drętwienie, mrowienie albo bóle stóp lub dłoni), a jeśli wystąpią, należy zastosować inne schematy lecznicze (patrz punkt 4.2 i Niezalecane połączenia, poniżej).

Zapalenie trzustki: podczas leczenia produktem Zerit zapalenie trzustki występowało u około 5% pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie w porównaniu do około 2% pacjentów bez zapalenia trzustki w wywiadzie. Pacjenci narażeni na zwiększone ryzyko zapalenia trzustki lub otrzymujący produkt, których stosowanie wiązało się z występowaniem zapalenia trzustki, powinni być starannie obserwowani pod kątem pojawienia się objawów tego zapalenia.

Zespół reaktywacji immunologicznej: u pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART, ang. combination antiretroviral therapy) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i

autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Martwica kości: mimo, choć się, że etiologia tej choroby jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwwirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Substancje pomocnicze: 1 ml roztworu po rozpuszczeniu proszku zawiera 50 mg sacharozy. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów z cukrzycą. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego. Może być szkodliwy dla żebów. Produkt ten zawiera metylohydroksybenzoesan (E218) i propylohydroksybenzoesan (E216), które mogą wywoływać reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Połączenia niezalecane: Donoszono o zapaleniu trzustki (zakończonym oraz niezakończonym zgonem) oraz o neuropatii obwodowej (w niektórych przypadkach o ciężkim przebiegu) u pacjentów zakażonych wirusem HIV otrzymujących stawudynę w połączeniu z hydroksymocznikiem i dydanozyną (patrz punkt 4.3). W post-marketingowej obserwacji leku donoszono o uszkodzeniu i niewydolności wątroby zakończonych zgonem u pacjentów zakażonych wirusem HIV leczonych lekami antyretrowirusowymi w połączeniu z hydroksymocznikiem. Najczęściej przypadki uszkodzenia wątroby zakończone zgonem dotyczyły pacjentów leczonych stawudyną, hydroksymocznikiem i dydanozyną. Dlatego nie powinno się stosować hydroksymocznika w leczeniu zakażenia wirusem HIV.

Pacjenci w podeszłym wieku: nie przeprowadzono specjalnych badań produktu Zerit u pacjentów powyżej 65 roku życia.

Dzieci i młodzież

Niemowlęta w wieku poniżej 3 miesięcy życia: dane na temat bezpieczeństwa stosowania są dostępne z badań klinicznych trwającego 6 tygodni leczenia 179 noworodków i niemowląt w wieku poniżej 3 miesiąca życia (patrz punkt 4.8). Szczególną uwagę należy zwrócić na historię leczenia przeciwwirusowego i profil oporności szczepów wirusa HIV u matki.

Zaburzenia mitochondrialne po narażeniu in utero: analogi nukleozydów i nukleotydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynność mitochondriów, co jest w największym stopniu widoczne w przypadku stawudyny, dydanozyny i zydowudyny. Zgłaszano zaburzenia czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów (patrz także p.4.8); dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, nadmiar tłuszczów). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano ujawniające się z opóźnieniem, zaburzenia neurologiczne (nadciśnienie, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne mają charakter przemijający, czy trwałe. Należy wziąć pod uwagę powyższe wyniki w przypadku każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne, szczególnie neurologiczne, o nieznanym etiologii. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwwirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu wirusa HIV z matki na dziecko.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Skojarzone stosowanie stawudyny z dydanozyną jest przeciwwskazane ze względu na wysokie ryzyko toksyczności mitochondrialnej, jaką wykazują oba leki (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Ponieważ stawudyna wydalana jest aktywnie przez kanaliki nerkowe, istnieje możliwość wwykazywania interakcji stawudyny z innymi, aktywnie wydalanymi lekami, np. z trimetoprimem. Nie obserwowano jednak mających znaczenie kliniczne interakcji farmakokinetycznych między stawudyną i lamiwudyną.

Zydowudyna i stawudyna są fosforylowane przez enzym komórkowy (kinaza tymidynowa), który preferencyjnie fosforyluje zydowudynę, zmniejszając tym samym fosforylację stawudyny do jej trifosforanowych aktywnych metabolitów. Dlatego też nie zaleca się stosowania zydowudyny w skojarzeniu ze stawudyną.

Badania *in vitro* wykazują, że aktywacja stawudyny jest hamowana przez doksorubicynę i rybawiryne, natomiast hamującego wpływu na aktywację stawudyny nie wykazują inne leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV, które ulegają podobnej jak stawudyna fosforylacji (np. dydanozyna, zalcytabina, gancyklowir i foskarnet), dlatego skojarzone leczenie stawudyną i doksorubicyną lub rybawiryną powinno być prowadzone z zachowaniem szczególnej uwagi. Nie badano wpływu stawudyny na kinetykę fosforylacji analogów nukleozydów, z wyjątkiem zydowudyny. Nie obserwowano klinicznie znaczących interakcji między stawudyną lub stawudyną w skojarzeniu z dydanozyną, a nelfinawirem.

Ponieważ stawudyna nie hamuje głównych izoform CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, i CYP3A4 cytochromu P450, jest mało prawdopodobne, aby występowały istotne klinicznie interakcje z lekami metabolizowanymi w tym samym mechanizmie.

Stawudyna nie wiąże się z białkami, nie oczekuje się, aby zmieniła farmakokinetykę leków wiążących się z białkami.

Nie przeprowadzono żadnych innych specjalnych badań, dotyczących interakcji stawudyny z pozostałymi lekami.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Zerit nie powinien być stosowany w okresie ciąży, chyba że jest to niezbędnie konieczne. Doświadczenia kliniczne u kobiet w ciąży jest ograniczone, ale opisywano przypadki występowania wad wrodzonych i poronień.

Do badania AI455-094 przeprowadzonego w Południowej Afryce, zakwalifikowano 362 pary matka-dziecko w celu dokonania oceny transmisji wirusa od matki do dziecka. Do badania włączano uprzednio nie leczone kobiety w ciąży, w 34-36 tygodniu jej trwania, i stosowano u nich leczenie przeciwwirusowe do momentu porodu. W profilaktyce przeciwwirusowej noworodkowi podawano ten sam lek, który otrzymywała matka, w ciągu 36 godzin po porodzie i kontynuowano podawanie przez 6 tygodni. W grupach otrzymujących stawudynę noworodkom podawano przez 6 tygodni stawudynę w dawce 1 mg/kg dwa razy na dobę. Obserwację prowadzono do 24 tygodnia życia.

Pary matka-dziecko były przydzielane losowo do grup otrzymujących stawudynę (N= 91), dydanozynę (94), stawudynę i dydanozynę (N= 88) lub zydowudynę (N= 89). Przy przedziale ufności 95% częstość transmisji wirusa od matki do dziecka wynosiła 5,4-19,3% (stawudyna), 5,2-18,7% (dydanozyna), 1,3-11,2% (stawudyna i dydanozyna) i 1,9-12,6% dla zydowudyny.

Wstępne wyniki uzyskane z tego badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania (patrz także punkt 4.8), wykazały zwiększenie śmiertelności niemowląt w grupie otrzymującej stawudynę i dydanozynę (10%) w porównaniu do grup otrzymujących stawudynę (2%), dydanozynę (3%) i zydowudynę (6%), z częstszym występowaniem porodów martwych płodów w grupie otrzymującej stawudynę i dydanozynę. W tym badaniu nie zbierano danych dotyczących stężenia kwasu mlekowego w surowicy.

Kwasica mleczanowa, czasami o przebiegu śmiertelnym, była jednak opisywana u kobiet ciężarnych leczonych równocześnie stawudyną i dydanozyną z innymi lekami lub bez innych leków przeciwwirusowych (patrz punkty 4.3 i 4.4). Toksyczność w stosunku do zarodka i płodu była obserwowana jedynie po dużych dawkach w badaniach na zwierzętach. Badania przedkliniczne wykazały, że stawudyna przenika przez łożysko (patrz punkt 5.3). Do czasu uzyskania dodatkowych danych, produkt Zerit powinien być stosowany u ciężarnych tylko w szczególnie uzasadnionych przypadkach. Informacja jest niewystarczająca, aby zalecać stosowanie produktu Zerit w zapobieganiu transmisji wirusa HIV od matki do dziecka.

Karmienie piersią

Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV, w żadnym wypadku nie karmiły piersią, w celu uniknięcia przeniesienia wirusa HIV.

Dostępne dane na temat wydzielania stawudyny do mleka kobiet nie są wystarczające do oceny ryzyka dla niemowląt. Badania na karmiących szczurach wykazały przenikanie leku do mleka. Matki powinno się więc poinformować o konieczności przerywania karmienia piersią przed rozpoczęciem terapii produktem Zerit.

Płodność

Nie stwierdzono zaburzenia płodności u szczurów narażonych na wysokie stężenia leku (większe do 216 razy od występujących po podaniu zalecanej dawki).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Stawudyna może powodować zawroty głowy i (lub) senność. Należy przekazać pacjentom, aby w razie wystąpienia tych objawów, unikali aktywności takich, jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Leczenie stawudyną związane jest z licznymi działaniami niepożądanymi, takimi jak: kwasica mleczanowa, lipoatrofia i polineuropatia, których prawdopodobną przyczyną jest toksyczność mitochondrialna. U każdego pacjenta należy ocenić stosunek korzyść-ryzyko, biorąc pod uwagę możliwe zagrożenia, i dokładnie rozważyć zastosowanie alternatywnych leków przeciwwirusowych (patrz punkt 4.4 oraz poniżej).

Przypadki kwasicy mleczanowej, czasami o przebiegu śmiertelnym, zwykle związane z hepatomegalią i stłuszczeniem wątroby, opisywano u mniej niż 1% pacjentów leczonych stawudyną w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi (patrz punkt 4.4).

U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie przeciwwirusowe zawierające product Zerit rzadko obserwowano osłabienie funkcji motorycznych. Większość tych przypadków występowała w przebiegu objawowej hiperlaktatemii lub kwasicy metabolicznej (patrz punkt 4.4). Rozwój osłabienia funkcji motorycznych może naśladować obraz kliniczny zespołu Guillain-Barré (obejmując zaburzenia oddychania). Po zaprzestaniu leczenia objawy mogą utrzymać się lub nasilić.

Zapalenie wątroby lub niewydolność wątroby, które miały w niektórych przypadkach przebieg śmiertelny, opisywano w związku ze stosowaniem stawudyny (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych stawudyną w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi często obserwowano lipoatrofię (patrz punkt 4.4).

Neuropatię obwodową obserwowano w badaniach oceniających leczenie skojarzone produktem Zerit z lamiwudyną i efawirenzem. Częstość obwodowych objawów neurologicznych wynosiła 19% (6% o nasileniu umiarkowanym i ciężkim), a u 2% pacjentów leczenie przerwano z powodu neuropatii. Objawy neuropatii obwodowej ustępowały zazwyczaj po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia.

Zapalenie trzustki, czasami o przebiegu śmiertelnym, opisywano u 2-3% chorych objętych badaniami klinicznymi z zastosowaniem monoterapii (patrz punkt 4.4). W badaniach oceniających leczenie skojarzone zapalenie trzustki opisywano u mniej niż 1% pacjentów otrzymujących Zerit.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane umiarkowane do ciężkich o przynajmniej możliwym związku z leczeniem (na podstawie oceny badacza) odnotowane u 467 pacjentów leczonych produktem Zerit w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych oraz w długookresowym badaniu obserwacyjnym (całkowity okres obserwacji mediana 56 tygodni i dochodzący do 119 tygodni) wymieniono poniżej. Podano też działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu, związane ze schematami leczenia przeciwtretowirusowego zawierającymi stawudynę. Częstość działań niepożądanych wymienionych poniżej określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:	rzadko: niedokrwistość* bardzo rzadko: neutropenia*, małopłytkowość*
Zaburzenia endokrynologiczne:	niezbyt często: ginekomastia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:	często: lipoatrofia**, bezobjawowa hiperlaktatemia niezbyt często: kwasica mleczanowa (niekiedy obejmująca niedowład), jadłowstręt rzadko: hiperglikemia* bardzo rzadko: cukrzyca*
Zaburzenia psychiczne:	często: depresja niezbyt często: niepokój, labilność emocjonalna
Zaburzenia układu nerwowego:	często: obwodowe objawy neurologiczne, w tym neuropatia obwodowa, parestezje i obwodowe zapalenie nerwów, zawroty głowy, niezwykle sny, bóle głowy, bezsenność, zaburzenia myślenia, senność bardzo rzadko: osłabienie ruchowe* (najczęściej opisywane podczas równoczesnej objawowej hiperlaktatemii czy zespołu kwasicy metabolicznej)
Zaburzenia żołądka i jelit:	często: biegunka, bóle brzucha, nudności, niestrawność, niezbyt często: zapalenie trzustki, wymioty

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:	niezbyt często: zapalenie wątroby lub żółtaczką rzadko: stłuszczenie wątroby* bardzo rzadko: niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	często: wysypka, świąd niezbyt często: pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:	niezbyt często: bóle stawów, bóle mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	często: zmęczenie niezbyt często: astenia

* Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu w skojarzonym leczeniu przeciwwirusowym zawierającym stawudynę.

