

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zerit 15 mg cápsulas
Zerit 20 mg cápsulas
Zerit 30 mg cápsulas
Zerit 40 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Zerit 15 mg cápsulas
Cada cápsula contém 15 mg de estavudina.

Excipientes com efeito conhecido
Cada cápsula contém 80,84 mg de lactose anidra por cápsula.
Cada cápsula contém 40,42 mg de lactose mono-hidratada por cápsula.

Zerit 20 mg cápsulas
Cada cápsula contém 20 mg de estavudina.

Excipientes com efeito conhecido
Cada cápsula contém 121,30 mg de lactose anidra por cápsula.
Cada cápsula contém 60,66 mg de lactose mono-hidratada por cápsula.

Zerit 30 mg cápsulas
Cada cápsula contém 30 mg de estavudina.

Excipientes com efeito conhecido
Cada cápsula contém 121,09 mg de lactose anidra por cápsula.
Cada cápsula contém 60,54 mg de lactose mono-hidratada por cápsula.

Zerit 40 mg cápsulas
Cada cápsula contém 40 mg de estavudina.

Excipientes com efeito conhecido
Cada cápsula contém 159,06 mg de lactose anidra por cápsula.
Cada cápsula contém 79,53 mg de lactose mono-hidratada por cápsula.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula.

Zerit 15 mg cápsulas
A cápsula é vermelha e amarela, opaca e com gravação “BMS” sobre o código BMS “1964” num lado e “15” no outro.

Zerit 20 mg cápsulas
A cápsula é castanha, opaca e com gravação “BMS” sobre o código BMS “1965” num lado e “20” no outro.

Zerit 30 mg cápsulas
A cápsula é cor de laranja escuro e claro, opaca e com gravação “BMS” sobre o código BMS “1966” num lado e “30” no outro.

Zerit 40 mg cápsulas

A cápsula é cor de laranja escuro, opaca e com gravação “BMS” sobre o código BMS “1967” num lado e “40” no outro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zerit está indicado na terapêutica antirretroviral combinada de doentes adultos infetados pelo VIH e de doentes pediátricos (idade superior a 3 meses) apenas quando não for possível a utilização de outros antirretrovirais. A duração da terapêutica com Zerit deve ser limitada ao menor período de tempo possível (ver secção 4.2).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento da infecção pelo VIH (ver também secção 4.4).

Para os doentes que estejam a iniciar a terapêutica com Zerit, a duração deve ser limitada ao menor período de tempo possível, seguindo-se a mudança para uma terapêutica alternativa apropriada sempre que possível. Os doentes que continuem o tratamento com Zerit devem ser avaliados frequentemente e mudados para uma terapêutica alternativa apropriada sempre que possível (ver secção 4.4).

Posologia

Adultos: a dose oral recomendada é

Peso do doente	Dose de Zerit
< 60 kg	30 mg duas vezes por dia (cada 12 horas)
≥ 60 kg	40 mg duas vezes por dia (cada 12 horas)

População pediátrica:

Adolescentes, crianças e lactentes de idade superior a 3 meses: a dose oral recomendada é

Peso do doente	Dose de Zerit
< 30 kg	1 mg/kg duas vezes por dia (cada 12 horas)
≥ 30 kg	posologia para adulto

A formulação de Zerit em pó deve ser utilizada para lactentes de idade inferior a 3 meses. Os doentes adultos que tenham dificuldade em deglutir as cápsulas devem questionar o médico sobre a possibilidade de mudar para a formulação em pó deste medicamento.

Ver também o nome das Características do Medicamento da formulação em pó.

Efeitos posológicos

Neuropatia periférica: se se desenvolverem sintomas de neuropatia periférica (geralmente caracterizada por entorpecimento persistente, formigueiro ou dor nos pés e/ou nas mãos) (ver secção 4.4), os doentes devem ser mudados para um regime terapêutico alternativo, se adequado. Nos casos raros em que tal não é adequado, pode ser considerada a redução da dose de estavudina, com monitorização apertada dos sintomas de neuropatia periférica e enquanto se mantiver supressão virológica satisfatória.

Os possíveis benefícios de uma redução da dose devem ser considerados para cada caso, contra os riscos - que podem resultar desta medida (concentrações intracelulares inferiores).

Populações especiais

Idosos: Zerit não foi investigado especificamente em doentes com mais de 65 anos.

Compromisso hepático: não é necessário um acerto posológico inicial.

Compromisso renal: as doses recomendadas são

Peso do doente	Posologia do Zerit (em função da depuração da creatinina)	
	26-50 ml/min	≤ 25 ml/min (incluindo em hemodiálise*)
< 60 kg	15 mg duas vezes por dia	15 mg cada 24 horas
≥ 60 kg	20 mg duas vezes por dia	20 mg cada 24 horas

* Os doentes em hemodiálise devem tomar o Zerit após a sessão de hemodiálise e às mesmas horas nos dias em que não são sujeitos a diálise.

Uma vez que a excreção urinária também é uma via principal de eliminação de estavudina nos doentes pediátricos, a depuração da estavudina pode estar alterada nos doentes pediátricos com compromisso renal. Apesar de não haver dados suficientes para recomendar um ajuste posológico específico de Zerit nesta população de doentes, deve ser considerada uma redução da dose e/ou um aumento no intervalo entre as doses. Não há recomendações posológicas para doentes pediátricos de idade inferior a 3 meses com compromisso renal.

Modo de administração

Para permitir uma absorção ótima, Zerit deve ser administrado com o estômago vazio (i.e. pelo menos 1 hora antes das refeições) mas, se não for possível, pode ser tomado com uma refeição ligeira. Zerit também pode ser administrado abrindo a cápsula com cuidado e misturando o conteúdo com os alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Coadministração com didanosina devido ao potencial para acontecimentos graves e/ou fatais, nomeadamente acidose láctica, alterações da função hepática, pancreatite e neuropatia periférica (ver secção 4.4 e 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Embora uma supressão vírica eficaz com terapêutica antirretroviral tenha provado reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, não pode ser excluída a existência de um risco residual. Para prevenir a transmissão devem ser tomadas precauções de acordo com as orientações nacionais.

A terapêutica com estavudina é associada a diversos efeitos secundários graves, tais como acidose láctica, lipoatrofia e polineuropatia, para os quais um potencial mecanismo subjacente é a toxicidade mitocondrial. Atendendo a estes potenciais riscos, deverá ser feita para cada doente uma avaliação do benefício-risco, e cuidadosamente considerada uma alternativa antirretroviral (ver abaixo *Lipoatrofia e Neuropatia periférica* e a secção 4.8).

Acidose láctica: foi relatada acidose láctica, normalmente associada a hepatomegalia e esteatose hepática, com a utilização de estavudina. Os sintomas iniciais (hiperlactatemia sintomática) incluem sintomas digestivos benignos (náuseas, vômitos e dor abdominal), mal estar inespecífico, perda de apetite, perda de peso, sintomas respiratórios (respiração acelerada e/ou profunda) ou sintomas neurológicos (incluindo fraqueza motora). A acidose láctica tem mortalidade elevada e pode estar associada a pancreatite, compromisso hepático, falência renal ou paralisia motora.

A acidose láctica geralmente ocorreu após alguns, ou vários, meses de tratamento.

O tratamento com estavudina deve ser interrompido se houver hiperlactatemia sintomática e acidose láctica/metabólica, hepatomegalia progressiva ou aumento rápido dos níveis das transaminases. Deve tomar-se precaução na administração de estavudina a qualquer doente (particularmente mulheres obesas) com hepatomegalia, hepatite ou outros fatores de risco conhecidos para doença hepática e esteatose hepática (incluindo alguns medicamentos e álcool). Os doentes coinfectados com hepatite e tratados com interferão alfa e ribavirina podem estar em situação de maior risco.

Os doentes com risco aumentado devem ser cuidadosamente observados. (ver também secção 4.6)

Doença hepática: foram relatados casos de hepatite ou compromisso hepático, por vezes fatais. A segurança e eficácia da estavudina não foi estabelecida em doentes com significativos problemas hepáticos subjacentes. Os doentes com hepatite B ou C crónica, e tratados com terapêutica antirretroviral combinada apresentam um risco aumentado para reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. Em caso de terapêutica antivírica concomitante para hepatite B ou C, deverá consultar-se informação relativa a estes medicamentos.

Os doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crónica ativa, apresentam um aumento da frequência de anomalias da função hepática durante a terapêutica antirretroviral combinada, e deverão ser monitorizados de acordo com a prática habitual. Se houver evidência de agravamento da doença hepática nestes doentes, deverá considerar-se a interrupção ou a descontinuação do tratamento.

Em caso de aumento rápido dos valores das transaminases (ALT/AST, > 5 vezes o limite normal superior), deve ser considerada a interrupção do Zerit e de qualquer medicamento potencialmente hepatotóxico.

Lipoatrofia

Com base na toxicidade mitocondrial, o tratamento com estavudina foi associado à perda de gordura subcutânea, que é mais evidente na face, membros e nádegas.

Em ensaios controlados, aleatorizados, em doentes sem tratamento prévio, desenvolveu-se lipoatrofia clínica numa maior proporção de doentes tratados com estavudina em comparação com outros nucleósidos (tenofovir ou abacavir). A densitometria óssea bifotónica radiológica (*dual energy x-ray absorptiometry, DXA*) demonstrou, generalizada perda de gordura dos membros nos doentes tratados com estavudina em comparação com ganho de gordura dos membros ou nenhuma alteração nos doentes tratados com outros ITRN (abacavir, tenofovir ou zidovudina). A incidência e a gravidade de lipoatrofia nos tratamentos contendo estavudina são cumulativas ao longo do tempo. Nos ensaios clínicos, a mudança de estavudina para outros nucleósidos (tenofovir ou abacavir) resultou em aumentos da gordura dos membros com ligeira melhoria, ou sem melhoria, na lipoatrofia clínica. Acedendo ao potencial risco da utilização de Zerit, incluindo lipoatrofia ou lipodistrofia, deverá ser feita para cada doente uma avaliação do benefício-risco, e cuidadosamente considerada uma alternativa antirretroviral. Os doentes a receber Zerit devem ser frequentemente examinados e questionados quanto a sinais de lipoatrofia. Quando tal desenvolvimento for descoberto, deve ser considerada a descontinuação de Zerit.

Peso e parâmetros metabólicos

Durante a terapêutica antirretroviral pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lípidos e glucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas

para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

Neuropatia periférica: cerca de 20 % dos doentes tratados com Zerit irão desenvolver neuropatia periférica, frequentemente iniciando-se após alguns meses de tratamento. Os doentes com antecedentes de neuropatia periférica, ou com outros fatores de risco (por exemplo álcool, medicamentos como a isoniazida) estão particularmente em risco. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sintomas (entorpecimento persistente, parestesias ou dor nos pés e/ou mãos) e, se os sintomas estiverem presentes os doentes devem ser mudados para um regime de tratamento alternativo (ver secção 4.2 e *Associações não recomendadas* abaixo).

Pancreatite: a incidência foi de cerca de 5% com o Zerit nos doentes com antecedentes de pancreatite, sendo de cerca de 2% nos doentes sem tais antecedentes. Os doentes com um risco elevado de pancreatite ou os que estão medicados com produtos que se conhece estarem associados à pancreatite devem ser sujeitos a uma vigilância rigorosa destes sintomas.

Síndrome de Reativação Imunológica: em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reativação imunitária; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

Osteonecrose: foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a terapêutica antirretroviral combinada (TARC), apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

Intolerância à lactose: a cápsula contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp, ou malabsorção glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

Associações não recomendadas: em doentes infetados pelo VIH a receber estavudina em associação com hidroxiureia e didanosina foram notificadas pancreatite (fatal e não fatal) e neuropatia periférica (grave em alguns casos) (ver secção 4.3). Durante a vigilância pós-comercialização foram notificadas hepatotoxicidade e falência hepática com desfecho fatal em doentes infetados pelo VIH tratados com fármacos antirretrovirais e hidroxiureia; os acontecimentos hepáticos fatais foram relatados mais frequentemente em doentes tratados com estavudina, hidroxiureia e didanosina. Consequentemente, a hidroxiureia não deve ser utilizada no tratamento da infeção pelo VIH.

Idosos: Zerit não foi investigado especificamente em doentes com mais de 65 anos.

População pediátrica

Lactentes de idade inferior a 3 meses: estão disponíveis dados de segurança de ensaios clínicos até 6 semanas de tratamento em 179 recém-nascidos e lactentes de idade < 3 meses (ver secção 4.8). Deverá ser dada atenção especial ao tratamento antirretroviral prévio e ao perfil de resistência da estirpe de VIH da mãe.

Disfunção mitocondrial após exposição in utero: os análogos nucleós(t)idos podem ter impacto, de grau variável, na função mitocondrial que é mais evidente com a administração de estavudina, didanosina e zidovudina. Existem notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos, expostos *in utero* e/ou após o nascimento a análogos dos nucleósidos (ver também secção 4.8); estes têm predominantemente um tratamento em causa com regimes contendo zidovudina. As principais reações adversas notificadas são afeções hematológicas (anemia, neutropenia) e transtornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estes acontecimentos têm sido frequentemente transitórios. Têm sido notificadas raramente afeções neurológicas de início tardio (hipertonia, convulsões, comportamento anormal). Desconhece-se, até ao momento, se tais afeções neurológicas são transitórias ou permanentes. Estes resultados devem ser considerados para qualquer criança exposta *in utero* a análogos nucleós(t)idos, que se apresentem com quadro clínico grave de etiologia desconhecida, particularmente resultados neurológicos. Estes resultados não alteram as recomendações atuais quanto à utilização de terapêutica antirretroviral em mulheres grávidas para prevenir a transmissão vertical do VIH.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A associação de estavudina com didanosina é contraindicada tendo em conta que ambos os fármacos demonstram um risco elevado de toxicidade mitocondrial (ver secções 4.3 e 4.4).

Como a estavudina é eliminada por secreção ativa nos túbulos renais, são possíveis interações com outros medicamentos com secreção ativa, como por exemplo o trimetoprim. No entanto, não foi observada qualquer interação farmacocinética clinicamente relevante com a lamivudina.

A zidovudina e a estavudina são fosforiladas pela enzima celular (timidina cinase), que fosforila preferencialmente a zidovudina, diminuindo consequentemente a fosforilação da estavudina na sua forma trifosfatada ativa. Como tal, a zidovudina não é recomendada para usar em associação com a estavudina.

Estudos *in vitro* indicam que a ativação da estavudina é inibida pela doxorubicina e ribavirina, mas não por outros medicamentos usados no tratamento da infeção pelo VIH que são igualmente fosforilados (e.g. didanosina, zalcitabina, ganciclovir e foscarnet), pelo que a coadministração de estavudina quer com doxorubicina ou com ribavirina deverá ser efetuada com precaução. Não foi investigada a influência da estavudina na cinética de fosforilação dos análogos dos nucleosidos, com exceção da zidovudina.

Não foram observadas interações clinicamente significativas da estavudina ou da estavudina e didanosina com o nelfinavir.

A estavudina não inibe as isoformas principais do citocromo P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4; consequentemente, não é provável que ocorram interações farmacológicas clinicamente relevantes com medicamentos metabolizados por estas vias.

Uma vez que a estavudina não se liga às proteínas, não se espera que afete a farmacocinética de medicamentos que se ligam às proteínas.

Não existem estudos formais de interação com outros medicamentos.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Zerit não deverá ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

A experiência clínica na mulher grávida é limitada, mas foram notificadas anomalias congénitas e abortos.

No estudo AI455-094, realizado na África do Sul, foram incluídos 362 pares mãe-lactente num estudo de prevenção de transmissão mãe-criança. No estudo foram incluídas mulheres grávidas não tratadas previamente com 34-36 semanas de gestação, e foi administrado tratamento antirretroviral até ao parto. A profilaxia antirretroviral, a mesma medicação administrada à mãe, foi administrada a lactentes recém-nascidos até 36 horas após o parto e continuada durante 6 semanas. Nos ramos contendo estavudina, os recém-nascidos foram tratados durante 6 semanas com 1 mg/kg de estavudina duas vezes ao dia. O período de observação foi até às 24 semanas de idade.

Os pares mãe-lactente foram randomizados para receber estavudina (N = 91), didanosina (N = 94), estavudina + didanosina (N = 88) ou zidovudina (N = 89).

Os intervalos de confiança a 95% para as taxas de transmissão mãe-criança foram 5,4-19,3% (estavudina), 5,2-18,7% (didanosina); 1,3-11,2% (estavudina + didanosina); e 1,9-12,6% para a zidovudina.

Os dados de segurança preliminares deste estudo (ver também secção 4.8) mostraram uma mortalidade dos lactentes aumentada no grupo do tratamento estavudina + didanosina (10%) em comparação com os grupos de estavudina (2%), didanosina (3%) ou zidovudina (6%), com uma maior incidência de morte fetal no grupo estavudina + didanosina. Neste estudo não foram recolhidos dados sobre o ácido láctico no soro.

No entanto foi notificada acidose láctica, por vezes fatal, em grávidas que receberam a combinação de didanosina e estavudina, associada ou não a outro tratamento antirretroviral (ver secções 4.3 e 4.4). Toxicidade embrionária ou fetal foi observada apenas em animais sujeitos a exposições com doses elevadas. Os estudos pré-clínicos mostraram transferência placentária de estavudina (ver secção 5.3). Até estarem disponíveis dados adicionais, Zerit só deve ser utilizado durante a gravidez após devida ponderação; não há informação suficiente para recomendar Zerit na prevenção da transmissão do VIH da mãe para a criança.

Amamentação

Recomenda-se que as mulheres infectadas pelo VIH não amamentem em quaisquer circunstâncias para evitar a transmissão do VIH.

Os dados disponíveis sobre a excreção da estavudina no leite humano não são suficientes para determinar o risco para o lactente. Os estudos nos ratos lactentes mostraram que a estavudina é excretada pelo leite. Assim, as mães devem ser informadas para interromperem a amamentação antes de receberem o Zerit.

Fertilidade

Não foi observada evidência de compromisso na fertilidade em ratos com níveis elevados de exposição (até 2,6 vezes as observadas com a dose clínica recomendada).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. A estavudina pode causar tonturas e/ou sonolência. Os doentes devem ser informados de que se tiverem estes sintomas devem evitar realizar tarefas potencialmente perigosas como a condução e utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A terapêutica com estavudina é associada a diversas reações adversas graves, tais como acidose láctica, lipoatrofia e polineuropatia, para os quais um potencial mecanismo subjacente é a toxicidade

mitocondrial. Atendendo a estes potenciais riscos, deverá ser feita para cada doente uma avaliação do benefício-risco, e cuidadosamente considerada uma alternativa antirretroviral (ver secção 4.4 e abaixo).

Foram notificados casos de acidose láctica, por vezes fatais, normalmente associados com hepatomegalia grave e esteatose hepática em < 1% dos doentes a tomar estavudina em associação com outros antirretrovirais (ver secção 4.4).

Foi notificada raramente fraqueza motora em doentes a receber terapêutica antirretroviral combinada incluindo Zerit. A maioria destes casos ocorreu num quadro de hiperlactatemia sintomática ou síndrome de acidose láctica (ver secção 4.4). A evolução da fraqueza motora pode assemelhar-se à apresentação clínica do síndrome de Guillain-Barré (incluindo insuficiência respiratória). Os sintomas podem continuar ou agravar-se após descontinuação da terapêutica.

Foi notificada hepatite ou falência hepática, fatal em alguns casos, com a utilização de estavudina (ver secção 4.4).

Foi frequentemente notificada lipoatrofia em doentes a receber estavudina em associação com outros antirretrovirais (ver secção 4.4).

Foi observada neuropatia periférica em estudos de associação de Zerit com lamivudina e efavirenz; a frequência dos sintomas neurológicos periféricos foi de 19 % (6% para os moderados a graves) com uma taxa de interrupção devido a neuropatia de 2%. Em geral ocorreu a resolução dos sintomas nos doentes com a redução da dose ou interrupção da estavudina.

Foi notificada pancreatite em 2 a 3% dos doentes envolvidos nos estudos clínicos em monoterapia, por vezes fatal (ver secção 4.4). A pancreatite foi notificada em < 1% dos doentes nos estudos de terapêutica combinada com Zerit.

Lista tabular de reações adversas

Estão listadas abaixo as reações adversas com gravidade de grau moderado ou superior e, pelo menos, possivelmente relacionadas com o regime de tratamento (com base na avaliação do investigador) notificadas de 467 doentes tratados com Zerit em associação com lamivudina e efavirenz em dois ensaios clínicos aleatorizados e num estudo de seguimento a longo prazo (seguimento: mediana de 56 semanas variando até 119 semanas). Estão também listadas as reações adversas observadas na pós-comercialização em associação com tratamento antirretroviral contendo estavudina. A frequência das reações adversas listadas abaixo é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, < 1/10); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, < 1/100); raras ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000); muito raras (< 1/10.000). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Doenças do sangue e do sistema linfático:	raras: anemia* muito raras: neutropenia*, trombocitopenia*
Doenças endócrinas:	pouco frequentes: ginecomastia
Doenças do metabolismo e da nutrição:	frequentes: lipoatrofia**, hiperlactatemia assintomática pouco frequentes: acidose láctica (em alguns casos envolvendo fraqueza motora), anorexia raras: hiperglicemia* muito raras: diabetes mellitus*
Perturbações do foro psiquiátrico:	frequentes: depressão pouco frequentes: ansiedade, labilidade emocional
Doenças do sistema nervoso:	frequentes: sintomas neurológicos periféricos incluindo neuropatia periférica, parestesia e neurite periférica; tonturas; sonhos estranhos; cefaleias, insónias; pensamentos estranhos; sonolência muito raras: fraqueza motora* (notificada com mais frequência, em caso de hiperlactatemia sintomática ou síndrome de acidose láctica)
Doenças gastrointestinais:	frequentes: diarreia, dor abdominal, náuseas, dispepsia pouco frequentes: pancreatite, vômitos
Afeções hepatobiliares:	pouco frequentes: hepatite ou icterícia raras: esteatose hepática* muito raras: insuficiência hepática*
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:	frequentes: erupção cutânea, prurido pouco frequentes: urticária
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:	pouco frequentes: artralgia, mialgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração:	frequentes: fadiga pouco frequentes: astenia

* Reações adversas observadas na pós-comercialização em associação com tratamento antirretroviral contendo estavudina.