** Więcej szczegółów patrz punkt Opis wybranych działań niepożądanych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół reaktywacji immunologicznej: u pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwwirusowej może dojść do reakcji zapalnych na nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Lipoatrofia: wykazano, że stawudyna powoduje utratę podskórnej tkanki tłuszczowej, co najbardziej uwidacznia się na twarzy, kończynach i pośladkach. Częstość występowania i nasilenie lipoatrofii związane są ze skumulowaną ekspozycją, a lipoatrofia często jest nieprzemijająca po zaprzestaniu leczenia stawudyną. Pacjentów otrzymujących Zerit należy często badać i pytać, czy nie występują u nich objawy lipoatrofii. Jeśli stwierdzi się takie objawy, nie należy kontynuować leczenia produktem Zerit (patrz punkt 4.4).

Parametry metaboliczne: podczas leczenia przeciwwirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Martwica kości: przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, w tym wansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwwirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznaną (patrz punkt 4.4).

Wyniki badań diagnostycznych: odnotowane nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w grupie pacjentów przyjmujących Zerit w tych dwóch badaniach i trwającym badaniu obserwacyjnym, dotyczyły zwiększenia aktywności enzymatycznej AlAT (>5 x górna granica normy) u 3%, AspAT (>3 x górna granica normy) u 3% i lipazy ($\geq 2,1$ górna granica normy) u 3% pacjentów. Neutropenię (<750 komórek/mm³) opisywano u 5%, małopłytkowość (płytki krwi <50 000/mm³) u 2% i małe stężenie hemoglobiny (<8 g/dl) u < 1% pacjentów otrzymujących produkt Zerit. W tych badaniach nie oceniano makrocytozy, ale we wcześniejszym badaniu stwierdzono, że jest ona związana ze stosowaniem produktu Zerit (MCV>112 fl występowała u 30% pacjentów otrzymujących Zerit).

Dzieci i młodzież

Młodzież, dzieci i niemowlęta: działania niepożądane i poważne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, obserwowane u dzieci w różnym wieku od urodzenia do okresu dojrzewania, które

otrzymywały stawudynę w badaniach klinicznych, były generalnie podobne pod względem częstotliwości występowania i rodzaju, do występujących u dorosłych. Jakkolwiek klinicznie istotna neuropatia obwodowa występuje rzadziej. Badania te obejmują: ACTG 240, w którym 105 dzieci w wieku od 3 miesiąca do 6 roku życia otrzymywało Zerit w dawce 2 mg/kg/dobę przez średnio 6,4 miesiące; kontrolowane badanie kliniczne, w którym 185 noworodków otrzymywało sam Zerit w dawce 2 mg/kg/dobę lub w skojarzeniu z dydanozyną od urodzenia do 6 tygodnia życia; oraz badanie kliniczne, w którym 8 noworodków otrzymywało Zerit 2 mg/kg/dobę w skojarzeniu z dydanozyną i nelfinawirem od urodzenia do 4 tygodnia życia.

W badaniu AI455-094 (patrz także punkt 4.6), okres obserwacji bezpieczeństwa stosowania był ograniczony jedynie do sześciu miesięcy, co może być niewystarczające do wychycenia odległych neurologicznych działań niepożądanych i toksyczności mitochondrialnej. U 91 niemowląt leczonych stawudyną, poważnymi odchyleniami laboratoryjnymi o stopniu nasilenia 3-4 były: mała liczba granulocytów obojętnochłonnych u 7%, małe stężenie hemoglobiny u 1%, zwiększenie aktywności ALAT u 1%, natomiast nie było zaburzeń aktywności lipazy. Nie zbierano danych dotyczących stężenia kwasu mlekowego w surowicy. Nie obserwowano istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy grupami stosującymi różne leczenie. Występowało jednak zwiększenie śmiertelności niemowląt w grupie leczonej stawudyną i dydanozyną (14%) w porównaniu do grup leczonych stawudyną (2%), dydanozyną (3%) czy zydowudyną (6%), większa częstość porodów martwych płodów w grupie stawudyny i dydanozyny.

Zaburzenia mitochondrialne: przegląd bazy danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu leku do obrotu pokazuje, że działania niepożądane wskazujące na zaburzenia mitochondrialne opisywano u noworodków i niemowląt otrzymujących jeden lub więcej analogów nukleozydowych (patrz także punkt 4.4). Status zakażenia wirusem HIV u noworodków i niemowląt ≤ 3 miesiąca życia był ujemny, a u starszych niemowląt wykazywał tendencje w kierunku wyniku pozytywnego. Pośród działań niepożądanych u noworodków i niemowląt ≤ 3 miesiąca życia wykazano zwiększenie stężenia kwasu mlekowego, neutropenie, niedokrwistość, małopłytkowość, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zwiększone stężenia lipidów, w tym hipertriglicerydemie. Liczba doniesień u starszych niemowląt była za mała, aby określić profil.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia dotyczące leczenia dorosłych dawkami stawudyny większymi do 12 razy niż dawki zalecane, nie ujawniły ostrej toksyczności tego leku. W wyniku przewlekłego przedawkowania może wystąpić neuropatia obwodowa i zaburzenie czynności wątroby. Średni klirens stawudyny u pacjentów dializowanych wynosi 120 ml/min. Udział klirensu uzyskiwanego podczas hemodializy w całkowitej eliminacji stawudyny w przypadku jej przedawkowania nie jest znany. Nie wiadomo, czy stawudyna jest usuwana z organizmu poprzez dializę otrzewnową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: układowe leki przeciwwirusowe, nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy kod ATC: J05AF04

Mechanizm działania

Stawudyna, analog tymidyny, jest fosforylowana przez kinazy komórkowe do trifosforanu stawudyny i hamuje odwrotną transkryptazę HIV, współzawodnicząc z substratem naturalnym - trifosforanem tymidyny. Trifosforan stawudyny powoduje także zahamowanie syntezy łańcucha DNA wirusa poprzez zatrzymanie procesu jego wydłużania w związku z brakiem grupy 3'-hydroksylowej, niezbędnej do wydłużania DNA. Komórkowa polimeraza DNA γ jest także wrażliwa na hamowanie przez trifosforan stawudyny, podczas gdy komórkowe polimerazy DNA α i β są hamowane odpowiednio przy stężeniach 4 000 razy i 40 razy większych niż te potrzebne do zahamowania odwrotnej transkryptazy wirusa HIV.

Oporność

Leczenie stawudyną może powodować selekcję i (lub) utrzymywać mutacje analogu tymidyny (ang. thymidine analogue mutations – TAM) związane z opornością na zydowudynę. Zmniejszenie wrażliwości *in vitro* jest niewielkie i wymaga dwóch lub więcej TAM (zwykle M41L i T215Y), zanim wrażliwość na stawudynę się zmniejszy (> 1,5 raza).

Wymienione TAM występują z podobną częstością w czasie leczenia przeciwwirusowego stawudyną i zydowudyną. Znaczenie kliniczne tych zjawisk sugeruje, że w zasadzie należy unikać stosowania stawudyny, jeśli występują TAM, szczególnie M41L i T215Y.

Na aktywność stawudyny wpływa także oporność wielolekowa związana z mutacjami, takimi jak Q151M. Ponadto opisywano mutację K65R u pacjentów otrzymujących stawudynę i dydanozynę lub stawudynę i lamiwudynę, jednakże nie stwierdzono jej u pacjentów stosujących stawudynę w monoterapii. Mutacja V75T jest indukowana *in vitro* przez stawudynę i zmniejsza wrażliwość na stawudynę 2-krotnie. Mutacja ta występuje u ~1% pacjentów otrzymujących stawudynę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zerit był badany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, tj. dydanozyną, lamiwudyną, rytonawirem, indynawirem, sakwinawirem, efawirenzem i nelfinawirem.

U pacjentów nieleczonych wcześniej lekami przeciwretrowirusowymi

W badaniu klinicznym AI455-099 trwającym 48 tygodni, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją stosowano Zerit (40 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z lamiwudyną (150 mg dwa razy na dobę) i efawirenzem (600 mg raz na dobę) u 391 uprzednio nie leczonych pacjentów z medianą liczby komórek CD4 wynoszącą 272/mm³ (zakres od 61 do 1215 komórek/mm³) i medianą ilości HIV-1 RNA wynoszącą 4,8 log₁₀ kopii/ml (zakres od 2,6 do 5,9 log₁₀ kopii/ml) w chwili rozpoczęcia leczenia. Grupę badaną tworzyli głównie mężczyźni (70%) rasy innej niż biała (58%), mediana wieku wynosiła 33 lata (zakres od 18 do 68 lat).

W badaniu klinicznym AI455-096 trwającym 48 tygodni, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją stosowano Zerit (40 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z lamiwudyną (150 mg dwa razy na dobę) i efawirenzem (600 mg raz na dobę) u 76 uprzednio nie leczonych pacjentów z medianą liczby komórek CD4 wynoszącą 261/mm³ (zakres od 63 do 962 komórek/mm³) i medianą ilości HIV-1 RNA wynoszącą 4,63 log₁₀ kopii/ml (zakres od 3,0 do 5,9 log₁₀ kopii/ml) w chwili rozpoczęcia leczenia. Grupę badaną tworzyli głównie mężczyźni (76%) rasy białej (66%), mediana wieku wynosiła 34 lata (zakres od 22 do 67 lat).

Wyniki badań AI455-099 i AI455-096 przedstawiono w Tabeli 1. Oba badania przygotowano w celu porównania dwóch postaci farmaceutycznych produktu Zerit, z których jedna była postacią dostępną na rynku podawaną w obecnie zarejestrowanych dawkach. Przedstawiono tylko dane dla tej postaci.

Tabela 1: Wyniki skuteczności w 48. tygodniu (Badania AI455-099 i AI455-096)

Wskaźnik	AI455-099	AI455-096
	Zerit + lamiwudyna + efawirenc n=391	Zerit + lamiwudyna + efawirenc n=76
HIV RNA <400 kopii/ml, odpowiedź na leczenie, %		
Wszyscy pacjenci	73	66
HIV RNA <50 kopii /ml, odpowiedź na leczenie, %		
Wszyscy pacjenci	55	38
Średnia zmiana HIV RNA w stosunku do wartości wyjściowej, log₁₀ kopii/ml		
Wszyscy pacjenci	-2.83 (n=321 ^a)	-2.64 (n=58)
Średnia zmiana CD4 w stosunku do wartości wyjściowej, komórki/mm³		
Wszyscy pacjenci	182 (n=314)	195 (n=55)

^a Liczba ocenianych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Stosowanie stawudyny u młodzieży, dzieci i niemowląt jest poparte danymi farmakokinetycznymi i dotyczącymi bezpieczeństwa w grupie dzieci (patrz także punkt 4.8 i 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bezwzględna dostępność biologiczna stawudyny wynosi 86±10%. Po podaniu wielokrotnym dawek doustnych wynoszących 0,5 - 0,67 mg/kg, wartość C_{max} wyniosła 810 ± 175 ng/ml. Wartości C_{max} i AUC zwiększały się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek po podaniu dożylnym od 0,0625 do 0,75 mg/kg i po podaniu doustnym od 0,033 do 4,0 mg/kg.

U ośmiu pacjentów otrzymujących 40 mg leku dwa razy na dobę na czczo, wartość AUC w stanie stacjonarnym wyniosła 1284 ± 227 ng·h/ml (18%) (średnia ± SD [% CV]), wartość C_{max} wyniosła 536 ± 146 ng/ml (27%), a C_{min} 9 ± 8 ng/ml (89%). Badanie prowadzone u pacjentów bez objawów wykazało, że niezależnie od tego czy lek podawany jest na czczo, czy po standardowym, bogatotłuszczowym posiłku, ekspozycja na stawudynę jest podobna, mimo mniejszych wartości C_{max} i większych wartości C_{min}. Kliniczne znaczenie tego zjawiska nie jest znane.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji stawudyny w stanie stacjonarnym wynosi 46 ± 21 l. Jej stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym nie było wykrywalne wcześniej niż po 2 godzinach od podania doustnego.