** Ver mais detalhes na secção Descrição de reações adversas selecionadas.

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de reativação imunológica: em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave, data de início da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. (ver secção 4.4).

Lipoatrofia: o tratamento com estavudina mostrou causar perda de gordura subcutânea, que é mais evidente na face, membros e nádegas. A incidência e gravidade da lipoatrofia estão relacionadas com a exposição cumulativa, e não é reversível quando o tratamento com estavudina é interrompido. Os doentes em tratamento com Zerit devem ser examinados frequentemente e questionados quanto a sinais de lipoatrofia. Quando é observado esse desenvolvimento, o tratamento com Zerit não deve ser continuado (ver secção 4.4).

Parâmetros metabólicos

O peso e os níveis de lípidos e glicose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretroviral (ver secção 4.4).

Osteonecrose: foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença por VIH avançada ou exposição prolongada a terapêutica antirretroviral combinada (TARC). A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

Alterações dos testes laboratoriais: as alterações nos resultados das análises clínicas nestes dois ensaios e num estudo de *follow-up* a decorrer incluíram elevações das ALT e AST (> 5 vezes o limite normal superior) em 3% dos doentes, da lipase ($\geq 2,1$ vezes o limite normal superior) em 3% dos doentes no grupo de Zerit. Foi notificada neutropenia (< 750 células/mm³) em 5% dos doentes, trombocitopenia (plaquetas < 50000 /mm³) em 2% dos doentes e hemoglobina baixa (< 8 g/dl) em $< 1\%$ dos doentes a receber Zerit.

A macrocitose não foi avaliada nestes ensaios, mas descobriu-se estar associada com Zerit num ensaio anterior (VGM > 112 fl ocorreu em 30% dos doentes tratados com Zerit).

População pediátrica

Adolescentes, crianças e lactentes: em doentes pediátricos com idade desde o nascimento até à adolescência que receberam estavudina em estudos clínicos, foi notificada ocorrência de reações adversas e de alterações graves nos resultados das análises clínicas, geralmente semelhantes quanto ao tipo e frequência aos que são observados nos adultos. No entanto, a neuropatia periférica de significado clínico é menos frequente. Estes estudos incluem o ACTG 240, no qual 105 doentes pediátricos com idade desde os 3 meses até aos 6 anos receberam 2 mg/kg/dia de Zerit durante uma mediana de 6,4 meses; um ensaio clínico controlado no qual 85 recém-nascidos receberam 2 mg/kg/dia de Zerit em monoterapia ou em associação com didanosina desde o nascimento até às 6 semanas de idade; e um ensaio clínico no qual 8 recém-nascidos receberam 2 mg/kg/dia de Zerit em associação com didanosina e nelfinavir desde o nascimento até às 4 semanas de idade.

No estudo AI455-094 (ver também secção 4.6) o período de monitorização de segurança foi restrito a apenas seis meses, que pode ser insuficiente para detetar a longo prazo acontecimentos adversos neurológicos e toxicidade mitocondrial. As alterações nos resultados das análises clínicas de grau relevante 3-4 nos 91 lactentes tratados com estavudina foram neutrófilos baixos em 7%, hemoglobina baixa em 1%, aumento da ALT em 1% e não houve alterações na lipase. Não foram recolhidos dados do ácido láctico no soro. Não foram observadas diferenças de realçar na frequência de reações adversas farmacológicas entre os grupos de tratamento. Houve, contudo, um aumento na mortalidade de lactentes no grupo de tratamento de estavudina + didanosina (10%) em comparação com os grupos de estavudina (2%), didanosina (3%) ou zidovudina (6%), com uma maior incidência de morte fetal no grupo de estavudina + didanosina.

Alteração mitocondrial: a revisão da base de dados de segurança da pós-comercialização mostra que foram notificadas reações adversas indicativas de alteração mitocondrial na população de recém-nascidos e lactentes expostos a um ou mais análogos de nucleosido (ver também secção 4.4). O estado, dos recém-nascidos e lactentes com idade ≤ 3 meses, quanto ao VIH foi negativo, para lactentes de idade superior teve tendência a ser positivo. O perfil de eventos adversos para os recém-nascidos e lactentes com idade ≤ 3 meses mostrou aumentos nos níveis de ácido láctico, neutropenia, anemia, trombocitopenia, aumentos das transaminases hepáticas e aumentos dos lípidos, incluindo hipertrigliceridemia. O número de relatos em lactentes de idade superior foi muito pequeno para identificar um padrão.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos

profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V*](#)

4.9 Sobredosagem

A experiência em adultos tratados com doses até 12 vezes a dose diária recomendada não revelou toxicidade aguda. As complicações de uma sobredosagem crónica podem incluir neuropatia periférica e disfunção hepática. A depuração média da estavudina por hemodiálise é de 120 ml/min. Em situação de sobredosagem desconhece-se a sua contribuição na eliminação total. Desconhece-se se a estavudina é removida por diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antivirais para uso sistémico, inibidores da transcriptase reversa nucleosido e nucleotido, Código ATC: J05AF04

Mecanismo de ação

Estavudina, um análogo da timidina, é fosforilado pelas quinases celulares em trifosfato de estavudina, o qual inibe a transcriptase reversa do VIH, competindo com o substrato natural, o trifosfato de timidina. Também inibe a síntese do ADN viral provocando a interrupção da cadeia do ADN devido à falta do grupo 3'-hidroxilo, necessário para a elongação do ADN. A polimerase γ do ADN celular também é sensível à inibição por trifosfato de estavudina, enquanto as polimerases celulares α e β são inibidas por concentrações 4000 vezes e 40 vezes superiores, respetivamente, às necessárias para inibir a transcriptase reversa do VIH.

Resistência

O tratamento com estavudina pode selecionar e/ou manter mutações aos análogos da timidina associadas com a resistência à zidovudina. A diminuição da sensibilidade *in vitro* é ligeira, sendo necessárias duas ou mais mutações aos análogos da timidina (geralmente M41L e T215Y) antes de ser diminuída (> 1,5 vezes) a sensibilidade a estavudina.

Estas mutações aos análogos da timidina são observadas no tratamento virológico, numa frequência semelhante, com a estavudina e a zidovudina. A relevância clínica destes resultados sugere que a estavudina deve ser geralmente evitada na presença de mutações aos análogos da timidina, especialmente M41L e T215Y.

A atividade da estavudina também é afetada pela resistência a múltiplos fármacos, associada a mutações como a Q151M. Adicionalmente, foi notificada K65R em doentes a receber estavudina/didanosina ou estavudina/lamivudina, mas não foi notificada em doentes em monoterapia com estavudina. A V75T é selecionada *in vitro* pela estavudina e diminui, em 2 vezes, a sensibilidade à estavudina. Ocorre em cerca de 1 % dos doentes a receber estavudina.

Eficácia clínica e segurança

Zerit foi avaliado em associação com outros fármacos antirretrovirais, como sejam didanosina, lamivudina, ritonavir, indinavir, saquinavir, efavirenz e nelfinavir.

Em doentes sem terapêutica antirretroviral prévia

O estudo AI455-099 foi um estudo de 48 semanas, aleatorizado, em dupla ocultação com Zerit (40 mg duas vezes por dia), em associação com lamivudina (150 mg duas vezes por dia) e efavirenz (600 mg uma vez por dia), em 391 doentes não tratados anteriormente, com uma mediana da contagem de células CD4 de 272 células/mm³ (intervalo 61 a 1.215 células/mm³) e mediana do ARN VIH-1 plasmático de 4,80 log₁₀ cópias/ml (intervalo 2,6 a 5,9 log₁₀ cópias/ml) de base. Os doentes eram

principalmente do sexo masculino (70%) e não caucasianos (58%) com uma mediana de idade de 33 anos (intervalo 18 a 68 anos).

O estudo AI455-096 foi um estudo de 48 semanas, aleatorizado, em dupla ocultação com Zerit (40 mg duas vezes por dia), em associação com lamivudina (150 mg duas vezes por dia) e efavirenz (600 mg uma vez por dia), em 76 doentes não tratados anteriormente, com uma mediana da contagem de células CD4 de 261 células/mm³ (intervalo 63 a 962 células/mm³) e mediana do ARN VIH-1 plasmático de 4,63 log₁₀ cópias/ml (intervalo 3,0 a 5,9 log₁₀ cópias/ml) de base. Os doentes eram principalmente do sexo masculino (76%) e caucasianos (66%) com uma mediana de idade de 34 anos (intervalo 22 a 67 anos).

Os resultados do AI455-099 e AI455-096 estão apresentados na Tabela 1. Os estudos foram ambos desenhados para comparar duas formulações de Zerit, uma destas formulações foi a formulação comercializada na dose atualmente aprovada na informação do medicamento. Apenas são apresentados os dados da formulação comercializada.

Tabela 1: Resultados de eficácia na semana 48 (Estudos AI455-099 e AI455-096)

Parâmetro	AI455-099	AI455-096
	Zerit + lamivudina + efavirenz n=391	Zerit + lamivudina + efavirenz n=76
ARN VIH < 400 cópias/ml, resposta ao tratamento, %		
Todos os doentes	73	66
ARN VIH < 50 cópias/ml, resposta ao tratamento, %		
Todos os doentes	55	38
Alteração média de ARN VIH de base, log₁₀ cópias/ml		
Todos os doentes	-2,83 (n=324) ^a	-2,64 (n=58)
Alteração média de CD4 de base, células/mm³		
Todos os doentes	182 (n=314)	195 (n=55)

^a Número de doentes avaliáveis.

População pediátrica

A utilização da estavudina em adolescentes, crianças e lactentes é suportada por dados de farmacocinética e de segurança em doentes pediátricos (ver também secções 4.8 e 5.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade absoluta é de 86±18%. Após a administração oral múltipla com doses de 0,5-0,6 mg/kg obtiveram-se valores de C_{max} de 810±175 ng/ml. Os valores da C_{max} e AUC aumentaram proporcionalmente para doses intravenosas de 0,0625-0,75 mg/kg e doses orais de 0,09-0,90 mg/kg.

Em todos os doentes a receber 40 mg, duas vezes por dia, em jejum, a AUC_{0-12h} no estado de equilíbrio foi de 1284 ± 227 ng·h/ml (18%) (média ± SD [% CV]), a C_{max} foi de 536 ± 146 ng/ml (27%), e a C_{min} foi de 9 ± 8 ng/ml (89%). Um estudo em doentes assintomáticos demonstrou que a exposição sistémica é semelhante, enquanto que a C_{max} é menor e a t_{max} é prolongada quando a estavudina é administrada com uma refeição padrão rica em gorduras, em comparação com condições de jejum, desconhecendo-se o seu significado clínico.

Distribuição

O volume aparente de distribuição no estado estacionário é de 46±21 l. Não foi possível detetar estavudina no líquido cefalorraquidiano até, pelo menos, 2 horas após a administração por via oral. Quatro

horas após a administração, a relação LCR/plasma era de $0,39 \pm 0,06$. Não se observou acumulação significativa da estavudina com a administração repetida cada 6, 8 ou 12 horas. A ligação da estavudina às proteínas séricas foi negligenciável para a gama das concentrações de 0,01 a 11,4 µg/ml. A estavudina distribui-se igualmente entre os eritrócitos e o plasma.

Metabolismo

Estavudina inalterada foi o principal componente relacionado com o fármaco na radioatividade plasmática total circulante após uma dose oral de 80 mg de estavudina marcada com ^{14}C em indivíduos saudáveis. A $\text{AUC}(\text{inf})$ para a estavudina foi 61% da $\text{AUC}(\text{inf})$ da radioatividade total circulante. Os metabolitos incluem estavudina oxidada, conjugados glucuronido da estavudina e seus metabolitos oxidados, e um conjugado *N*-acetilcisteína da ribose após clivagem glicosídica, sugerindo que a timina também é um metabolito da estavudina.

Eliminação

Após uma dose oral de 80 mg de estavudina marcada com ^{14}C a indivíduos saudáveis, aproximadamente 95% e 3% da radioatividade total foi recuperada na urina e nas fezes, respetivamente. Aproximadamente 70% da dose de estavudina administrada por via oral foi excretada como fármaco inalterado na urina. A média da depuração renal do composto parente é de aproximadamente 272 ml/min, representando aproximadamente 67% da depuração oral aparente, indicando secreção tubular ativa para além da filtração glomerular.

Em doentes infetados pelo VIH, a depuração total da estavudina é de 594 ± 164 ml/min, e a depuração renal é de 237 ± 98 ml/min. A depuração total da estavudina parece ser superior nos doentes infetados pelo VIH, enquanto a depuração renal é semelhante entre indivíduos saudáveis e doentes infetados pelo VIH. O mecanismo e o significado clínico desta diferença não são conhecidos. Após administração intravenosa, 42% (intervalo: 13% a 87%) da dose é excretada inalterada na urina. Os valores correspondentes após administração oral única e múltipla são de 35% (intervalo: 8% a 72%) e de 40% (intervalo: 12% to 82%), respetivamente. A média da eliminação terminal da estavudina é de 1,3 a 2,3 horas após doses únicas ou múltiplas, e é independente da dose. A estavudina trifosfatada *in vitro*, tem uma semivida intracelular de 3,5 horas em células T CEM (uma linha celular linfoblastóide T) e células mononucleares sanguíneas periféricas, apoiando duas administrações diárias.

A farmacocinética da estavudina foi independente do tempo, dado que a relação entre as AUC no estado estacionário e a AUC₀₋₂₄ após a primeira dose foi de 1, aproximadamente. A variação intra- e interindividual na farmacocinética da estavudina é baixa, aproximadamente 15% e 25%, respetivamente, após a administração oral.

Populações especiais

Compromisso renal: a depuração da estavudina diminui à medida que diminui a depuração da creatinina; recomenda-se que a dose de Zerit seja ajustada no doente com função renal diminuída (ver secção 4.2).

Compromisso hepático: a farmacocinética da estavudina no doente com compromisso hepático foi semelhante à do doente com função hepática normal.

População pediátrica

Adolescentes, crianças e lactentes: A exposição total à estavudina foi comparável entre adolescentes, crianças e lactentes com idade ≥ 14 dias que receberam doses de 2 mg/kg/dia e em adultos que receberam doses de 1 mg/kg/dia. A depuração oral aparente foi de aproximadamente 14 ml/min/kg para lactentes com idade de 5 semanas a 15 anos, 12 ml/min/kg para lactentes com idade de 14 a 28 dias, e de 5 ml/min/kg para lactentes no dia do nascimento. Duas a três horas após a administração, a relação entre as concentrações da estavudina no líquido cefalorraquidiano e no plasma variaram de 16% a 125% (média de $59\% \pm 35\%$).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados em animais mostraram toxicidade embrionária e fetal para níveis elevados de exposição. Um estudo *ex vivo* utilizando um modelo de placenta humana demonstrou que a estavudina atinge a circulação fetal por difusão simples. Um estudo efetuado no rato também mostrou transferência placentária de estavudina, com uma concentração no tecido fetal de aproximadamente 50% da concentração plasmática materna.

A estavudina foi genotóxica nos testes *in vitro* de linfócitos humanos possuindo atividade de trifosforilação (no qual não foi estabelecido nenhum nível de não efeito), em fibroblastos do ratinho e num teste *in vivo* para aberrações cromossômicas. Foram observados efeitos semelhantes com outros análogos de nucleosido.

A estavudina foi carcinogénica no ratinho (tumores hepáticos) e no rato (tumores hepáticos; colangiocelular, hepatocelular, misto hepatocelular, e/ou vascular; carcinomas da bexiga) para um nível de exposição muito elevado. Não se observou carcinogenicidade no ratinho com doses de 400 mg/kg/dia e no rato com doses de 600 mg/kg/dia, o que corresponde a exposições de 39 e 168 vezes, respetivamente, da exposição esperada no homem, o que em termos clínicos sugere um potencial carcinogénico insignificante da estavudina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Lactose
Estearato de magnésio
Celulose microcristalina
Glicolato de amido sódico

Corpo da cápsula

Gelatina
Corante óxido de ferro (E172)
Dióxido de silício
Laurilsulfato de sódio
Dióxido de titânio (E171)

Tinta preta contendo

Goma laca
Propilenoglicol
Água purificada
Hidróxido de potássio
Óxido de ferro (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C (blisters de aclar/alu).

Não conservar acima de 30°C (frascos de PEAD).

Conservar na embalagem de origem.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de PEAD com tampa de fecho resistente (60 cápsulas por frasco).

Blisters de aclar/alumínio com 14 cápsulas por placa e 4 placas (56 cápsulas) por caixa.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Irland

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/96/009/001 - 008

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização de introdução no mercado: 8 de maio de 1996

Data da última renovação da autorização de introdução no mercado: 20 de abril de 2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zerit 200 mg pó para solução oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco contém 200 mg de estavudina.

A solução reconstituída contém 1 mg de estavudina por mililitro.

Excipientes com efeito conhecido

Cada frasco contém 31,5 mg de propilhidroxibenzoato (E216)

Cada frasco contém 315 mg de metilhidroxibenzoato (E218)

Cada frasco contém 10,15 g de sacarose

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução oral.

Pó arenoso, de cor praticamente branca a rosa pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zerit está indicado na terapêutica antirretroviral combinada de doentes adultos infetados pelo VIH e de doentes pediátricos (desde o nascimento) apenas quando não for possível a utilização de outros antirretrovirais. A duração da terapêutica com Zerit deve ser limitada ao menor período de tempo possível (ver secção 4.2).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento da infeção pelo VIH (ver também secção 4.4).

Para os doentes que desejam a iniciar a terapêutica com Zerit, a duração deve ser limitada ao menor período de tempo possível, seguindo-se a mudança para uma terapêutica alternativa apropriada sempre que possível. Os doentes que continuem o tratamento com Zerit devem ser avaliados frequentemente e mudados para uma terapêutica alternativa apropriada sempre que possível (ver secção 4.4).

Posologia

Adultos: a dose oral recomendada é

Peso do doente	Dose de Zerit
< 60 kg	30 mg duas vezes por dia (cada 12 horas)
≥ 60 kg	40 mg duas vezes por dia (cada 12 horas)

População pediátrica

Adolescentes, crianças e lactentes: a dose oral recomendada é

Idade e/ou peso do doente	Dose de Zerit
---------------------------	---------------

Desde o nascimento* até aos 13 dias	0,5 mg/kg duas vezes por dia (cada 12 horas)
Pelo menos 14 dias e < 30 kg	1 mg/kg duas vezes por dia (cada 12 horas)
≥ 30 kg	posologia para adulto

* A posologia reduzida nos recém-nascidos com 0 a 13 dias é baseada nos valores médios dos estudos e pode não corresponder às variações individuais na maturação dos rins. Não estão disponíveis recomendações da dose para recém-nascidos com idade gestacional < 37 semanas.

A formulação de Zerit em pó deve ser utilizada para lactentes de idade inferior a 3 meses. Os doentes adultos que tenham dificuldade em deglutir as cápsulas devem questionar o médico sobre a possibilidade de mudar para a formulação em pó deste medicamento.

Ver instruções para preparação na secção 6.6.

Acertos posológicos

Neuropatia periférica: se se desenvolverem sintomas de neuropatia periférica (geralmente caracterizada por entorpecimento persistente, formigueiro ou dor nos pés e/ou nas mãos, (ver secção 4.4), os doentes devem ser mudados para um regime terapêutico alternativo, se adequado. Nos casos raros em que tal não é adequado, pode ser considerada a redução da dose de estavudina, com monitorização apertada dos sintomas de neuropatia periférica e enquanto se mantiver supressão virológica satisfatória. Os possíveis benefícios de uma redução da dose devem ser considerados para cada caso, contra os riscos - que podem resultar desta medida (concentrações intracelulares inferiores).

Populações especiais

Idosos: Zerit não foi investigado especificamente em doentes com mais de 65 anos.

Compromisso hepático: não é necessário um acerto posológico inicial.

Compromisso renal: as doses recomendadas são

Peso do doente	Posologia de Zerit (em função da depuração da creatinina)	
	26-50 ml/min	≤ 25 ml/min (incluindo em hemodiálise*)
< 60 kg	15 mg duas vezes por dia	15 mg cada 24 horas
≥ 60 kg	20 mg duas vezes por dia	20 mg cada 24 horas

* Os doentes em hemodiálise devem tomar o Zerit após a sessão de hemodiálise e às mesmas horas nos dias em que não são sujeitos a diálise.

Uma vez que a excreção urinária também é uma via principal de eliminação da estavudina nos doentes pediátricos, a depuração da estavudina pode estar alterada nos doentes pediátricos com compromisso renal. Apesar de não haver dados suficientes para recomendar um ajuste posológico específico de Zerit nesta população de doentes, deve ser considerada uma redução na dose e/ou um aumento no intervalo entre as doses. Não há recomendações posológicas para doentes pediátricos de idade inferior a 3 meses com compromisso renal.

Modo de administração

Para permitir uma absorção ótima, Zerit deve ser administrado com o estômago vazio (i.e. pelo menos 1 hora antes das refeições) mas, se não for possível, pode ser tomado com uma refeição ligeira.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes listados na secção 6.1.

Coadministração com didanosina devido ao potencial para acontecimentos graves e/ou fatais, nomeadamente acidose láctica, alterações da função hepática, pancreatite e neuropatia periférica (ver secção 4.4 e 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Embora uma supressão vírica eficaz com terapêutica antirretroviral tenha provado reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, não pode ser excluída a existência de um risco residual. Para prevenir a transmissão devem ser tomadas precauções de acordo com as orientações nacionais.

A terapêutica com estavudina é associada a diversos efeitos secundários graves, tais como acidose láctica, lipoatrofia e polineuropatia, para os quais um potencial mecanismo subjacente é a toxicidade mitocondrial. Atendendo a estes potenciais riscos, deverá ser feita para cada doente uma avaliação do benefício-risco, e cuidadosamente considerada uma alternativa antirretroviral (ver abaixo *Lipoatrofia e Neuropatia periférica* e a secção 4.8).