Cztery godziny po podaniu stawudyny stosunek stężeń w płynie mózgowo-rdzeniowym do stężeń w osoczu wynosił 0,39 ± 0,06. Nie zaobserwowano istotnej kumulacji stawudyny w trakcie wielokrotnego podawania leku co 6, 8 lub 12 godzin.

Wiązanie stawudyny z białkami surowicy było śladowe w zakresie stężeń od 0,01 do 11,4 µg/ml. Stawudyna jest równo rozmieszczona między krwinkami czerwonymi a osoczem.

Metabolizm

Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom ¹⁴C-stawudyny w dawce 80 mg niezmienną stawudyna odpowiadała za większość całkowitej radioaktywności osocza. Wartość AUC(*inf*) stawudyny stanowiła 61% wartości AUC(*inf*) całkowitej radioaktywności osocza. Do metabolitów należą utleniona stawudyna, glukoronidy stawudyny i jej utlenionego metabolitu oraz połączenie rybozy z N-acetylocysteiną po rozpadzie glikozydowym, co sugeruje, że tymina jest również metabolitem stawudyny.

Eliminacja

Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom ^{14}C -stawudyny w dawce 80 mg około 95% całkowitej radioaktywności stwierdzono w moczu, a 3% w kale. Około 70% dawki stawudyny, podanej doustnie, zostało wydalone z moczem w postaci niezmienionej. Średni klirens nerkowy leku macierzystego wynosił około 272 ml/min, stanowiąc około 67% pozornego klirensu doustnego, co wskazuje na aktywne wydzielanie kanalikowe obok przesączania kłębuszkowego.

U pacjentów zakażonych HIV całkowity klirens stawudyny wynosi 594 ± 164 ml/min, a klirens nerkowy 237 ± 98 ml/min. Całkowity klirens stawudyny jest większy u pacjentów zakażonych HIV, podczas gdy klirens nerkowy jest podobny w grupie zdrowych ochotników i pacjentów zakażonych HIV. Mechanizm powstawania i znaczenie kliniczne tej różnicy nie jest znane. Po podaniu doustnym 42% dawki (w zakresie od 13% do 87%) jest wydalone w moczu w postaci niezmienionej. Analogiczne wartości po jednorazowym i wielokrotnym podaniu doustnym wynoszą odpowiednio 35% (zakres: od 8% do 72%) i 40% (zakres: od 12% do 82%). Średni końcowy okres półtrwania stawudyny wynosi od 1,3 godziny do 2,3 godziny po jednorazowym i wielokrotnym podaniu i nie zależy od dawki. *In vitro*, wewnątrzkomórkowy okres półtrwania trójfosforanu stawudyny w komórkach CEM typu T (ludzka linia komórek T limfoblastycznych - ang. human T-lymphoblastoid cell line) i w jednojądrowych komórkach krwi obwodowej wynosi 3,5 godziny, co uzasadnia podawanie stawudyny dwa razy na dobę. Farmakokinetyka stawudyny była niezależna od czasu, ponieważ stosunek $\text{AUC}_{(0-24)} / \text{AUC}_{(0-12)}$ w stanie stacjonarnym po pierwszej dawce był bliski 1. Po podaniu doustnym, zmienność wewnątrz- i międzyosobnicza parametrów farmakokinetycznych stawudyny jest mała, zwykle wynosi odpowiednio około 15% i 25%.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek: klirens stawudyny zmniejsza się wraz ze zmniejszeniem się klirensu kreatyniny. Dlatego zaleca się odpowiednio zmodyfikować dawkowanie produktu Zerit u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności wątroby: farmakokinetyka stawudyny u pacjentów z niewydolnością wątroby była podobna jak u chorych z prawidłową czynnością wątroby.

Dzieci i młodzież

Młodzież, dzieci i niemowlęta: Całkowita ekspozycja na stawudynę była porównywalna pomiędzy grupą młodzieży, dzieci i niemowląt otrzymujących dawkę 2 mg/kg/dobę w czasie ≥ 14 dni, a grupą dorosłych otrzymujących dawkę 1 mg/kg/dobę. Pozorny klirens po podaniu doustnym wynosił około 14 ml/min/kg u dzieci w wieku 5 tygodni do 15 lat, 12 ml/min/kg u noworodków pomiędzy 14 i 28 dniem życia oraz 5 ml/min/kg u noworodków w pierwszej dobie życia. Po upływie 2 do 3 godzin od podania, stosunek stężeń stawudyny w płynie mózgowo-rdzeniowym i w osoczu wynosił od 16% do 125% (średnio $59\% \pm 35\%$).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane uzyskane w badaniach na zwierzętach wskazują na toksyczność w stosunku do zarodka i płodu w przypadku bardzo dużej ekspozycji. Badanie *ex vivo* z zastosowaniem modelu ludzkiego łożyska pokazało, że stawudyna dociera do krążenia płodowego na drodze dyfuzji prostej. Badanie przeprowadzone na szczurach także wykazało przenikanie stawudyny przez łożysko i osiągnięcie stężenia w tkankach płodu stanowiącego około 50% wartości stężenia w osoczu matki.

Genotoksyczność stawudyny wykazano w badaniach *in vitro* w stosunku do limfocytów ludzkich mających zdolność do trifosforylacji (stężenia nie wywołujące efektu nie ustalono), fibroblastów mysich oraz *in vivo*, w teście aberracji chromosomalnych. Podobne wyniki otrzymywano w przypadku innych analogów nukleozydów. Stawudyna wykazywała działanie rakotwórcze u myszy (nowotwory wątroby) i szczurów (nowotwory wątroby: wywodzące się z komórek przewodów żółciowych, komórek wątroby, mieszane i (lub) pochodzenia naczyniowego oraz raki pęcherza moczowego), w

przypadku podawania bardzo dużych dawek. Nie obserwowano właściwości rakotwórczych stawudyny w przypadku podawania dawek do 400 mg/kg/dobę u myszy i do 600 mg/kg/dobę u szczurów, które stanowiły odpowiednio 39- i 168-krotność spodziewanej ekspozycji u człowieka, co sugeruje nieistotny potencjał rakotwórczy stawudyny w klinicznym leczeniu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Substancja zapachowa wiśniowa
Metylu hydroksybenzoesan (E218)
Propylu hydroksybenzoesan (E216)
Krzemu dwutlenek
Simetikon
Karmeloza sodowa
Kwas sorbowy
Emulgatory stearynowe
Sacharoza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po rozpuszczeniu przygotowany roztwór do stosowania doustnego należy przechowywać w lodówce (2°C-8°C) przez 30 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Suchego proszku nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Butelka powinna być szczelnie zamknięta w celu ochrony przed wilgocią.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki HDPE z nakrętką mającą zabezpieczenie przed dziećmi, z oznakowaniem objętości (200 ml gotowego roztworu) i miarką.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wskazówki dotyczące stosowania

Produkt Zerit należy rozpuścić w wodzie do objętości 200 ml gotowego roztworu (stężenie stawudyny 1 mg/ml).

Aby rozpuścić proszek należy dodać 202 ml wody do oryginalnej butelki (jeżeli pacjent przygotowuje roztwór, powinien być poinstruowany, aby napełnił butelkę do krawędzi etykiety butelki, jak wskazuje strzałka). Należy zdjąć zamknięcie.

Butelką należy dobrze wstrząsać aż do całkowitego rozpuszczenia się proszku. Roztwór powinien mieć wygląd od bezbarwnego do lekko różowego, nieprzejrzystego roztworu.

Roztwór należy odmierzać używając dołączonej miarki lub stosując strzykawkę dla objętości mniejszych niż 10 ml. Należy poinformować pacjenta, aby wstrząsnął butelką przed odmierzeniem każdej dawki.

Usuwanie

Wszystkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/009/009

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 maja 1996
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 kwietnia 2011

10. DATA ZATWIERDZENIA I W CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Aesica Queenborough Limited, North Road, Queenborough, Kent, ME11 5EL, Wielka Brytania

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURL), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE (BLISTER)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zerit 15 mg kapsułki, twarde
Stawudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 15 mg stawudyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Laktoza

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 kapsułek, twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/009/002

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zerit 15 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
<NN>

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zerit 15 mg kapsułki, twarde
Stawudyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH I OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

PUDEŁKO TEKTUROWE ORAZ ETYKIETA NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zerit 15 mg kapsułki, twarde
Stawudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 15 mg stawudyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Laktoza

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsułek, twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYKĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/009/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Pudełko tekturowe: Zerit 15 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Pudełko tekturowe: Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Pudełko tekturowe

SN
<NN>:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE (BLISTER)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zerit 20 mg kapsułki, twarde
Stawudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 20 mg stawudyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Laktoza

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 kapsułek, twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/009/004

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zerit 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
<NN>

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zerit 20 mg kapsułki, twarde
Stawudyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH I OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

PUDEŁKO TEKTUROWE ORAZ ETYKIETA NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zerit 20 mg kapsułki, twarde
Stawudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 20 mg stawudyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Laktoza

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsułek, twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYKĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/009/003

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Pudełko tekturowe: Zerit 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Pudełko tekturowe: Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Pudełko tekturowe

SN

SN

<NN>:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE (BLISTER)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zerit 30 mg kapsułki, twarde
Stawudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 30 mg stawudyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Laktoza

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 kapsułek, twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/009/006

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zerit 30 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
<NN>

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zerit 30 mg kapsułki, twarde
Stawudyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH I OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

PUDEŁKO TEKTUROWE ORAZ ETYKIETA NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zerit 30 mg kapsułki, twarde
Stawudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 30 mg stawudyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Laktoza

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsułek, twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYKĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/009/005

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Pudełko tekturowe: Zerit 30 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Pudełko tekturowe: Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Pudełko tekturowe

SN

SN

<NN>:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE (BLISTER)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zerit 40 mg kapsułki, twarde
Stawudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 40 mg stawudyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Laktoza

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 kapsułek, twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/009/008

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zerit 40 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
<NN>

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zerit 40 mg kapsułki, twarde
Stawudyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH I OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

PUDEŁKO TEKTUROWE ORAZ ETYKIETA NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zerit 40 mg kapsułki, twarde
Stawudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 40 mg stawudyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Laktoza

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsułek, twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYKĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/009/007

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Pudełko tekturowe: Zerit 40 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Pudełko tekturowe: Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Pudełko tekturowe

SN

SN

<NN>:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH I OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

PUDEŁKO TEKSTUROWE ORAZ ETYKIETA NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zerit 200 mg proszek do sporządzania roztworu
Stawudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda butelka zawiera 200 mg stawudyny.
Roztworzony roztwór zawiera 1 mg stawudyny w ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sacharoza i środki konserwujące (E218 i E216)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ PAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu, 200 mg

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Wstrząsnąć przed użyciem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać powyżej 30°C.
Roztwór po rozтворzeniu jest stabilny przez 30 dni, jeśli jest przechowywany w lodówce.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/009/009

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Pudełko tekturowe: Zenit 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Pudełko tekturowe: Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Pudełko tekturowe
PC:
SN
<NN>:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Zerit 15 mg kapsułki, twarde Stawudyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zerit i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zerit
3. Jak stosować lek Zerit
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zerit
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zerit i w jakim celu się go stosuje

Zerit należy do szczególnej grupy leków przeciwwirusowych, znanych także jako przeciwiwirusowe, nazywanych analogami nukleozydów hamującymi odwrotną transkryptazę.

Stosowane są w celu leczenia zakażenia wywołanego wirusem HIV (ludzki wirus upośledzenia odporności).

Lek ten w skojarzeniu z innymi środkami przeciwiwirusowymi zmniejsza liczbę wirusów w organizmie i utrzymuje je na niskim poziomie. Zwiększa także liczbę komórek CD4. Komórki te odgrywają ważną rolę w zwalczaniu zakażenia przez układ odpornościowy. Reakcja na leczenie lekiem Zerit różni się w zależności od pacjenta. Wyniki leczenia powinny być kontrolowane przez lekarza.

Lek Zerit może poprawić stan pacjenta, lecz nie prowadzi do wyleczenia z zakażenia wirusem HIV. Pacjent nadal może przenosić wirusa HIV podczas stosowania tego leku, chociaż skuteczna terapia przeciwiwirusowa zmniejsza to ryzyko. Pacjent powinien omówić z lekarzem środki ostrożności konieczne w celu uniknięcia zakażenia innych osób.