Acidose láctica: foi relatada acidose láctica, normalmente associada a hepatomegalia e esteatose hepática, com a utilização de estavudina. Os sintomas iniciais (hiperlactatemia sintomática) incluem sintomas digestivos benignos (náuseas, vômitos e dor abdominal), mal estar inespecífico, perda de apetite, perda de peso, sintomas respiratórios (respiração acelerada e/ou profunda) ou sintomas neurológicos (incluindo fraqueza motora). A acidose láctica tem mortalidade elevada e pode estar associada a pancreatite, compromisso hepático, falência renal ou paralisia motora. A acidose láctica geralmente ocorreu após alguns, ou vários, meses de tratamento. O tratamento com estavudina deve ser interrompido se houver hiperlactatemia sintomática e acidose láctica/metabólica, hepatomegalia progressiva ou aumento rápido dos níveis das transaminases. Deve tomar-se precaução na administração de estavudina a qualquer doente (particularmente mulheres obesas) com hepatomegalia, hepatite ou outros fatores de risco conhecidos para doença hepática e esteatose hepática (incluindo alguns medicamentos e álcool). Os doentes co-infetados com hepatite C e tratados com interferão alfa e ribavirina podem estar em situação de maior risco. Os doentes com risco aumentado devem ser cuidadosamente observados (ver também secção 4.6).

Doença hepática: foram relatados casos de hepatite ou compromisso hepático, por vezes fatais. A segurança e eficácia da estavudina não foi estabelecida em doentes com significativos problemas hepáticos subjacentes. Os doentes com hepatite B ou C crónica, e tratados com terapêutica antirretroviral combinada apresentam um risco aumentado para reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. Em caso de terapêutica antivírica concomitante para hepatite B ou C, deverá consultar-se informação relativa a estes medicamentos.

Os doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crónica ativa, apresentam um aumento da frequência de anomalias da função hepática durante a terapêutica antirretroviral combinada, e deverão ser monitorizados de acordo com a prática habitual. Se houver evidência de agravamento da doença hepática nestes doentes, deverá considerar-se a interrupção ou a descontinuação do tratamento.

Um caso de aumento rápido dos valores das transaminases (ALT/AST, > 5 vezes o limite normal superior), deve ser considerada a interrupção do Zerit e de qualquer medicamento potencialmente hepatotóxico.

Lipoatrofia: com base na toxicidade mitocondrial, o tratamento com estavudina foi associado à perda de gordura subcutânea, que é mais evidente na face, membros e nádegas.

Em ensaios controlados, aleatorizados, em doentes sem tratamento prévio, desenvolveu-se lipoatrofia clínica numa maior proporção de doentes tratados com estavudina em comparação com outros nucleósidos (tenofovir ou abacavir). A densitometria óssea bifotónica radiológica (*dual energy x-ray absorptiometry*, DEXA) demonstrou, generalizada perda de gordura dos membros nos doentes tratados com estavudina, em comparação com ganho de gordura dos membros ou nenhuma alteração nos

doentes tratados com outros ITRN (abacavir, tenofovir ou zidovudina). A incidência e a gravidade de lipoatrofia nos tratamentos contendo estavudina são cumulativas ao longo do tempo. Nos ensaios clínicos, a mudança de estavudina para outros nucleósidos (tenofovir ou abacavir) resultou em aumentos da gordura dos membros com ligeira melhoria, ou sem melhoria, na lipoatrofia clínica. Atendendo ao potencial risco da utilização de Zerit, incluindo lipoatrofia ou lipodistrofia, deverá ser feita para cada doente uma avaliação do benefício-risco, e cuidadosamente considerada uma alternativa antirretroviral. Os doentes a receber Zerit devem ser frequentemente examinados e questionados quanto a sinais de lipoatrofia. Quando tal desenvolvimento for descoberto, deve ser considerada a descontinuação de Zerit.

Peso e parâmetros metabólicos: durante a terapêutica antirretroviral pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lípidos e glucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser avaliadas de modo clinicamente apropriado.

Neuropatia periférica: cerca de 20 % dos doentes tratados com Zerit irão desenvolver neuropatia periférica, frequentemente iniciando-se após alguns meses de tratamento. Os doentes com antecedentes de neuropatia periférica, ou com outros fatores de risco (por exemplo álcool, medicamentos como a isoniazida) estão particularmente em risco. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sintomas (entorpecimento persistente, parestesia ou dor nos pés e/ou mãos) e, se os sintomas estiverem presentes os doentes devem ser mudados para um regime de tratamento alternativo (ver secção 4.2 e *Associações não recomendadas* abaixo).

Pancreatite: a incidência foi de cerca de 5% com o Zerit nos doentes com antecedentes de pancreatite, sendo de cerca de 2% nos doentes sem tais antecedentes. Os doentes com um risco elevado de pancreatite ou os que estão medicados com produtos que se conhece estarem associados à pancreatite devem ser sujeitos a uma vigilância rigorosa de todos os sintomas.

Síndrome de Reativação Imunológica: em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas sintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após o início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infeções fúngicas bacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reativação imunitária; no entanto, o tempo de início de risco é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

Osteonecrose: foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a terapêutica antirretroviral combinada (TARC), apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

Excipientes: o pó para solução oral reconstituído contém 50 mg de sacarose por mililitro da solução reconstituída. Isto deve ser tido em consideração em doentes com diabetes *mellitus*. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à fructose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem administrar este medicamento. Poderá ser prejudicial para os dentes. Este medicamento contém metilhidroxibenzoato (E218) e propilhidroxibenzoato (E216) que podem causar reações alérgicas (possivelmente tardias).

Associações não recomendadas: em doentes infetados pelo VIH a receber estavudina em associação com hidroxiureia e didanosina foram notificadas pancreatite (fatal e não fatal) e neuropatia periférica (grave em alguns casos) (ver secção 4.3). Durante a vigilância pós-comercialização foram notificadas hepatotoxicidade e falência hepática com desfecho fatal em doentes infetados pelo VIH tratados com fármacos antirretrovirais e hidroxiureia; os acontecimentos hepáticos fatais foram relatados mais frequentemente em doentes tratados com estavudina, hidroxiureia e didanosina. Consequentemente, a hidroxiureia não deve ser utilizada no tratamento da infeção pelo VIH.

Idosos: Zerit não foi investigado especificamente em doentes com mais de 65 anos.

População pediátrica

Lactentes de idade inferior a 3 meses: estão disponíveis dados de segurança de ensaios clínicos até 6 semanas de tratamento em 179 recém-nascidos e lactentes de idade < 3 meses (ver secção 4.8). Deverá ser dada atenção especial ao tratamento antirretroviral prévio e ao perfil de resistência da estirpe de VIH da mãe.

Disfunção mitocondrial após exposição in utero: os análogos nucleós(t)idos podem ter impacto, de grau variável, na função mitocondrial que é mais evidente com a administração de estavudina, didanosina e zidovudina. Existem notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos, expostos *in utero* e/ou após o nascimento a análogos dos nucleósidos (ver também secção 4.8); estes têm predominantemente um tratamento em causa com regimes contendo zidovudina. As principais reações adversas notificadas são afeções hematológicas (anemia, neutropenia) e transtornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estes acontecimentos têm sido frequentemente transitórios. Têm sido notificadas raramente afeções neurológicas de início tardio (hipertonia, convulsões, comportamento anormal). Desconhece-se, até ao momento, se tais afeções neurológicas são transitórias ou permanentes. Estes resultados devem ser considerados para qualquer criança exposta *in utero* a análogos nucleós(t)idos, que se apresentam com quadro clínico grave de etiologia desconhecida, particularmente resultados neurológicos. Estes resultados não alteram as recomendações atuais quanto à utilização de terapêutica antirretroviral em mulheres grávidas para prevenir a transmissão vertical do VIH.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A associação de estavudina com didanosina é contraindicada tendo em conta que ambos os fármacos demonstram um risco elevado de toxicidade mitocondrial (ver secções 4.3 e 4.4).

Como a estavudina é eliminada por secreção ativa nos túbulos renais, são possíveis interações com outros medicamentos com secreção ativa, como por exemplo o trimetoprim. No entanto, não foi observada qualquer interação farmacocinética clinicamente relevante com a lamivudina.

A zidovudina e a estavudina são fosforiladas pela enzima celular (timidina cinase), que fosforila preferencialmente a zidovudina, diminuindo consequentemente a fosforilação da estavudina na sua forma ativada. Como tal, a zidovudina não é recomendada para usar em associação com a estavudina.

Estudos *in vitro* indicam que a ativação da estavudina é inibida pela doxorubicina e ribavirina, mas não por outros medicamentos usados no tratamento da infeção pelo VIH que são igualmente fosforilados (e.g. didanosina, zalcitabina, ganciclovir e foscarnet), pelo que a coadministração de estavudina quer com doxorubicina ou com ribavirina deverá ser efetuada com precaução. Não foi investigada a influência da estavudina na cinética de fosforilação dos análogos dos nucleosidos, com exceção da zidovudina.

Não foram observadas interações clinicamente significativas da estavudina ou da estavudina e didanosina com o nelfinavir.

A estavudina não inibe as isoformas principais do citocromo P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4; consequentemente, não é provável que ocorram interações farmacológicas clinicamente relevantes com medicamentos metabolizados por estas vias.

Uma vez que a estavudina não se liga às proteínas, não se espera que afete a farmacocinética de medicamentos que se ligam às proteínas.

Não existem estudos formais de interação com outros medicamentos.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Zerit não deverá ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário. A experiência clínica na mulher grávida é limitada, mas foram notificadas anomalias congénitas e abortos.

No estudo AI455-094, realizado na África do Sul, foram incluídos 362 pares mãe-lactente num estudo de prevenção de transmissão mãe-criança. No estudo foram incluídas mulheres grávidas não tratadas previamente com 34-36 semanas de gestação, e foi administrado tratamento antirretroviral até ao parto. A profilaxia antirretroviral, a mesma medicação administrada à mãe, foi administrada a lactentes recém-nascidos até 36 horas após o parto e continuada durante 6 semanas. Nos ramos contendo estavudina, os recém-nascidos foram tratados até aos 6 meses com 1 mg/kg de estavudina duas vezes ao dia. O período de observação foi até às 24 semanas de idade.

Os pares mãe-lactente foram randomizados para receber estavudina (N = 91), didanosina (N = 94), estavudina + didanosina (N = 88) ou zidovudina (N = 89).

Os intervalos de confiança a 95% para as taxas de transmissão mãe-criança foram 5,4-19,3% (estavudina), 5,2-18,7% (didanosina); 1,3-11,2% (estavudina + didanosina); e 1,9-12,6% para a zidovudina.

Os dados de segurança preliminares deste estudo (ver também secção 4.8) mostraram uma mortalidade dos lactentes aumentada no grupo do tratamento estavudina + didanosina (10%) em comparação com os grupos de estavudina (2%), didanosina (3%) ou zidovudina (6%), com uma maior incidência de morte fetal no grupo estavudina + didanosina. Neste estudo não foram recolhidos dados sobre o ácido láctico no soro.

No entanto, foi notada acidose láctica, por vezes fatal, em grávidas que receberam a combinação de didanosina e estavudina, associada ou não a outro tratamento antirretroviral (ver secções 4.3 e 4.4). Toxicidade embrionária ou fetal foi observada apenas em animais sujeitos a exposições com doses elevadas. Os estudos pré-clínicos mostraram transferência placentária de estavudina (ver secção 5.3). Até estarem disponíveis dados adicionais, Zerit só deve ser utilizado durante a gravidez após devida ponderação; não há informação suficiente para recomendar Zerit na prevenção da transmissão do VIH da mãe para a criança.

Amamentação

Recomenda-se que as mulheres infetadas pelo VIH não amamentem em quaisquer circunstâncias para evitar a transmissão do VIH.

Os dados disponíveis sobre a excreção da estavudina no leite humano não são suficientes para determinar o risco para o lactente. Os estudos nos ratos lactentes mostraram que a estavudina é excretada pelo leite. Assim, as mães devem ser informadas para interromperem a amamentação antes de receberem o Zerit.

Fertilidade

Não foi observada evidência de compromisso na fertilidade em ratos com níveis elevados de exposição (até 216 vezes as observadas com a dose clínica recomendada).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. A estavudina pode causar tonturas e/ou sonolência. Os doentes devem ser informados de que se tiverem estes sintomas devem evitar realizar tarefas potencialmente perigosas como a condução e utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A terapêutica com estavudina é associada a diversas reações adversas graves, tais como acidose láctica, lipomatofia e polineuropatia, para os quais um potencial mecanismo subjacente é a toxicidade mitocondrial. Atendendo a estes potenciais riscos, deverá ser feita para cada doente uma avaliação do benefício-risco, e cuidadosamente considerada uma alternativa antirretroviral (ver secção 4.4 e abaixo).

Foram notificados casos de acidose láctica, por vezes fatais, normalmente associados com hepatomegalia grave e esteatose hepática em < 1% dos doentes a tomar estavudina em associação com outros antirretrovirais (ver secção 4.4).

Foi notificada raramente fraqueza motora em doentes a receber terapêutica antirretroviral combinada incluindo Zerit. A maioria destes casos ocorreu num quadro de hiperlactatemia sintomática ou síndrome de acidose láctica (ver secção 4.4). A evolução da fraqueza motora pode assemelhar-se à apresentação clínica do síndrome de Guillain-Barré (incluindo insuficiência respiratória). Os sintomas podem continuar ou agravar-se após descontinuação da terapêutica.

Foi notificada hepatite ou falência hepática fatal em alguns casos, com a utilização de estavudina (ver secção 4.4).

Foi frequentemente notificada lipomatofia em doentes a receber estavudina em associação com outros antirretrovirais (ver secção 4.4).

Foi observada neuropatia periférica em estudos de associação de Zerit com lamivudina e efavirenz; a frequência dos sintomas neurológicos periféricos foi de 19 % (6% para os moderados a graves) com uma taxa de interrupção devido a neuropatia de 2%. Em geral ocorreu a resolução dos sintomas nos doentes com a redução da dose ou interrupção da estavudina.

Foi notificada pancreatite em 2 a 3% dos doentes envolvidos nos estudos clínicos em monoterapia, por vezes fatal (ver secção 4.4). A pancreatite foi notificada em < 1% dos doentes nos estudos de terapêutica combinada com Zerit.

Lista tabelar de reações adversas

Estão listadas abaixo as reações adversas com gravidade de grau moderado ou superior e, pelo menos, possivelmente relacionadas com o regime de tratamento (com base na avaliação do investigador) notificadas de 467 doentes tratados com Zerit em associação com lamivudina e efavirenz em dois ensaios clínicos aleatorizados e num estudo de seguimento a longo prazo (seguimento: mediana de 56 semanas variando até 119 semanas). Estão também listadas as reações adversas observadas na pós-comercialização em associação com tratamento antirretroviral contendo estavudina. A frequência das reações adversas listadas abaixo é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Doenças do sangue e do sistema linfático:	raras: anemia* muito raras: neutropenia*, trombocitopenia*
Doenças endócrinas:	pouco frequentes: ginecomastia
Doenças do metabolismo e da nutrição:	frequentes: lipoatrofia**, hiperlactatemia assintomática pouco frequentes: acidose láctica (em alguns casos envolvendo fraqueza motora), anorexia raras: hiperglicemia* muito raras: diabetes mellitus*
Perturbações do foro psiquiátrico:	frequentes: depressão pouco frequentes: ansiedade, labilidade emocional
Doenças do sistema nervoso:	frequentes: sintomas neurológicos periféricos incluindo neuropatia periférica, parestesias e neurite periférica; tonturas; sonhos estranhos; defaleias, insónias; pensamentos estranhos; sonolência muito raras: fraqueza motora* (notificada, com mais frequência, em caso de hiperlactatemia sintomática ou síndrome de acidose láctica)
Doenças gastrointestinais:	frequentes: diarreia, dor abdominal, náuseas, dispepsia pouco frequentes: pancreatite, vómitos
Afeções hepatobiliares:	pouco frequentes: hepatite ou icterícia raras: esteatose hepática* muito raras: insuficiência hepática*
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	frequentes: erupção cutânea, prurido pouco frequentes: urticária
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:	pouco frequentes: artralgia, mialgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração:	frequentes: fadiga pouco frequentes: astenia

* Reações adversas observadas na pós-comercialização em associação com tratamento antirretroviral contendo estavudina

** Ver mais detalhes na secção Descrição de reações adversas selecionadas.

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de reativação imunológica: em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da terapêutica antiretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação

inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

Lipoatrofia: o tratamento com estavudina mostrou causar perda de gordura subcutânea, que é mais evidente na face, membros e nádegas. A incidência e gravidade da lipoatrofia estão relacionadas com a exposição cumulativa, e não é reversível quando o tratamento com estavudina é interrompido. Os doentes em tratamento com Zerit devem ser examinados frequentemente e questionados quanto a sinais de lipoatrofia. Quando é observado esse desenvolvimento, o tratamento com Zerit não deve ser continuado (ver secção 4.4).

Parâmetros metabólicos: o peso e os níveis de lípidos e glucose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretroviral (ver secção 4.4).

Alterações dos testes laboratoriais: as alterações nos resultados das análises clínicas nestes dois ensaios e num estudo de *follow-up* a decorrer incluíram elevações das ALT e AST (> 5 vezes o limite normal superior) em 3% dos doentes, da lipase ($\geq 2,1$ vezes o limite normal superior) em 3% dos doentes no grupo de Zerit. Foi notificada neutropenia (< 750 células/mm³) em 2% dos doentes, trombocitopenia (plaquetas < 50000 /mm³) em 2% dos doentes e hemoglobina baixa (< 8 g/dl) em $< 1\%$ dos doentes a receber Zerit.

A macrocitose não foi avaliada nestes ensaios, mas descobriu-se estar associada com Zerit num ensaio anterior (VGM > 112 fl ocorreu em 30% dos doentes tratados com Zerit).

População pediátrica

Adolescentes, crianças e lactentes: em doentes pediátricos com idade desde o nascimento até à adolescência que receberam estavudina em estudos clínicos, foi notificada a ocorrência de reações adversas e de alterações graves nos resultados das análises clínicas, geralmente semelhantes quanto ao tipo e frequência aos que são observados nos adultos. No entanto, a neuropatia periférica de significado clínico é menos frequente. Estes estudos incluem o ACTG 240, no qual 105 doentes pediátricos com idade desde os 3 meses até aos 6 anos receberam 2 mg/kg/dia de Zerit durante uma mediana de 6,4 meses; um ensaio clínico controlado no qual 185 recém-nascidos receberam 2 mg/kg/dia de Zerit em monoterapia ou em associação com didanosina desde o nascimento até às 6 semanas de idade; e um ensaio clínico no qual 8 recém-nascidos receberam 2 mg/kg/dia de Zerit em associação com didanosina e zalcitabina desde o nascimento até às 4 semanas de idade.

No estudo AI455-094 (ver também secção 4.6) o período de monitorização de segurança foi restrito a apenas seis meses, que pode ser insuficiente para detetar a longo prazo acontecimentos adversos neurológicos e toxicidade mitocondrial. As alterações nos resultados das análises clínicas de grau relevante 3- nos lactentes tratados com estavudina foram neutrófilos baixos em 7%, hemoglobina baixa em 1%, aumento da ALT em 1% e não houve alterações na lipase. Não foram recolhidos dados do ácido láctico no soro. Não foram observadas diferenças de realçar na frequência de reações adversas farmacológicas entre os grupos de tratamento. Houve, contudo, um aumento na mortalidade de lactentes no grupo de tratamento de estavudina + didanosina (10%) em comparação com os grupos de estavudina (2%), didanosina (3%) ou zidovudina (6%), com uma maior incidência de morte fetal no grupo de estavudina + didanosina.

Alteração mitocondrial: a revisão da base de dados de segurança da pós-comercialização mostra que foram notificadas reações adversas indicativas de alteração mitocondrial na população de recém-nascidos e lactentes expostos a um ou mais análogos de nucleosido (ver também secção 4.4). O estado, dos recém-nascidos e lactentes com idade ≤ 3 meses, quanto ao VIH foi negativo, para lactentes de idade superior teve tendência a ser positivo. O perfil de eventos adversos para os recém-nascidos e lactentes com idade ≤ 3 meses mostrou aumentos nos níveis de ácido láctico, neutropenia, anemia, trombocitopenia, aumentos das transaminases hepáticas e aumentos dos lípidos, incluindo

hipertrigliceridemia. O número de relatos em lactentes de idade superior foi muito pequeno para identificar um padrão.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)*

4.9 Sobredosagem

A experiência em adultos tratados com doses até 12 vezes a dose diária recomendada não revelou toxicidade aguda. As complicações de uma sobredosagem crónica podem incluir neuropatia periférica e disfunção hepática. A depuração média da estavudina por hemodiálise é de 120 ml/min. Em situações de sobredosagem desconhece-se a sua contribuição na eliminação total. Descobriam-se se a estavudina é removida por diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antivirais para uso sistémico, inibidores da transcriptase reversa nucleosido e nucleotido, Código ATC: J05AF04

Mecanismo de ação

Estavudina, um análogo da timidina, é fosforilado pelas quinases celulares em trifosfato de estavudina, o qual inibe a transcriptase reversa do VIH, competindo com o substracto natural, o trifosfato de timidina. Também inibe a síntese do ADN viral, provocando a interrupção da cadeia do ADN devido à falta do grupo 3'-hidroxilo, necessário para a elongação do ADN. A polimerase γ do ADN celular também é sensível à inibição por trifosfato de estavudina, enquanto as polimerases celulares α e β são inibidas por concentrações 4000 vezes e 40 vezes superiores, respetivamente, às necessárias para inibir a transcriptase reversa do VIH.

Resistência

O tratamento com estavudina pode selecionar e/ou manter mutações aos análogos da timidina associadas com a resistência à zidovudina. A diminuição da sensibilidade *in vitro* é ligeira, sendo necessárias duas ou mais mutações aos análogos da timidina (geralmente M41L e T215Y) antes de ser diminuída (1,5 vezes) a sensibilidade à estavudina.

Estas mutações aos análogos da timidina são observadas no tratamento virológico, numa frequência semelhante, com a estavudina e a zidovudina. A relevância clínica destes resultados sugere que a estavudina deve ser geralmente evitada na presença de mutações aos análogos da timidina, e especialmente M41L e T215Y.

A atividade da estavudina também é afetada pela resistência a múltiplos fármacos, associada a mutações como a Q151 M. Adicionalmente, foi notificada K65R em doentes a receber estavudina/didanosina ou estavudina/lamivudina, mas não foi notificada em doentes em monoterapia com estavudina. A V75T é selecionada *in vitro* pela estavudina e diminui, em 2 vezes, a sensibilidade à estavudina. Ocorre em cerca de 1 % dos doentes a receber estavudina.