W trakcie leczenia mogą częściej występować inne zakażenia związane z osłabieniem układu odpornościowego (zakażenia oportunistyczne). Wymagają one specyficznego, a czasem profilaktycznego leczenia.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zerit

Kiedy nie stosować leku Zerit

- Jeśli pacjent ma uczulenie na stawudynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w celu uzyskania porady.
- Jeśli pacjent przyjmuje dydanozynę stosowaną w leczeniu zakażenia wirusem HIV.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Zerit należy omówić to z lekarzem.

Przed zastosowaniem leku Zerit należy poinformować lekarza o:

- współistniejących chorobach nerek lub wątroby (takich jak zapalenie wątroby)
- przebytej neuropatii obwodowej (utrzymujące się drętwienie, mrowienie lub bóle stóp i (lub) dłoni)
- przebyłym zapaleniu trzustki.

Zerit może powodować niekiedy śmiertelne powikłanie zwane kwasicą mleczanową, przebiegające z powiększeniem wątroby. Zaburzenie występuje zwykle nie wcześniej niż kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia. To rzadkie, lecz bardzo ciężkie działanie niepożądane występuje częściej u kobiet, szczególnie z dużą nadwagą. Ponadto opisywano rzadkie przypadki niewydolności wątroby lub niewydolności nerek albo zapalenia wątroby prowadzącego do zgonu.

U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C i leczonych środkami przeciwwirusowymi istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich i potencjalnie prowadzących do zgonu działań niepożądanych, dlatego mogą oni wymagać badań krwi w celu kontroli czynności wątroby.

Należy skontaktować się z lekarzem, jeżeli wystąpią następujące objawy:

- utrzymujące się drętwienie, mrowienie lub bóle stóp i (lub) dłoni (mogą wskazywać na rozwój obwodowej neuropatii - działania niepożądanego ze strony układu nerwowego), osłabienie mięśniowe
- bóle brzucha, nudności albo wymioty
- szybkie, głębokie oddychanie, sennosc (mogą wskazywać na zapalenie trzustki, zaburzenia czynności wątroby, takie jak zapalenie wątroby lub kwasica mleczanowa).

U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować, nie dając wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia, należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem. Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.

Podczas terapii lekiem Zerit często występuje stopniowa utrata podskórnej tkanki tłuszczowej (tkanka tłuszczowa znajdującą się pod skórą), co jest najbardziej widoczne w obrębie twarzy, na nogach i ramionach. W razie zauważenia takich zmian, należy skontaktować się z lekarzem.

Choroby kości

U niektórych pacjentów przyjmujących lek Zerit może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (obumieranie tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwwirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Osoby, które zauważą u siebie którykolwiek z tych objawów, powinny zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Lek Zerit a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie należy przyjmować leku Zerit, jeśli pacjent przyjmuje dydanozynę stosowaną w leczeniu zakażenia wirusem HIV.

Należy poinformować lekarza o stosowaniu następujących leków, ze względu na możliwość wystąpienia niepożądanych interakcji:

- zydowudyny stosowanej w leczeniu zakażenia wirusem HIV
- doksorubicyny stosowanej w leczeniu raka
- rybawiryny stosowanej w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Stosowanie leku Zerit z jedzeniem i pićm

W celu uzyskania maksymalnego działania, lek Zerit należy przyjmować na czczo, najlepiej co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem. Jeśli nie jest to możliwe, można przyjąć go z lekkim posiłkiem.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Pacjentka musi skontaktować się z lekarzem prowadzącym w celu omówienia możliwych działań niepożądanych oraz korzyści i zagrożeń, wynikających dla niej i dla dziecka ze stosowanej terapii przeciwwirusowej.

Jeśli pacjentka przyjmowała lek Zerit w czasie ciąży, lekarz może zalecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w celu obserwacji rozwoju dziecka. U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży NRTI, korzyść z ochrony przed zakażeniem HIV przeważa nad ryzykiem związanym z wystąpieniem działań niepożądanych.

Karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią. Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV w żadnym wypadku nie karmiły piersią, żeby uniknąć zakażenia dziecka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Lek Zerit może powodować zawroty głowy oraz senność. Jeśli pacjent zaobserwuje u siebie takie objawy, nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać żadnych narzędzi oraz maszyn.

Lek Zerit zawiera laktozę

Kapsułki zawierają laktozę. Pacjenci z nietolerancją niektórych cukrów, powinni skontaktować się z lekarzem zanim zastosują ten lek.

3. Jak stosować lek Zerit

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Lekarz ustala dawkę dobową leku na podstawie masy ciała pacjenta i jego indywidualnych cech.

Należy ściśle przestrzegać tych zaleceń, aby opóźnić rozwój oporności na lek. Nie należy samemu zmieniać dawki. Lek należy przyjmować tak długo, jak zaleci lekarz.

U dorosłych, których masa ciała wynosi 30 kg lub jest większa, początkowa dawka wynosi zwykle 30 lub 40 mg dwa razy na dobę (z zachowaniem około 12-godzinnej przerwy między dawkami).

W celu uzyskania optymalnego wchłaniania leku, kapsułkę należy połknąć, popijając szklanką wody, najlepiej na czczo co najmniej na godzinę przed posiłkiem. Jeśli nie jest to możliwe, lek Zerit może być także przyjęty z lekkim posiłkiem.

Jeśli wystąpią problemy z połknięciem kapsułki, należy poprosić lekarza o zamianę na ten sam lek w postaci roztworu doustnego lub ostrożnie otworzyć kapsułkę i wymieszać jej zawartość z niewielką ilością pożywienia.

Stosowanie u dzieci

U dzieci o masie ciała 30 kg lub więcej, początkowa dawka wynosi zwykle 30 lub 40 mg dwa razy na dobę (z zachowaniem około 12-godzinnej przerwy między dawkami).

Dzieci w wieku powyżej 3 miesięcy, których masa ciała jest mniejsza niż 30 kg, powinny otrzymywać dawkę 1 mg/kg dwa razy na dobę.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zerit

Nie istnieje bezpośrednie zagrożenie, jeśli pacjent przyjmie za dużą liczbę kapsułek lub gdy inna osoba przypadkowo zażyje lek. W takiej sytuacji należy jednak zgłosić się po poradę do lekarza lub najbliższego szpitala.

Pominięcie zastosowania leku Zerit

Jeśli dawka leku zostanie przypadkowo pominięta, należy po prostu przyjąć następną dawkę leku w wyznaczonym czasie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Zerit

Decyzja o przerwaniu stosowania leku Zerit powinna być skonsultowana z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W trakcie leczenia chorych zakażonych wirusem HIV nie zawsze jest możliwe odróżnienie działań niepożądanych wywołanych przez lek Zerit od tych, które zostały wywołane przez inne, stosowane w tym samym czasie leki lub powikłania związane z zakażeniem. Dlatego należy informować lekarza o każdej zmianie dotyczącej stanu zdrowia.

W trakcie leczenia zakażenia HIV może dochodzić do zwiększenia masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz ze stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi czasami z samym stosowaniem leków na zakażenie HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Leczenie stawudyną (Zerit) często powoduje utratę tkanki tłuszczowej nóg, ramion i twarzy (lipoatrofia). Wykazano, że ta utrata tkanki tłuszczowej może nie być w pełni odwracalna po odstawieniu stawudyny. Lekarz powinien sprawdzić, czy nie występują objawy lipoatrofii. Należy poinformować lekarza, jeśli zauważy się ubytek tkanki tłuszczowej na nogach, ramionach lub twarzy. Jeśli wystąpią takie objawy, należy przerwać stosowanie leku Zerit i zmienić leczenie zakażenia HIV.

Pacjenci leczeni lekiem Zerit zgłaszali następujące działania niepożądane:

Częste (mogą dotyczyć do 1 na 10 osób)

- bezobjawowa hiperlaktatemia (zwiększenie ilości kwasu mlekowego we krwi)
- lipoatrofia
- depresja
- obwodowe objawy neurologiczne, w tym neuropatia obwodową, parestezje i zapalenie nerwów obwodowych (drętwienie, osłabienie, mrowienie lub ból rąk i nóg)
- zawroty głowy, koszmary senne, bóle głowy
- bezsenność, senność, zaburzenia myślenia
- biegunka, bóle brzucha,
- nudności, niestrawność
- wysypka, świąd (swędzenie)
- zmęczenie (skrajne zmęczenie)

Niezbyt częste (mogą dotyczyć do 1 na 100 osób)

- kwasica mleczanowa (zwiększenie ilości kwasu mlekowego we krwi), w pewnych przypadkach obejmująca niedowładność (słabość ramion, nóg lub rąk)
- ginekomastia (powiększenie piersi u mężczyzn)
- anoreksja (utrata apetytu), lęk, labilność emocjonalna
- zapalenie trzustki, wymioty
- zapalenie wątroby, żółtaczkę (zażółcenie skóry lub oczu)
- pokrzywka, bóle stawów
- bóle mięśni (mialgia), nietypowe zmęczenie lub osłabienie (astenia)

Rzadkie (mogą dotyczyć do 1 na 1 000 osób)

- niedokrwistość
- hiperglikemia (duże stężenie cukru we krwi)
- stłuszczenie wątroby (odkładanie tłuszczu w wątrobie)

Bardzo rzadkie (mogą dotyczyć do 1 na 10 000 osób)

- małopłytkowość, neutropenia (choroby krwi)
- cukrzyca
- osłabienie ruchowe (najczęściej opisywane podczas równoczesnej objawowej hiperlaktatemii czy zespołu kwasicy metabolicznej)
- niewydolność wątroby

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulocie, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zerit

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, etykiecie i (lub) blisterze po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C (blistry aklar/aluminium).

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C (butelki HDPE).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zerit

- Substancją czynną leku jest stawudyna (15 mg).
- Inne składniki leku zawarte w kapsułce twardej to: laktoza (120 mg), magnezu stearynian, celuloza mikrokrystaliczna i glikolan sodowy skrobi.
- Składnikami otoczki kapsułki są żelatyna, tlenek żelaza jako substancja barwiąca (E172), dwutlenek krzemu, laurylosiarczan sodu i dwutlenek tytanu jako substancja barwiąca (E171).
- Otoczki kapsułek zostały oznakowane czarnym tuszem spożywczym zawierającym szelak, glikol propylenowy, wodę oczyszczoną, wodorotlenek potasu, tlenek żelaza (E172).

Jak wygląda lek Zerit i co zawiera opakowanie

Zerit 15 mg, kapsułki twarde, są barwy czerwonej i żółtej, oznakowane po jednej stronie napisem "BMS 1964", oraz liczbą "15" po drugiej.

Zerit 15 mg, kapsułki twarde, są pakowane w blistry po 56 kapsułek lub butelki po 60 kapsułek.

Butelka zawiera pojemnik ze środkiem osuszającym, chroniącym kapsułki przed wilgocią.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Irlandia

Wytwórca

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Contrada Fontana del Ceraso

03012 Anagni (FR)

Włochy

Aesica Queenborough Limited

North Road, Queenborough

Kent, ME11 5EL

Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgique/België/Belgien

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

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.

Tel: +370 52 369140

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.

Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.

Tel: + 420 221 016 111

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 1 301 9700

Danmark

Bristol-Myers Squibb

Tlf: + 45 45 93 05 06

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Tel: + 49 89 121 42-0

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.

Tel: + 31 (0)30 300 2222

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd

Tel: +372 640 1030

Tlf: + 47 67 55 53 50

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH

Tel: + 43 1 60 14 30

España

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

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

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: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/YYYY}.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Zerit 20 mg kapsułki, twarde Stawudyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zerit i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zerit
3. Jak stosować lek Zerit
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zerit
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zerit i w jakim celu się go stosuje

Zerit należy do szczególnej grupy leków przeciwwirusowych, znanych także jako przeciwi-retrowirusowe, nazywanych analogami nukleozydów hamującymi odwrotną transkryptazę.

Stosowane są w celu leczenia zakażenia wywołanego wirusem HIV (ludzki wirus upośledzenia odporności).

Lek ten w skojarzeniu z innymi środkami przeciwi-retrowirusowymi zmniejsza liczbę wirusów w organizmie i utrzymuje je na niskim poziomie. Zwiększa także liczbę komórek CD4. Komórki te odgrywają ważną rolę w zwalczaniu zakażenia przez układ odpornościowy. Reakcja na leczenie lekiem Zerit różni się w zależności od pacjenta. Wyniki leczenia powinny być kontrolowane przez lekarza.

Lek Zerit może poprawić stan pacjenta, lecz nie prowadzi do wyleczenia z zakażenia wirusem HIV. Pacjent nadal może przenosić wirusa HIV podczas stosowania tego leku, chociaż skuteczna terapia przeciwi-retrowirusowa zmniejsza to ryzyko. Pacjent powinien omówić z lekarzem środki ostrożności konieczne w celu uniknięcia zakażenia innych osób.

W trakcie leczenia mogą częściej występować inne zakażenia związane z osłabieniem układu odpornościowego (zakażenia oportunistyczne). Wymagają one specyficznego, a czasem profilaktycznego leczenia.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zerit

Kiedy nie stosować leku Zerit

- Jeśli pacjent ma uczulenie na stawudynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w celu uzyskania porady.
- Jeśli pacjent przyjmuje dydanozynę stosowaną w leczeniu zakażenia wirusem HIV.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Zerit należy omówić to z lekarzem.

Przed zastosowaniem leku Zerit należy poinformować lekarza o:

- współistniejących chorobach nerek lub wątroby (takich jak zapalenie wątroby)
- przebytej neuropatii obwodowej (utrzymujące się drętwienie, mrowienie lub bóle stóp i (lub) dłoni)
- przebyłym zapaleniu trzustki.

Zerit może powodować niekiedy śmiertelne powikłanie zwane kwasicą mleczanową, przebiegające z powiększeniem wątroby. Zaburzenie występuje zwykle nie wcześniej niż kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia. To rzadkie, lecz bardzo ciężkie działanie niepożądane występuje częściej u kobiet, szczególnie z dużą nadwagą. Ponadto opisywano rzadkie przypadki niewydolności wątroby lub niewydolności nerek albo zapalenia wątroby prowadzącego do zgonu.

U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C i leczonych środkami przeciwwirusowymi istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich i potencjalnie prowadzących do zgonu działań niepożądanych, dlatego mogą oni wymagać badań krwi w celu kontroli czynności wątroby.

Należy skontaktować się z lekarzem, jeżeli wystąpią następujące objawy:

- utrzymujące się drętwienie, mrowienie lub bóle stóp i (lub) dłoni (mogą wskazywać na rozwój obwodowej neuropatii - działania niepożądanego ze strony układu nerwowego), osłabienie mięśniowe
- bóle brzucha, nudności albo wymioty
- szybkie, głębokie oddychanie, sennaśność (mogą wskazywać na zapalenie trzustki, zaburzenia czynności wątroby, takie jak zapalenie wątroby lub kwasica mleczanowa).

U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować, nie dając wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia, należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem. Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.

Podczas terapii lekiem Zerit często występuje stopniowa utrata podskórnej tkanki tłuszczowej (tkanka tłuszczowa znajdującą się pod skórą), co jest najbardziej widoczne w obrębie twarzy, na nogach i ramionach. W razie zauważenia takich zmian, należy skontaktować się z lekarzem.

Choroby kości

U niektórych pacjentów przyjmujących lek Zerit może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (obumieranie tkanki kostnej spowodowane brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwwirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Osoby, które zauważą u siebie którykolwiek z tych objawów, powinny zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Lek Zerit a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie należy przyjmować leku Zerit, jeśli pacjent przyjmuje dydanozynę stosowaną w leczeniu zakażenia wirusem HIV.

Należy poinformować lekarza o stosowaniu następujących leków, ze względu na możliwość wystąpienia niepożądanych interakcji:

- zydowudyny stosowanej w leczeniu zakażenia wirusem HIV
- doksorubicyny stosowanej w leczeniu raka
- rybawiryny stosowanej w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Stosowanie leku Zerit z jedzeniem i pićm

W celu uzyskania maksymalnego działania, lek Zerit należy przyjmować na czczo, najlepiej co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem. Jeśli nie jest to możliwe, można przyjąć go z lekkim posiłkiem.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Pacjentka musi skontaktować się z lekarzem prowadzącym w celu omówienia możliwych działań niepożądanych oraz korzyści i zagrożeń, wynikających dla niej i dla dziecka ze stosowanej terapii przeciwwretrowirusowej.

Jeśli pacjentka przyjmowała lek Zerit w czasie ciąży, lekarz może zalecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w celu obserwacji rozwoju dziecka. U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży NRTI, korzyść z ochrony przed zakażeniem HIV przeważa nad ryzykiem związanym z wystąpieniem działań niepożądanych.

Karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią. Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV w żadnym wypadku nie karmiły piersią, żeby uniknąć zakażenia dziecka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Lek Zerit może powodować zawroty głowy oraz senność. Jeśli pacjent zaobserwuje u siebie takie objawy, nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać żadnych narzędzi oraz maszyn.

Lek Zerit zawiera laktozę

Kapsułki zawierają laktozę. Pacjenci z nietolerancją niektórych cukrów, powinni skontaktować się z lekarzem zanim zastosują ten lek.

3. Jak stosować lek Zerit

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Lekarz ustala dawkę dobową leku na podstawie masy ciała pacjenta i jego indywidualnych cech.

Należy ściśle przestrzegać tych zaleceń, aby opóźnić rozwój oporności na lek. Nie należy samemu zmieniać dawki. Lek należy przyjmować tak długo, jak zaleci lekarz.

U dorosłych, których masa ciała wynosi 30 kg lub jest większa, początkowa dawka wynosi zwykle 30 lub 40 mg dwa razy na dobę (z zachowaniem około 12-godzinnej przerwy między dawkami).

W celu uzyskania optymalnego wchłaniania leku, kapsułkę należy połknąć, popijając szklanką wody, najlepiej na czczo co najmniej na godzinę przed posiłkiem. Jeśli nie jest to możliwe, lek Zerit może być także przyjęty z lekkim posiłkiem.

Jeśli wystąpią problemy z połknięciem kapsułki, należy poprosić lekarza o zamianę na ten sam lek w postaci roztworu doustnego lub ostrożnie otworzyć kapsułkę i wymieszać jej zawartość z niewielką ilością pożywienia.

Stosowanie u dzieci

U dzieci o masie ciała 30 kg lub więcej, początkowa dawka wynosi zwykle 30 lub 40 mg dwa razy na dobę (z zachowaniem około 12-godzinnej przerwy między dawkami).

Dzieci w wieku powyżej 3 miesięcy, których masa ciała jest mniejsza niż 30 kg, powinny otrzymywać dawkę 1 mg/kg dwa razy na dobę.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zerit

Nie istnieje bezpośrednie zagrożenie, jeśli pacjent przyjmie za dużą liczbę kapsułek lub gdy inna osoba przypadkowo zażyje lek. W takiej sytuacji należy jednak zgłosić się po poradę do lekarza lub najbliższego szpitala.

Pominięcie zastosowania leku Zerit

Jeśli dawka leku zostanie przypadkowo pominięta, należy po prostu przyjąć następną dawkę leku w wyznaczonym czasie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Zerit

Decyzja o przerwaniu stosowania leku Zerit powinna być skonsultowana z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W trakcie leczenia chorych zakażonych wirusem HIV nie zawsze jest możliwe odróżnienie działań niepożądanych wywołanych przez lek Zerit od tych, które zostały wywołane przez inne, stosowane w tym samym czasie leki lub powikłania związane z zakażeniem. Dlatego należy informować lekarza o każdej zmianie dotyczącej stanu zdrowia.

W trakcie leczenia zakażenia HIV może dochodzić do zwiększenia masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz ze stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi czasami z samym stosowaniem leków na zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Leczenie stawudyną (Zerit) często powoduje utratę tkanki tłuszczowej nóg, ramion i twarzy (lipoatrofia). Wykazano, że ta utrata tkanki tłuszczowej może nie być w pełni odwracalna po odstawieniu stawudyny. Lekarz powinien sprawdzić, czy nie występują objawy lipoatrofii. Należy poinformować lekarza, jeśli zauważy się ubytek tkanki tłuszczowej na nogach, ramionach lub twarzy. Jeśli wystąpią takie objawy, należy przerwać stosowanie leku Zerit i zmienić leczenie zakażenia HIV.

Pacjenci leczeni lekiem Zerit zgłaszali następujące działania niepożądane:

Częste (mogą dotyczyć do 1 na 10 osób)

- bezobjawowa hiperlaktatemia (zwiększenie ilości kwasu mlekowego we krwi)
- lipoatrofia
- depresja
- obwodowe objawy neurologiczne, w tym neuropatia obwodową, parestezje i zapalenie nerwów obwodowych (drętwienie, osłabienie, mrowienie lub ból rąk i nóg)
- zawroty głowy, koszmary senne, bóle głowy
- bezsenność, senność, zaburzenia myślenia
- biegunka, bóle brzucha,
- nudności, niestrawność
- wysypka, świąd (swędzenie)
- zmęczenie (skrajne zmęczenie)

Niezbyt częste (mogą dotyczyć do 1 na 100 osób)

- kwasica mleczanowa (zwiększenie ilości kwasu mlekowego we krwi), w pewnych przypadkach obejmująca niedowładność (słabość ramion, nóg lub rąk)
- ginekomastia (powiększenie piersi u mężczyzn)
- anoreksja (utrata apetytu), lęk, labilność emocjonalna
- zapalenie trzustki, wymioty
- zapalenie wątroby, żółtaczkę (zażółcenie skóry lub oczu)
- pokrzywka, bóle stawów
- bóle mięśni (mialgia), nietypowe zmęczenie lub osłabienie (astenia)

Rzadkie (mogą dotyczyć do 1 na 1 000 osób)

- niedokrwistość
- hiperglikemia (duże stężenie cukru we krwi)
- stłuszczenie wątroby (odkładanie tłuszczu w wątrobie)

Bardzo rzadkie (mogą dotyczyć do 1 na 10 000 osób)

- małopłytkowość, neutropenia (choroby krwi)
- cukrzyca
- osłabienie ruchowe (najczęściej opisywane podczas równoczesnej objawowej hiperlaktatemii czy zespołu kwasicy metabolicznej)
- niewydolność wątroby

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłoszeniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zerit

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, etykiecie i (lub) blistrze po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C (blistry aklar/aluminium).

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C (butelki HDPE).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zerit

- Substancją czynną leku jest stawudyna (20 mg).
- Inne składniki leku zawarte w kapsułce twardej to: laktoza (180 mg), magnezu stearynian, celuloza mikrokrystaliczna i glikolan sodowy skrobi.
- Składnikami otoczki kapsułki są żelatyna, tlenek żelaza jako substancja barwiąca (E172), dwutlenek krzemu, laurylosiarczan sodu i dwutlenek tytanu jako substancja barwiąca (E171).
- Otoczki kapsułek zostały oznakowane czarnym tuszem spożywczym zawierającym szelak, glikol propylenowy, wodę oczyszczoną, wodorotlenek potasu, tlenek żelaza (E172).

Jak wygląda lek Zerit i co zawiera opakowanie

Zerit 20 mg, kapsułki twarde, są barwy brązowej, oznakowane po jednej stronie napisem "BMS 1965", oraz liczbą "20" po drugiej.

Zerit 20 mg, kapsułki twarde, są pakowane w blistry po 56 kapsułek lub butelki po 60 kapsułek.

Butelka zawiera pojemnik ze środkiem osuszającym, chroniącym kapsułki przed wilgocią.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Irlandia

Wytwórca

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Contrada Fontana del Ceraso

03012 Anagni (FR)

Włochy

Aesica Queenborough Limited

North Road, Queenborough

Kent, ME11 5EL

Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgique/België/Belgien

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

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.

Tel: +370 52 369140

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.

Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.

Tel: + 420 221 016 111

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 1 301 9700

Danmark

Bristol-Myers Squibb

Tlf: + 45 44 93 05 06

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Tel: + 49 89 121 42-0

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.

Tel: + 31 (0)30 300 2222

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.

Tel: +372 640 1030

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd

Tlf: + 47 67 55 53 50

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH

Tel: + 43 1 60 14 30

España

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

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

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: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/YYYY}.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Zerit 30 mg kapsułki, twarde Stawudyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zerit i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zerit
3. Jak stosować lek Zerit
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zerit
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zerit i w jakim celu się go stosuje

Zerit należy do szczególnej grupy leków przeciwwirusowych, znanych także jako przeciwretrowirusowe, nazywanych analogami nukleozydów hamującymi odwrotną transkryptazę.

Stosowane są w celu leczenia zakażenia wywołanego wirusem HIV (ludzki wirus upośledzenia odporności).

Lek ten w skojarzeniu z innymi środkami przeciwretrowirusowymi zmniejsza liczbę wirusów w organizmie i utrzymuje je na niskim poziomie. Zwiększa także liczbę komórek CD4. Komórki te odgrywają ważną rolę w zwalczaniu zakażenia przez układ odpornościowy. Reakcja na leczenie lekiem Zerit różni się w zależności od pacjenta. Wyniki leczenia powinny być kontrolowane przez lekarza.