Eficácia clínica e segurança

Zerit foi avaliado em associação com outros fármacos antirretrovirais, como sejam didanosina, lamivudina, ritonavir, indinavir, saquinavir, efavirenz e nelfinavir.

Em doentes sem terapêutica antirretroviral prévia

O estudo AI455-099 foi um estudo de 48 semanas, aleatorizado, em dupla ocultação com Zerit (40 mg duas vezes por dia), em associação com lamivudina (150 mg duas vezes por dia) e efavirenz (600 mg uma vez por dia), em 391 doentes não tratados anteriormente, com uma mediana da contagem de células CD4 de 272 células/mm³ (intervalo 61 a 1.215 células/mm³) e mediana do ARN VIH-1 plasmático de 4,80 log₁₀ cópias/ml (intervalo 2,6 a 5,9 log₁₀ cópias/ml) de base. Os doentes eram principalmente do sexo masculino (70%) e não caucasianos (58%) com uma mediana de idade de 33 anos (intervalo 18 a 68 anos).

O estudo AI455-096 foi um estudo de 48 semanas, aleatorizado, em dupla ocultação com Zerit (40 mg duas vezes por dia), em associação com lamivudina (150 mg duas vezes por dia) e efavirenz (600 mg uma vez por dia), em 76 doentes não tratados anteriormente, com uma mediana da contagem de células CD4 de 261 células/mm³ (intervalo 63 a 962 células/mm³) e mediana do ARN VIH-1 plasmático de 4,63 log₁₀ cópias/ml (intervalo 3,0 a 5,9 log₁₀ cópias/ml) de base. Os doentes eram principalmente do sexo masculino (76%) e caucasianos (66%) com uma mediana de idade de 44 anos (intervalo 22 a 67 anos).

Os resultados do AI455-099 e AI455-096 estão apresentados na Tabela 1. Os estudos foram ambos desenhados para comparar duas formulações de Zerit, uma destas formulações foi a formulação comercializada na dose atualmente aprovada na informação do medicamento. Apenas são apresentados os dados da formulação comercializada.

Tabela 1: Resultados de eficácia na semana 48 (Estudos AI455-099 e AI455-096)

Parâmetro	AI455-099	AI455-096
	Zerit + lamivudina + efavirenz n=391	Zerit + lamivudina + efavirenz n=76
ARN VIH < 400 cópias/ml, resposta ao tratamento, %		
Todos os doentes	77	66
ARN VIH < 50 cópias/ml, resposta ao tratamento, %		
Todos os doentes	52	38
Alteração média de ARN VIH de base, log₁₀ cópias/ml		
Todos os doentes	-2,83 (n=321 ^a)	-2,64 (n=58)
Alteração média de CD4 de base, células/mm³		
Todos os doentes	182 (n=314)	195 (n=55)

^a Número de doentes avaliáveis.

População pediátrica

A utilização de estavudina em adolescentes, crianças e lactentes é suportada por dados de farmacocinética e de segurança em doentes pediátricos (ver também secções 4.8 e 5.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade absoluta é de 86±18%. Após a administração oral múltipla com doses de 0,5-0,67 mg/kg obtiveram-se valores de C_{max} de 810±175 ng/ml. Os valores da C_{max} e AUC aumentaram proporcionalmente para doses intravenosas de 0,0625-0,75 mg/kg e doses orais de 0,033-4,0 mg/kg. Em oito doentes a receber 40 mg, duas vezes por dia, em jejum, a AUC_{0-12h} no estado de equilíbrio foi de 1284 ± 227 ng·h/ml (18%) (média ± SD [% CV]), a C_{max} foi de 536 ± 146 ng/ml (27%) e a C_{min} foi de 9 ± 8 ng/ml (89%). Um estudo em doentes assintomáticos demonstrou que a exposição sistémica é semelhante, enquanto que a C_{max} é menor e a t_{max} é prolongada quando a estavudina é administrada com uma refeição padrão rica em gorduras, em comparação com condições de jejum, desconhecendo-se o seu significado clínico.

Distribuição

O volume aparente de distribuição no estado estacionário é de 46 ± 21 l. Não foi possível detetar estavudina no líquido cerebrospinal até, pelo menos, 2 horas após a administração por via oral. Quatro horas após a administração, a relação LCR/plasma era de $0,39 \pm 0,06$. Não se observou acumulação significativa da estavudina com a administração repetida cada 6, 8 ou 12 horas.

A ligação da estavudina às proteínas séricas foi negligenciável para a gama das concentrações de 0,01 a 11,4 $\mu\text{g/ml}$. A estavudina distribui-se igualmente entre os eritrócitos e o plasma.

Metabolismo

A estavudina inalterada foi o principal componente relacionado com o fármaco na radioatividade plasmática total circulante após uma dose oral de 80 mg de estavudina marcada com ^{14}C em indivíduos saudáveis. A $\text{AUC}(\text{inf})$ para a estavudina foi 61% da $\text{AUC}(\text{inf})$ da radioatividade total circulante. Os metabolitos incluem estavudina oxidada, conjugados glucuronido da estavudina e seus metabolitos oxidados, e um conjugado *N*-acetilcisteína da ribose após clivagem glicosídica, sugerindo que a timina também é um metabolito da estavudina.

Eliminação

Após uma dose oral de 80 mg de estavudina marcada com ^{14}C a indivíduos saudáveis, aproximadamente 95% e 3% da radioatividade total foi recuperada na urina e nas fezes, respetivamente. Aproximadamente 70% da dose de estavudina administrada por via oral foi excretada como fármaco inalterado na urina. A média da depuração renal do composto parente é de aproximadamente 272 ml/min, representando aproximadamente 67% da depuração oral aparente, indicando secreção tubular ativa para além da filtração glomerular.

Em doentes infetados pelo VIH, a depuração total da estavudina é de 594 ± 164 ml/min, e a depuração renal é de 237 ± 98 ml/min. A depuração total da estavudina parece ser superior nos doentes infetados pelo VIH, enquanto a depuração renal é semelhante entre indivíduos saudáveis e doentes infetados pelo VIH. O mecanismo e o significado clínico desta diferença não são conhecidos. Após administração intravenosa, 42% (intervalo: 33% a 87%) da dose é excretada inalterada na urina. Os valores correspondentes após administração oral única e múltipla são de 35% (intervalo: 8% a 72%) e de 40% (intervalo: 12% to 82%), respetivamente. A média da eliminação terminal da estavudina é de 1,3 a 2,3 horas após doses únicas ou múltiplas, e é independente da dose. A estavudina trifosfatada *in vitro*, tem uma semivida intracelular de 3,5 horas em células T CEM (uma linha celular linfoblástico T) e células mononucleares sanguíneas periféricas, apoiando duas administrações diárias.

A farmacocinética da estavudina foi independente do tempo, dado que a relação entre as AUC no estado estacionário e $\text{AUC}_{(0-t)}$ após a primeira dose foi de 1, aproximadamente. A variação intra- e interindividual na farmacocinética da estavudina é baixa, aproximadamente 15% e 25%, respetivamente, após a administração oral.

Populações especiais

Compromisso renal: a depuração da estavudina diminui à medida que diminui a depuração da creatinina; recomenda-se que a dose de Zerit seja ajustada no doente com função renal diminuída (ver secção 4.2).

Compromisso hepático: a farmacocinética da estavudina no doente com compromisso hepático foi semelhante à do doente com função hepática normal.

População pediátrica

Adolescentes, crianças e lactentes: A exposição total à estavudina foi comparável entre adolescentes, crianças e lactentes com idade ≥ 14 dias que receberam doses de 2 mg/kg/dia e em adultos que

receberam doses de 1 mg/kg/dia. A depuração oral aparente foi de aproximadamente 14 ml/min/kg para lactentes com idade de 5 semanas a 15 anos, 12 ml/min/kg para lactentes com idade de 14 a 28 dias, e de 5 ml/min/kg para lactentes no dia do nascimento. Duas a três horas após a administração, a relação entre as concentrações da estavudina no líquido cefalorraquidiano e no plasma variaram de 16% a 125% (média de 59%±35%).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados em animais mostraram toxicidade embrionária e fetal para níveis elevados de exposição. Um estudo *ex vivo* utilizando um modelo de placenta humana demonstrou que a estavudina atinge a circulação fetal por difusão simples. Um estudo efetuado no rato também mostrou transferência placentária de estavudina, com uma concentração no tecido fetal de aproximadamente 50% da concentração plasmática materna.

A estavudina foi genotóxica nos testes *in vitro* de linfócitos humanos possuindo atividade de trifosforilação (no qual não foi estabelecido nenhum nível de não efeito), em fibroblastos do ratinho e num teste *in vivo* para aberrações cromossômicas. Foram observados efeitos semelhantes com outros análogos de nucleosido.

A estavudina foi carcinogénica no ratinho (tumores hepáticos) e no rato (tumores hepáticos: colangiocelular, hepatocelular, misto hepatocolangiocelular, e/ou vascular; carcinoma da bexiga) para um nível de exposição muito elevado. Não se observou carcinogenicidade no ratinho com doses de 400 mg/kg/dia e no rato com doses de 600 mg/kg/dia, o que corresponde a exposições de 39 e 168 vezes, respetivamente, da exposição esperada no homem, o que em termos clínicos sugere um potencial carcinogénico insignificante da estavudina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Aroma de cereja
Metilhidroxibenzoato (E218)
Propilhidroxibenzoato (E216)
Dióxido de silício
Simeticone
Carmelose sódica
Ácido sórbico
Emulsificantes de estearato
Sacarose

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

Após reconstituição, conservar a solução oral preparada durante 30 dias no frigorífico (2°C - 8°C).

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar o pó seco acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem.

Manter o frasco bem fechado para proteger do excesso de humidade.

Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de PEAD com tampa de fecho resistente, marca para enchimento (200 ml da solução após a reconstituição) e colher-medida.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções para preparação

Zerit deve ser reconstituído com água de modo a obter uma solução com o volume de 200 ml (concentração de estavudina de 1 mg/ml).

Para reconstituir Zerit, juntar 202 ml de água ao frasco (quando é o doente que prepara a solução deve ser instruído para encher até ao limite superior do rótulo do frasco, indicado por uma seta). Voltar a colocar a tampa.

O frasco deve ser bem agitado, até que o pó se dissolva completamente. A solução apresenta-se como uma solução sem cor até ligeiramente rosa turva.

A solução deve ser dispensada com a colher-medida, ou dispensar com uma seringa para doses inferiores a 10 ml. O doente deve ser instruído para agitar bem o frasco antes de cada toma.