Lek Zerit może poprawić stan pacjenta, lecz nie prowadzi do wyleczenia z zakażenia wirusem HIV. Pacjent nadal może przenosić wirusa HIV podczas stosowania tego leku, chociaż skuteczna terapia przeciwretrowirusowa zmniejsza to ryzyko. Pacjent powinien omówić z lekarzem środki ostrożności konieczne w celu uniknięcia zakażenia innych osób.

W trakcie leczenia mogą częściej występować inne zakażenia związane z osłabieniem układu odpornościowego (zakażenia oportunistyczne). Wymagają one specyficznego, a czasem profilaktycznego leczenia.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zerit

Kiedy nie stosować leku Zerit

- Jeśli pacjent ma uczulenie na stawudynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w celu uzyskania porady.
- Jeśli pacjent przyjmuje dydanozynę stosowaną w leczeniu zakażenia wirusem HIV.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Zerit należy omówić to z lekarzem.

Przed zastosowaniem leku Zerit należy poinformować lekarza o:

- współistniejących chorobach nerek lub wątroby (takich jak zapalenie wątroby)
- przebytej neuropatii obwodowej (utrzymujące się drętwienie, mrowienie lub bóle stóp i (lub) dłoni)
- przebyłym zapaleniu trzustki.

Zerit może powodować niekiedy śmiertelne powikłanie zwane kwasicą mleczanową, przebiegające z powiększeniem wątroby. Zaburzenie występuje zwykle nie wcześniej niż kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia. To rzadkie, lecz bardzo ciężkie działanie niepożądane występuje częściej u kobiet, szczególnie z dużą nadwagą. Ponadto opisywano rzadkie przypadki niewydolności wątroby lub niewydolności nerek albo zapalenia wątroby prowadzącego do zgonu.

U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C i leczonych środkami przeciwwirusowymi istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich i potencjalnie prowadzących do zgonu działań niepożądanych, dlatego mogą oni wymagać badań krwi w celu kontroli czynności wątroby.

Należy skontaktować się z lekarzem, jeżeli wystąpią następujące objawy:

- utrzymujące się drętwienie, mrowienie lub bóle stóp i (lub) dłoni (mogą wskazywać na rozwój obwodowej neuropatii - działania niepożądanego ze strony układu nerwowego), osłabienie mięśniowe
- bóle brzucha, nudności albo wymioty
- szybkie, głębokie oddychanie, sennaśność (mogą wskazywać na zapalenie trzustki, zaburzenia czynności wątroby, takie jak zapalenie wątroby lub kwasica mleczanowa).

U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować, nie dając wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia, należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem. Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.

Podczas terapii lekiem Zerit często występuje stopniowa utrata podskórnej tkanki tłuszczowej (tkanka tłuszczowa znajdująca się pod skórą), co jest najbardziej widoczne w obrębie twarzy, na nogach i ramionach. W razie zauważenia takich zmian, należy skontaktować się z lekarzem.

Choroby kości

U niektórych pacjentów przyjmujących lek Zerit może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (obumieranie tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwwirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Osoby, które zauważą u siebie którykolwiek z tych objawów, powinny zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Lek Zerit a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie należy przyjmować leku Zerit, jeśli pacjent przyjmuje dydanozynę stosowaną w leczeniu zakażenia wirusem HIV.

Należy poinformować lekarza o stosowaniu następujących leków, ze względu na możliwość wystąpienia niepożądanych interakcji:

- zydowudyny stosowanej w leczeniu zakażenia wirusem HIV
- doksorubicyny stosowanej w leczeniu raka
- rybawiryny stosowanej w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Stosowanie leku Zerit z jedzeniem i pićm

W celu uzyskania maksymalnego działania, lek Zerit należy przyjmować na czczo, najlepiej co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem. Jeśli nie jest to możliwe, można przyjąć go z lekkim posiłkiem.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Pacjentka musi skontaktować się z lekarzem prowadzącym w celu omówienia możliwych działań niepożądanych oraz korzyści i zagrożeń, wynikających dla niej i dla dziecka ze stosowanej terapii przeciwwirusowej.

Jeśli pacjentka przyjmowała lek Zerit w czasie ciąży, lekarz może zalecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w celu obserwacji rozwoju dziecka. U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży NRTI, korzyść z ochrony przed zakażeniem HIV przeważa nad ryzykiem związanym z wystąpieniem działań niepożądanych.

Karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią. Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV w żadnym wypadku nie karmiły piersią, żeby uniknąć zakażenia dziecka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Lek Zerit może powodować zawroty głowy oraz senność. Jeśli pacjent zaobserwuje u siebie takie objawy, nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać żadnych narzędzi oraz maszyn.

Lek Zerit zawiera laktozę

Kapsułki zawierają laktozę. Pacjenci z nietolerancją niektórych cukrów, powinni skontaktować się z lekarzem zanim zastosują ten lek.

3. Jak stosować lek Zerit

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Lekarz ustala dawkę dobową leku na podstawie masy ciała pacjenta i jego indywidualnych cech.

Należy ściśle przestrzegać tych zaleceń, aby opóźnić rozwój oporności na lek. Nie należy samemu zmieniać dawki. Lek należy przyjmować tak długo, jak zaleci lekarz.

U dorosłych, których masa ciała wynosi 30 kg lub jest większa, początkowa dawka wynosi zwykle 30 lub 40 mg dwa razy na dobę (z zachowaniem około 12-godzinnej przerwy między dawkami).

W celu uzyskania optymalnego wchłaniania leku, kapsułkę należy połknąć, popijając szklanką wody, najlepiej na czczo co najmniej na godzinę przed posiłkiem. Jeśli nie jest to możliwe, lek Zerit może być także przyjęty z lekkim posiłkiem.

Jeśli wystąpią problemy z połknięciem kapsułki, należy poprosić lekarza o zamianę na ten sam lek w postaci roztworu doustnego lub ostrożnie otworzyć kapsułkę i wymieszać jej zawartość z niewielką ilością pożywienia.

Stosowanie u dzieci

U dzieci o masie ciała 30 kg lub więcej, początkowa dawka wynosi zwykle 30 lub 40 mg dwa razy na dobę (z zachowaniem około 12-godzinnej przerwy między dawkami).
Dzieci w wieku powyżej 3 miesięcy, których masa ciała jest mniejsza niż 30 kg, powinny otrzymywać dawkę 1 mg/kg dwa razy na dobę.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zerit

Nie istnieje bezpośrednie zagrożenie, jeśli pacjent przyjmie za dużą liczbę kapsułek lub gdy inna osoba przypadkowo zażyje lek. W takiej sytuacji należy jednak zgłosić się po poradę do lekarza lub najbliższego szpitala.

Pominięcie zastosowania leku Zerit

Jeśli dawka leku zostanie przypadkowo pominięta, należy po prostu przyjąć następną dawkę leku w wyznaczonym czasie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Zerit

Decyzja o przerwaniu stosowania leku Zerit powinna być skonsultowana z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W trakcie leczenia chorych zakażonych wirusem HIV nie zawsze jest możliwe odróżnienie działań niepożądanych wywołanych przez lek Zerit od tych, które zostały wywołane przez inne, stosowane w tym samym czasie leki lub powikłania związane z zakażeniem. Dlatego należy informować lekarza o każdej zmianie dotyczącej stanu zdrowia.

W trakcie leczenia zakażenia HIV może dochodzić do zwiększenia masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz ze stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi czasami z samym stosowaniem leków na zakażenie HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Leczenie stawudyną (Zerit) często powoduje utratę tkanki tłuszczowej nóg, ramion i twarzy (lipoatrofia). Wykazano, że utrata tkanki tłuszczowej może nie być w pełni odwracalna po odstawieniu stawudyny. Lekarz powinien sprawdzić, czy nie występują objawy lipoatrofii. Należy poinformować lekarza, jeśli zauważy się ubytek tkanki tłuszczowej na nogach, ramionach lub twarzy. Jeśli wystąpią takie objawy, należy przerwać stosowanie leku Zerit i zmienić leczenie zakażenia HIV.

Pacjenci leczeni lekiem Zerit zgłaszali następujące działania niepożądane:

Częste (mogą dotyczyć do 1 na 10 osób)

- bezobjawowa hiperlaktatemia (zwiększenie ilości kwasu mlekowego we krwi)
- lipoatrofia
- depresja
- obwodowe objawy neurologiczne, w tym neuropatia obwodową, parestezje i zapalenie nerwów obwodowych (drętwienie, osłabienie, mrowienie lub ból rąk i nóg)
- zawroty głowy, koszmary senne, bóle głowy
- bezsenność, senność, zaburzenia myślenia
- biegunka, bóle brzucha,
- nudności, niestrawność
- wysypka, świąd (swędzenie)
- zmęczenie (skrajne zmęczenie)

Niezbyt częste (mogą dotyczyć do 1 na 100 osób)

- kwasica mleczanowa (zwiększenie ilości kwasu mlekowego we krwi), w pewnych przypadkach obejmująca niedowładność (słabość ramion, nóg lub rąk)
- ginekomastia (powiększenie piersi u mężczyzn)
- anoreksja (utrata apetytu), lęk, labilność emocjonalna
- zapalenie trzustki, wymioty
- zapalenie wątroby, żółtaczkę (zażółcenie skóry lub oczu)
- pokrzywka, bóle stawów
- bóle mięśni (mialgia), nietypowe zmęczenie lub osłabienie (astenia)

Rzadkie (mogą dotyczyć do 1 na 1 000 osób)

- niedokrwistość
- hiperglikemia (duże stężenie cukru we krwi)
- stłuszczenie wątroby (odkładanie tłuszczu w wątrobie)

Bardzo rzadkie (mogą dotyczyć do 1 na 10 000 osób)

- małopłytkowość, neutropenia (choroby krwi)
- cukrzyca
- osłabienie ruchowe (najczęściej opisywane podczas równoczesnej objawowej hiperlaktatemii czy zespołu kwasicy metabolicznej)
- niewydolność wątroby

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zerit

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, etykiecie i (lub) blisterze po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C (blistry aklar/aluminium).

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C (butelki HDPE).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zerit

- Substancją czynną leku jest stawudyna (30 mg).
- Inne składniki leku zawarte w kapsułce twardej to: laktoza (180 mg), magnezu stearynian, celuloza mikrokrystaliczna i glikolan sodowy skrobi.
- Składnikami otoczki kapsułki są żelatyna, tlenek żelaza jako substancja barwiąca (E172), dwutlenek krzemu, laurylosiarczan sodu i dwutlenek tytanu jako substancja barwiąca (E171).
- Otoczki kapsułek zostały oznakowane czarnym tuszem spożywczym zawierającym szelak, glikol propylenowy, wodę oczyszczoną, wodorotlenek potasu, tlenek żelaza (E172).

Jak wygląda lek Zerit i co zawiera opakowanie

Zerit 30 mg, kapsułki twarde, są barwy jasnopomarańczowej i ciemnopomarańczowej, oznakowane po jednej stronie napisem "BMS 1966", oraz liczbą "30" po drugiej.

Zerit 30 mg, kapsułki twarde, są pakowane w blistry po 56 kapsułek lub butelki po 60 kapsułek.

Butelka zawiera pojemnik ze środkiem osuszającym, chroniącym kapsułki przed wilgocią.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Irlandia

Wytwórca:

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Contrada Fontana del Ceraso

03012 Anagni (FR)

Włochy

Aesica Queenborough Limited

North Road, Queenborough

Kent, ME11 5EL

Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgique/België/Belgien

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

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.

Tel: +370 52 369140

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.

Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.

Tel: + 420 221 016 111

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 1 301 9700

Danmark

Bristol-Myers Squibb

Tlf: + 45 44 93 05 06

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Tel: + 49 89 121 42-0

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.

Tel: + 31 (0)30 300 2222

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.

Tel: +372 640 1030

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd

Tlf: + 47 67 55 53 50

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH

Tel: + 43 1 60 14 30

España

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

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

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: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/YYYY}.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Zerit 40 mg kapsułki, twarde Stawudyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zerit i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zerit
3. Jak stosować lek Zerit
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zerit
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zerit i w jakim celu się go stosuje

Zerit należy do szczególnej grupy leków przeciwwirusowych, znanych także jako przeciwi-retrowirusowe, nazywanych analogami nukleozydów hamującymi odwrotną transkryptazę.

Stosowane są w celu leczenia zakażenia wywołanego wirusem HIV (ludzki wirus upośledzenia odporności).

Lek ten w skojarzeniu z innymi środkami przeciwi-retrowirusowymi zmniejsza liczbę wirusów w organizmie i utrzymuje je na niskim poziomie. Zwiększa także liczbę komórek CD4. Komórki te odgrywają ważną rolę w zwalczaniu zakażenia przez układ odpornościowy. Reakcja na leczenie lekiem Zerit różni się w zależności od pacjenta. Wyniki leczenia powinny być kontrolowane przez lekarza.

Lek Zerit może poprawić stan pacjenta, lecz nie prowadzi do wyleczenia z zakażenia wirusem HIV. Pacjent nadal może przenosić wirusa HIV podczas stosowania tego leku, chociaż skuteczna terapia przeciwi-retrowirusowa zmniejsza to ryzyko. Pacjent powinien omówić z lekarzem środki ostrożności konieczne w celu uniknięcia zakażenia innych osób.

W trakcie leczenia mogą częściej występować inne zakażenia związane z osłabieniem układu odpornościowego (zakażenia oportunistyczne). Wymagają one specyficznego, a czasem profilaktycznego leczenia.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zerit

Kiedy nie stosować leku Zerit

- Jeśli pacjent ma uczulenie na stawudynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w celu uzyskania porady.
- Jeśli pacjent przyjmuje dydanozynę stosowaną w leczeniu zakażenia wirusem HIV.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Zerit należy omówić to z lekarzem.

Przed zastosowaniem leku Zerit należy poinformować lekarza o:

- współistniejących chorobach nerek lub wątroby (takich jak zapalenie wątroby)
- przebytej neuropatii obwodowej (utrzymujące się drętwienie, mrowienie lub bóle stóp i (lub) dłoni)
- przebyłym zapaleniu trzustki.

Zerit może powodować niekiedy śmiertelne powikłanie zwane kwasicą mleczanową, przebiegające z powiększeniem wątroby. Zaburzenie występuje zwykle nie wcześniej niż kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia. To rzadkie, lecz bardzo ciężkie działanie niepożądane występuje częściej u kobiet, szczególnie z dużą nadwagą. Ponadto opisywano rzadkie przypadki niewydolności wątroby lub niewydolności nerek albo zapalenia wątroby prowadzącego do zgonu.

U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C i leczonych środkami przeciwwirusowymi istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich i potencjalnie prowadzących do zgonu działań niepożądanych, dlatego mogą oni wymagać badań krwi w celu kontroli czynności wątroby.

Należy skontaktować się z lekarzem, jeżeli wystąpią następujące objawy:

- utrzymujące się drętwienie, mrowienie lub bóle stóp i (lub) dłoni (mogą wskazywać na rozwój obwodowej neuropatii - działania niepożądanego ze strony układu nerwowego), osłabienie mięśniowe
- bóle brzucha, nudności albo wymioty
- szybkie, głębokie oddychanie, sennosc (mogą wskazywać na zapalenie trzustki, zaburzenia czynności wątroby, takie jak zapalenie wątroby lub kwasica mleczanowa).

U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować, nie dając wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia, należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem. Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.

Podczas terapii lekiem Zerit często występuje stopniowa utrata podskórnej tkanki tłuszczowej (tkanka tłuszczowa znajduющаяся pod skórą), co jest najbardziej widoczne w obrębie twarzy, na nogach i ramionach. W razie zauważenia takich zmian, należy skontaktować się z lekarzem.

Choroby kości

U niektórych pacjentów przyjmujących lek Zerit może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (obumieranie tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwwirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Osoby, które zauważą u siebie którykolwiek z tych objawów, powinny zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Lek Zerit a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie należy przyjmować leku Zerit, jeśli pacjent przyjmuje dydanozynę stosowaną w leczeniu zakażenia wirusem HIV.

Należy poinformować lekarza o stosowaniu następujących leków, ze względu na możliwość wystąpienia niepożądanych interakcji:

- zydowudyny stosowanej w leczeniu zakażenia wirusem HIV
- doksorubicyny stosowanej w leczeniu raka
- rybawiryny stosowanej w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Stosowanie leku Zerit z jedzeniem i pićm

W celu uzyskania maksymalnego działania, lek Zerit należy przyjmować na czczo, najlepiej co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem. Jeśli nie jest to możliwe, można przyjąć go z lekkim posiłkiem.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Pacjentka musi skontaktować się z lekarzem prowadzącym w celu omówienia możliwych działań niepożądanych oraz korzyści i zagrożeń, wynikających dla niej i dla dziecka ze stosowanej terapii przeciwwirusowej.

Jeśli pacjentka przyjmowała lek Zerit w czasie ciąży, lekarz może zalecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w celu obserwacji rozwoju dziecka. U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży NRTI, korzyść z ochrony przed zakażeniem HIV przeważa nad ryzykiem związanym z wystąpieniem działań niepożądanych.

Karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią. Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV w żadnym wypadku nie karmiły piersią, żeby uniknąć zakażenia dziecka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Lek Zerit może powodować zawroty głowy oraz senność. Jeśli pacjent zaobserwuje u siebie takie objawy, nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać żadnych narzędzi oraz maszyn.

Lek Zerit zawiera laktozę

Kapsułki zawierają laktozę. Pacjenci z nietolerancją niektórych cukrów, powinni skontaktować się z lekarzem zanim zastosują ten lek.

3. Jak stosować lek Zerit

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Lekarz ustala dawkę dobową leku na podstawie masy ciała pacjenta i jego indywidualnych cech.

Należy ściśle przestrzegać tych zaleceń, aby opóźnić rozwój oporności na lek. Nie należy samemu zmieniać dawki. Lek należy przyjmować tak długo, jak zaleci lekarz.

U dorosłych, których masa ciała wynosi 30 kg lub jest większa, początkowa dawka wynosi zwykle 30 lub 40 mg dwa razy na dobę (z zachowaniem około 12-godzinnej przerwy między dawkami).

W celu uzyskania optymalnego wchłaniania leku, kapsułkę należy połknąć, popijając szklanką wody, najlepiej na czczo co najmniej na godzinę przed posiłkiem. Jeśli nie jest to możliwe, lek Zerit może być także przyjęty z lekkim posiłkiem.

Jeśli wystąpią problemy z połknięciem kapsułki, należy poprosić lekarza o zamianę na ten sam lek w postaci roztworu doustnego lub ostrożnie otworzyć kapsułkę i wymieszać jej zawartość z niewielką ilością pożywienia.

Stosowanie u dzieci

U dzieci o masie ciała 30 kg lub więcej, początkowa dawka wynosi zwykle 30 lub 40 mg dwa razy na dobę (z zachowaniem około 12-godzinnej przerwy między dawkami).

Dzieci w wieku powyżej 3 miesięcy, których masa ciała jest mniejsza niż 30 kg, powinny otrzymywać dawkę 1 mg/kg dwa razy na dobę.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zerit

Nie istnieje bezpośrednie zagrożenie, jeśli pacjent przyjmie za dużą liczbę kapsułek lub gdy inna osoba przypadkowo zażyje lek. W takiej sytuacji należy jednak zgłosić się po poradę do lekarza lub najbliższego szpitala.

Pominięcie zastosowania leku Zerit

Jeśli dawka leku zostanie przypadkowo pominięta, należy po prostu przyjąć następną dawkę leku w wyznaczonym czasie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Zerit

Decyzja o przerwaniu stosowania leku Zerit powinna być skonsultowana z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W trakcie leczenia chorych zakażonych wirusem HIV nie zawsze jest możliwe odróżnienie działań niepożądanych wywołanych przez lek Zerit od tych, które zostały wywołane przez inne, stosowane w tym samym czasie leki lub powikłania związane z zakażeniem. Dlatego należy informować lekarza o każdej zmianie dotyczącej stanu zdrowia.

W trakcie leczenia zakażenia HIV może dochodzić do zwiększenia masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz ze stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi czasami z samym stosowaniem leków na zakażenie HIV.

Lekarz zleci badanie tych zmian.

Leczenie stawudyną (Zerit) często powoduje utratę tkanki tłuszczowej nóg, ramion i twarzy (lipoatrofia). Wykazano, że utrata tkanki tłuszczowej może nie być w pełni odwracalna po odstawieniu stawudyny. Lekarz powinien sprawdzić, czy nie występują objawy lipoatrofii. Należy poinformować lekarza, jeśli zauważy się ubytek tkanki tłuszczowej na nogach, ramionach lub twarzy. Jeśli wystąpią takie objawy, należy przerwać stosowanie leku Zerit i zmienić leczenie zakażenia HIV.

Pacjenci leczeni lekiem Zerit zgłaszali następujące działania niepożądane:

Częste (mogą dotyczyć do 1 na 10 osób)

- bezobjawowa hiperlaktatemia (zwiększenie ilości kwasu mlekowego we krwi)
- lipoatrofia
- depresja
- obwodowe objawy neurologiczne, w tym neuropatia obwodową, parestezje i zapalenie nerwów obwodowych (drętwienie, osłabienie, mrowienie lub ból rąk i nóg)
- zawroty głowy, koszmary senne, bóle głowy
- bezsenność, senność, zaburzenia myślenia
- biegunka, bóle brzucha,
- nudności, niestrawność
- wysypka, świąd (swędzenie)
- zmęczenie (skrajne zmęczenie)

Niezbyt częste (mogą dotyczyć do 1 na 100 osób)

- kwasica mleczanowa (zwiększenie ilości kwasu mlekowego we krwi), w pewnych przypadkach obejmująca niedowładność (słabość ramion, nóg lub rąk)
- ginekomastia (powiększenie piersi u mężczyzn)
- anoreksja (utrata apetytu), lęk, labilność emocjonalna
- zapalenie trzustki, wymioty
- zapalenie wątroby, żółtaczkę (zażółcenie skóry lub oczu)
- pokrzywka, bóle stawów
- bóle mięśni (mialgia), nietypowe zmęczenie lub osłabienie (astenia)

Rzadkie (mogą dotyczyć do 1 na 1 000 osób)

- niedokrwistość
- hiperglikemia (duże stężenie cukru we krwi)
- stłuszczenie wątroby (odkładanie tłuszczu w wątrobie)

Bardzo rzadkie (mogą dotyczyć do 1 na 10 000 osób)

- małopłytkowość, neutropenia (choroby krwi)
- cukrzyca
- osłabienie ruchowe (najczęściej opisywane podczas równoczesnej objawowej hiperlaktatemii czy zespołu kwasicy metabolicznej)
- niewydolność wątroby

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zerit

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, etykiecie i (lub) blistrze po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C (blistry aklar/aluminium).

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C (butelki HDPE).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zerit

- Substancją czynną leku jest stawudyna (40 mg).
- Inne składniki leku zawarte w kapsułce twardej to: laktoza (240 mg), magnezu stearynian, celuloza mikrokrystaliczna i glikolan sodowy skrobi.
- Składnikami otoczki kapsułki są żelatyna, tlenek żelaza jako substancja barwiąca (E172), dwutlenek krzemu, laurylosiarczan sodu i dwutlenek tytanu jako substancja barwiąca (E171).
- Otoczki kapsułek zostały oznakowane czarnym tuszem spożywczym zawierającym szelak, glikol propylenowy, wodę oczyszczoną, wodorotlenek potasu, tlenek żelaza (E172).

Jak wygląda lek Zerit i co zawiera opakowanie

Zerit 40 mg, kapsułki twarde, są barwy ciemnopomarańczowej, oznakowane po jednej stronie napisem "BMS 1967", oraz liczbą "40" po drugiej.

Zerit 40 mg, kapsułki twarde, są pakowane w blistry po 56 kapsułek lub butelki po 60 kapsułek.

Butelka zawiera pojemnik ze środkiem osuszającym, chroniącym kapsułki przed wilgocią.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Irlandia

Wytwórca

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Contrada Fontana del Ceraso

03012 Anagni (FR)

Włochy

Aesica Queenborough Limited

North Road, Queenborough

Kent, ME11 5EL

Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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: + 420 221 016 111

Danmark

Bristol-Myers Squibb

Tlf: + 45 44 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

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

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

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH

Tel: + 43 1 60 14 30

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

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: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/YYYY}.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Zerit 200 mg proszek do sporządzania roztworu Stawudyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zerit i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zerit
3. Jak stosować lek Zerit
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zerit
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zerit i w jakim celu się go stosuje

Zerit należy do szczególnej grupy leków przeciwwirusowych, znanych także jako przeciwiwirusowe, nazywanych analogami nukleozydów hamującymi odwrotną transkryptazę.

Stosowane są w celu leczenia zakażenia wywołanego wirusem HIV (ludzki wirus upośledzenia odporności).

Lek ten w skojarzeniu z innymi środkami przeciwiwirusowymi zmniejsza liczbę wirusów w organizmie i utrzymuje je na niskim poziomie. Zwiększa także liczbę komórek CD4. Komórki te odgrywają ważną rolę w zwalczaniu zakażenia przez układ odpornościowy. Reakcja na leczenie lekiem Zerit różni się w zależności od pacjenta. Dlatego postępy w leczeniu są kontrolowane przez lekarza.

Lek Zerit może poprawić stan pacjenta, lecz nie prowadzi do wyleczenia z zakażenia wirusem HIV. Pacjent nadal może przenosić wirusa HIV podczas stosowania tego leku, chociaż skuteczna terapia przeciwiwirusowa zmniejsza to ryzyko. Pacjent powinien omówić z lekarzem środki ostrożności konieczne w celu uniknięcia zakażenia innych osób.

W trakcie leczenia mogą częściej występować inne zakażenia związane z osłabieniem układu odpornościowego (zakażenia oportunistyczne). Wymagają one specyficznego, a czasem przedłużonego leczenia.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zerit

Kiedy nie stosować leku Zerit

- Jeśli pacjent ma uczulenie na stawudynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w celu uzyskania porady.
- Jeśli pacjent przyjmuje dydanozynę stosowaną w leczeniu zakażenia wirusem HIV.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Zerit należy omówić to z lekarzem.

Przed zastosowaniem leku Zerit należy poinformować lekarza o:

- współistniejących chorobach nerek lub wątroby (takich jak zapalenie wątroby)
- przebytej neuropatii obwodowej (utrzymujące się drętwienie, mrowienie lub bóle stóp i (lub) dłoni)
- przebyłym zapaleniu trzustki.

Zerit może powodować niekiedy śmiertelne powikłanie zwane kwasicą mleczanową, przebiegające z powiększeniem wątroby. Zaburzenie występuje zwykle nie wcześniej niż kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia. To rzadkie, lecz bardzo ciężkie działanie niepożądane występuje częściej u kobiet, szczególnie z dużą nadwagą. Ponadto opisywano rzadkie przypadki niewydolności wątroby lub niewydolności nerek albo zapalenia wątroby prowadzącego do zgonu.

U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C i leczonych środkami przeciwwirusowymi istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich i potencjalnie prowadzących do zgonu działań niepożądanych, dlatego mogą oni wymagać badań krwi w celu kontroli czynności wątroby.

Należy skontaktować się z lekarzem, jeżeli wystąpią następujące objawy:

- utrzymujące się drętwienie, mrowienie lub bóle stóp i (lub) dłoni (mogą wskazywać na rozwój obwodowej neuropatii - działania niepożądanego ze strony układu nerwowego), osłabienie mięśniowe
- bóle brzucha, nudności albo wymioty
- szybkie, głębokie oddychanie, sennaśność (mogą wskazywać na zapalenie trzustki, zaburzenia czynności wątroby, takie jak zapalenie wątroby lub kwasica mleczanowa).

U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować, nie dając wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia, a należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem. Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.

Podczas terapii lekiem Zerit często występuje stopniowa utrata podskórnej tkanki tłuszczowej (tkanka tłuszczowa znajdującą się pod skórą), co jest najbardziej widoczne w obrębie twarzy, na nogach i ramionach. W razie zauważenia takich zmian, należy skontaktować się z lekarzem.

Choroby kości

U niektórych pacjentów przyjmujących lek Zerit może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (obumieranie tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwwirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Osoby, które zauważą u siebie którykolwiek z tych objawów, powinny zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Lek Zerit a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie należy przyjmować leku Zerit, jeśli pacjent przyjmuje dydanozynę stosowaną w leczeniu zakażenia wirusem HIV.

Należy poinformować lekarza o stosowaniu następujących leków, ze względu na możliwość wystąpienia niepożądanych interakcji:

- zydowudyny stosowanej w leczeniu zakażenia wirusem HIV
- doksorubicyny stosowanej w leczeniu raka
- rybawiryny stosowanej w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Stosowanie leku Zerit z jedzeniem i pićm

W celu uzyskania maksymalnego działania, lek Zerit należy przyjmować na czczo, najlepiej co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem. Jeśli nie jest to możliwe, można przyjąć go z lekkim posiłkiem.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Pacjentka musi skontaktować się z lekarzem prowadzącym w celu omówienia możliwych działań niepożądanych oraz korzyści i zagrożeń, wynikających dla niej i dla dziecka ze stosowanej terapii przeciwwretrowirusowej.

Jeśli pacjentka przyjmowała lek Zerit w czasie ciąży, lekarz może zalecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w celu obserwacji rozwoju dziecka. U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży NRTI, korzyść z ochrony przed zakażeniem HIV przeważa nad ryzykiem związanym z wystąpieniem działań niepożądanych.

Karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią. Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV w żadnym wypadku nie karmiły piersią, żeby uniknąć zakażenia dziecka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Lek Zerit może powodować zawroty głowy oraz senność. Jeśli pacjent zaobserwuje u siebie takie objawy, nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać żadnych narzędzi oraz maszyn.

Lek Zerit zawiera sacharozę i substancje konserwujące

1ml roztworu, otrzymanego po rozpuszczeniu proszku w wodzie, zawiera 50 mg sacharozy.

Powinni to wziąć pod uwagę osoby chorzy na cukrzycę. Pacjenci z nietolerancją niektórych cukrów, powinni skontaktować się z lekarzem zanim zastosują ten lek. Może być szkodliwy dla zębów.

Produkt zawiera substancję konserwującą metylu hydroksybenzoesan (E218) i substancję konserwującą propylu hydroksybenzoesan (E216) które mogą spowodować reakcje alergiczne (także opóźnione).

3. Jak stosować lek Zerit

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Lekarz ustala dawkę dobową leku na podstawie masy ciała pacjenta i jego indywidualnych cech.

Należy ściśle przestrzegać tych zaleceń, aby opóźnić rozwój oporności na lek. Nie należy samemu zmieniać dawki. Lek należy przyjmować tak długo, jak zaleci lekarz.

Dla dorosłych, których masa ciała wynosi 30 kg lub jest większa, początkowa dawka wynosi zwykle 30 lub 40 mg dwa razy na dobę (z zachowaniem około 12-godzinnej przerwy między dawkami).

W celu uzyskania optymalnego wchłaniania leku, kapsułkę należy połknąć, popijając szklanką wody, najlepiej na czczo co najmniej na godzinę przed posiłkiem. Jeśli nie jest to możliwe, lek Zerit może być także przyjęty z lekkim posiłkiem.

Roztwór gotowy do użycia należy przygotować przez zmieszanie proszku z 202 ml wody lub powolne dodawanie wody do krawędzi etykiety na butelce, jak wskazuje strzałka. Następnie dokładnie zakręcić

butelkę i wstrząsnąć do całkowitego rozpuszczenia proszku. Roztwór podawać za pomocą załączonej miarki. Dla dzieci, którym trzeba podać dawkę mniejszą niż 10 ml, w celu dokładnego odmierzenia dawki doustnej należy użyć strzykawki jako miarki. Roztwór może pozostać lekko mętny po wymieszaniu proszku z wodą - jest to zjawisko normalne. Jeżeli potrzebna jest pomoc w przygotowaniu roztworu, należy poprosić o nią farmaceutę.

Stosowanie u dzieci

U dzieci o masie ciała 30 kg lub więcej, początkowa dawka wynosi zwykle 30 lub 40 mg dwa razy na dobę (z zachowaniem około 12-godzinnej przerwy między dawkami).

Dzieciom od urodzenia do 13 dnia życia należy podawać 0,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Dzieciom w wieku co najmniej 14 dni, których masa ciała jest mniejsza niż 30 kg, należy podawać 1 mg/kg mc. dwa razy na dobę.

Zastosowanie większej niż zalecana dawka leku Zerit

Nie istnieje bezpośrednie zagrożenie, jeśli pacjent przyjmie za dużą liczbę kapsułek lub gdy linia osoba przypadkowo zażyje lek. W takiej sytuacji należy jednak zgłosić się po poradę do lekarza lub najbliższego szpitala.

Pominięcie zastosowania leku Zerit

Jeśli dawka leku zostanie przypadkowo pominięta, należy po prostu przyjąć następną dawkę leku w wyznaczonym czasie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Zerit

Decyzja o przerwaniu stosowania leku Zerit powinna być skonsultowana z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W trakcie leczenia zakażenia wirusem HIV nie zawsze jest możliwe odróżnienie działań niepożądanych wywołanych przez lek Zerit od tych, które zostały wywołane przez inne, stosowane w tym samym czasie leki lub powikłania związane z zakażeniem. Dlatego należy informować lekarza o każdej zmianie dotyczącej stanu zdrowia.

W trakcie leczenia zakażenia HIV może dochodzić do zwiększenia masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz ze stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków na zakażenie HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Leczenie stawudyną (Zerit) często powoduje utratę tkanki tłuszczowej nóg, ramion i twarzy (lipoatrofia). Wykazano, że ta utrata tkanki tłuszczowej może nie być w pełni odwracalna po odstawieniu stawudyny. Lekarz powinien sprawdzić, czy nie występują objawy lipoatrofii. Należy informować lekarza, jeśli zauważy się ubytek tkanki tłuszczowej na nogach, ramionach lub twarzy. Jeśli wystąpią takie objawy, należy przerwać stosowanie leku Zerit i zmienić leczenie zakażenia HIV.

Pacjenci leczeni lekiem Zerit zgłaszali następujące działania niepożądane:

Częste (mogą dotyczyć do 1 na 10 osób)

- bezobjawowa hiperlaktatemia (zwiększenie ilości kwasu mlekowego we krwi)
- lipoatrofia
- depresja
- obwodowe objawy neurologiczne, w tym neuropatia obwodową, parestezje i zapalenie nerwów obwodowych (drętwienie, osłabienie, mrowienie lub ból rąk i nóg)

- zawroty głowy, koszmary senne, bóle głowy
- bezsenność, senność, zaburzenia myślenia
- biegunka, bóle brzucha,
- nudności, niestrawność
- wysypka, świąd (swędzenie)
- zmęczenie (skrajne zmęczenie)

Niezbyt częste (mogą dotyczyć do 1 na 100 osób)

- kwasica mleczanowa (zwiększenie ilości kwasu mlekowego we krwi), w pewnych przypadkach obejmująca niedowładę (słabość ramion, nóg lub rąk)
- ginekomastia (powiększenie piersi u mężczyzn)
- anoreksja (utrata apetytu), lęk, labilność emocjonalna
- zapalenie trzustki, wymioty
- zapalenie wątroby, żółtaczką (zażółcenie skóry lub oczu)
- pokrzywka, bóle stawów
- bóle mięśni (mialgia), nietypowe zmęczenie lub osłabienie (astenia)

Rzadkie (mogą dotyczyć do 1 na 1 000 osób)

- niedokrwistość
- hiperglikemia (duże stężenie cukru we krwi)
- stłuszczenie wątroby (odkładanie tłuszczu w wątrobie)

Bardzo rzadkie (mogą dotyczyć do 1 na 10 000 osób)

- małopłytkowość, neutropenia (choroby krwi)
- cukrzyca
- osłabienie ruchowe (najczęściej opisywane podczas równoczesnej objawowej hiperlaktatemii czy zespołu kwasicy metabolicznej)
- niewydolność wątroby

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotece, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zerit

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, etykiecie i (lub) blistrze po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać proszku w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Gotowy do użycia roztwór jest trwały przez 30 dni w lodówce (2°C-8°C).

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zerit

- Substancją czynną leku jest stawudyna (200 mg).
- Inne składniki leku zawarte w proszku to substancja zapachowa wiśniowa, metylu hydroksybenzoesan (E218), propylu hydroksybenzoesan (E216), dwutlenek krzemu, simetikon, karmeloza sodowa, kwas sorbowy, emulgatory stearynowe i sacharoza.

Jak wygląda lek Zerit i co zawiera opakowanie

Proszek zawiera 200 mg stawudyny. Sporządzony roztwór zawiera 1 mg stawudyny w 1 ml. Przed rozpuszczeniem Zerit występuje w postaci sypkiego proszku o barwie od białej do blad różowej.

Po rozpuszczeniu w 202 ml wody, powstanie 210 ml bezbarwnego do lekko różowego, nieprzejrzystego roztworu.

Zerit 200 mg proszek do sporządzania roztworu jest dostępny w butelce 200 ml.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Irlandia

Wytwórca

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Contrada Fontana del Ceraso

03012 Anagni (FR)

Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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: + 420 221 015 111

Danmark

Bristol-Myers Squibb

Tlf: + 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: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/YYYY}.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.