Eliminação

Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Irland

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/96/009/009

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização de introdução no mercado: 8 de maio de 1996

Data da última renovação da autorização de introdução no mercado: 20 de abril de 2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(ES) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Medicamento não autorizado

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(EIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

Aesica Queenborough Limited, North Road, Queenborough, Kent, ME11 5EL, Reino Unido

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURL), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

TEXTO PARA A CARTONAGEM EXTERIOR (BLISTER)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zerit 15 mg cápsulas
Estavudina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 15 mg de estavudina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

56 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25°C.
Conservar na embalagem de origem.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/96/009/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Zerit 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
<NN:>

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

TEXTO DO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zerit 15 mg cápsulas
Estavudina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

TEXTO PARA A CARTONAGEM EXTERIOR E TEXTO PARA O RÓTULO DO FRASCO (APRESENTAÇÃO EM FRASCO)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zerit 15 mg cápsulas
Estavudina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 15 mg de estavudina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/96/009/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Cartonagem: Zerit 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
<NN:>

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

TEXTO PARA A CARTONAGEM EXTERIOR (BLISTER)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zerit 20 mg cápsulas
Estavudina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 20 mg de estavudina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

56 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25°C.
Conservar na embalagem de origem.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/96/009/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Zerit 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
<NN:>

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

TEXTO DO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zerit 20 mg cápsulas
Estavudina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

TEXTO PARA A CARTONAGEM EXTERIOR E TEXTO PARA O RÓTULO DO FRASCO (APRESENTAÇÃO EM FRASCO)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zerit 20 mg cápsulas
Estavudina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 20 mg de estavudina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/96/009/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Cartonagem: Zerit 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
<NN:>

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

TEXTO PARA A CARTONAGEM EXTERIOR (BLISTER)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zerit 30 mg cápsulas
Estavudina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 30 mg de estavudina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

56 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25°C.
Conservar na embalagem de origem.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/96/009/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Zerit 30 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
<NN:>

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

TEXTO DO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zerit 30 mg cápsulas
Estavudina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

TEXTO PARA A CARTONAGEM EXTERIOR E TEXTO PARA O RÓTULO DO FRASCO (APRESENTAÇÃO EM FRASCO)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zerit 30 mg cápsulas
Estavudina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 30 mg de estavudina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/96/009/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Cartonagem: Zerit 30 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
<NN:>

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

TEXTO PARA A CARTONAGEM EXTERIOR (BLISTER)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zerit 40 mg cápsulas
Estavudina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 40 mg de estavudina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

56 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25°C.
Conservar na embalagem de origem.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/96/009/008

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Zerit 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
<NN:>

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

TEXTO DO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zerit 40 mg cápsulas
Estavudina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

TEXTO PARA A CARTONAGEM EXTERIOR E TEXTO PARA O RÓTULO DO FRASCO (APRESENTAÇÃO EM FRASCO)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zerit 40 mg cápsulas
Estavudina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 40 mg de estavudina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/96/009/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Cartonagem: Zerit 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
<NN:>

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

TEXTO PARA A CARTONAGEM EXTERIOR E PARA O RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zerit 200 mg pó para solução oral
Estavudina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco contém 200 mg de estavudina
A solução reconstituída contém 1 mg de estavudina por mililitro.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Sacarose e conservantes (E218 e E216)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução oral, 200 mg

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Agitar bem antes de usar

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Após a reconstituição é estável durante 30 dias se conservado no frigorífico.
Conservar na embalagem de origem para proteger do excesso de humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/96/009/009

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Cartonagem: Zerit 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
<NN:>

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto Informativo: Informação para o utilizador

Zerit 15 mg cápsulas

Estavudina

Leia com atenção este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais da doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O contém este folheto:

1. O que é Zerit e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Zerit
3. Como tomar Zerit
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Zerit
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Zerit e para que é utilizado

Zerit pertence a um grupo particular de medicamentos antirretrovirais, também conhecidos por antirretrovirais, denominados inibidores da transcriptase reversa nucleosido (ITRN).

São usados no tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH).

Este medicamento, em combinação com outros antirretrovirais, reduz a carga viral do VIH, mantendo-a em níveis baixos. Também aumenta a contagem das células CD4. As células CD4 têm um papel importante na manutenção do sistema imunitário saudável contribuindo na defesa contra a infeção. A resposta ao tratamento com Zerit varia entre os doentes. O seu médico controlará a eficácia do seu tratamento.

Zerit pode melhorar a sua condição, mas não é uma cura para a infeção pelo VIH. Poderá continuar a transmitir o VIH enquanto toma este medicamento, apesar de se reduzir o risco com uma terapêutica antirretroviral eficaz. Converse com o seu médico sobre as precauções necessárias para evitar que infete outras pessoas.

Durante o tratamento podem surgir outras infeções associadas a imunidade enfraquecida (infeções oportunistas). Estas infeções necessitarão de tratamento específico, por vezes preventivo.

2. O que precisa de saber antes de tomar Zerit

Não tome Zerit

- Se tem alergia (hipersensibilidade) à estavudina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Contacte o médico ou farmacêutico para se aconselhar.
- Caso esteja a tomar didanosina, utilizada para tratar a infeção com o VIH.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Zerit.

Antes do tratamento com Zerit, deverá ter informado o seu médico:

- se sofrer de doença renal ou hepática (como seja a hepatite)

- se teve neuropatia periférica (entorpecimento persistente, formiguelo ou dor nos pés e/ou nas mãos)
- se sofreu de pancreatite (inflamação do pâncreas).

Zerit pode causar uma condição por vezes fatal, denominada acidose láctica, associada a um aumento do fígado. Esta condição em geral não ocorre senão alguns meses após o início do tratamento. Este efeito secundário raro, mas muito grave, ocorre com mais frequência em doentes do sexo feminino, em particular se tiverem excesso de peso corporal. Foram ainda relatados casos raros de falência hepática/falência renal ou hepatite fatal.

Os doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com agentes antirretrovirais estão em risco aumentado para efeitos secundários graves e potencialmente fatais e podem requerer testes sanguíneos para controlar a função hepática.

Deve contactar o médico se uma das seguintes situações se desenvolver:

- entorpecimento persistente, sensação de formiguelo ou dor nos pés e/ou nas mãos (pode indicar o início de neuropatia periférica, um efeito adverso que afeta os nervos), fraqueza muscular
- dor abdominal, náuseas ou vômitos
- respiração acelerada, sonolência (o que pode indicar pancreatite, perturbação hepática, como seja hepatite ou acidose láctica).

Em alguns doentes com infeção avançada por VIH (SIDA) e história de infeção oportunista, podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação resultantes de infeções anteriores pouco tempo após o início do tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas se devem a um aumento da resposta imunitária do organismo, habilitando-o a combater infeções que possam ter existido sem sintomas evidentes. Se notar quaisquer sintomas de infeção, por favor informe imediatamente o seu médico. Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infeção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.

Durante o tratamento com Zerit, existe uma perda gradual de gordura subcutânea (gordura localizada sob a pele) que é mais notável na face, nas pernas e nos braços. Contacte o seu médico no caso de detetar tais alterações.

Problemas ósseos

Alguns doentes a tomar Zerit podem desenvolver uma doença óssea chamada osteonecrose (morte do tecido ósseo provocada por falta de afluxo de sangue ao osso). A duração da terapêutica antirretroviral combinada, a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado, entre outros, podem ser alguns dos inúmeros fatores de risco para o desenvolvimento desta doença. Os sinais de osteonecrose são rigidez, mal-estar e dores nas articulações (especialmente na anca, joelho e ombro) e dificuldade de movimentos. Por favor informe o seu médico se notar qualquer um destes sintomas.

Outros medicamentos e Zerit

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não tome Zerit se estiver a tomar didanosina, utilizada para tratar a infeção pelo VIH.

Informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos, dado que podem ocorrer interações indesejáveis:

- zidovudina, utilizada para o tratamento da infeção pelo VIH
- doxorubicina, utilizada para o tratamento do cancro
- ribavirina, utilizada para o tratamento da infeção pelo VHC.

Zerit com alimentos e bebidas

Para o efeito máximo, Zerit deve ser tomado com o estômago vazio, e de preferência pelo menos uma hora antes da refeição. Se não for possível, as cápsulas podem ser tomadas com uma refeição ligeira.

Gravidez e aleitamento

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

Tem que consultar o seu médico para discutir os potenciais efeitos secundários e os benefícios e riscos da terapêutica antirretroviral para si e para a criança. Foi relatada acidose láctica (por vezes fatal) em grávidas que receberam Zerit em associação com outro tratamento antirretroviral.

Se tomou Zerit durante a gravidez, o seu médico pode pedir-lhe regularmente análises ao sangue e outros testes de diagnóstico para monitorizar o desenvolvimento da criança. Em crianças cujas mães utilizaram ITRNs durante a gravidez, o benefício da proteção contra o HIV supera o risco de efeitos secundários.

Aleitamento

Informe o médico se estiver a amamentar. Recomenda-se que as mulheres infetadas com o VIH não devem amamentar para evitar a transmissão do VIH à criança.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Zerit pode causar tonturas e sonolência.

Se estiver afetado, não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas.

Zerit contém lactose

Estas cápsulas contêm lactose. Se foi informado pelo seu médico de que é intolerante a alguns açúcares, deverá contactá-lo antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Zerit

Tomar este medicamento sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas. O seu médico definirá a dose diária com base no seu peso e características individuais. Cumpra rigorosamente as recomendações porque terá mais hipóteses de retardar o desenvolvimento de resistência ao medicamento. Não altere a posologia por sua iniciativa. Continue a tomar o medicamento até que o médico o suspenda.

Para adultos com peso corporal de 30 kg ou mais, a dose inicial habitual é de 30 ou 40 mg, duas vezes ao dia (com aproximadamente 12 horas de intervalo entre as tomas).

Para obter a absorção ótima, as cápsulas devem ser engolidas com um copo de água, de preferência pelo menos uma hora antes da refeição e com o estômago vazio. Se não for possível, Zerit também pode ser tomado com uma refeição ligeira.

Se tiver problemas em engolir as cápsulas pode perguntar ao médico sobre a possibilidade de mudar para a solução oral ou pode abrir a cápsula com cuidado e misturar o conteúdo com os alimentos.

Utilização em crianças

Para crianças com peso corporal igual ou superior a 30 kg, a dose inicial habitual é de 30 ou 40 mg, duas vezes ao dia (com aproximadamente 12 horas de intervalo entre as tomas).

As crianças de idade superior a 3 meses, com peso corporal inferior a 30 kg, devem receber 1 mg/kg duas vezes por dia.

Se tomar mais Zerit do que deveria

Se tomou demasiadas cápsulas ou se alguém acidentalmente engolir algumas, não há risco imediato. Contudo, deve contactar o médico ou o hospital mais próximo.

Caso se tenha esquecido de tomar Zerit

Se por acaso se esqueceu de tomar uma dose, então deve simplesmente tomar a dose normal quando for o momento de tomar a dose seguinte. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Zerit

A decisão de parar de tomar Zerit deve ser discutida com o médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

No tratamento da infeção pelo VIH nem sempre é possível diferenciar entre efeitos indesejáveis causados pelo Zerit, ou os que são causados por outros medicamentos que pode estar a tomar ao mesmo tempo, ou pelas complicações da infeção. Por isso, é importante que informe o seu médico de qualquer alteração no seu estado de saúde.

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

O tratamento com estavudina (Zerit) causa frequentemente uma perda de gordura nas pernas, braços e face (lipoatrofia). Esta perda de gordura corporal tem demonstrado não ser completamente reversível após a interrupção da estavudina. O seu médico deverá monitorizar os sinais de lipoatrofia. Informe o seu médico se notar qualquer perda de gordura das suas pernas, braços e face. Quando estes sinais ocorrerem, Zerit deve ser interrompido e o seu tratamento para o VIH deve ser alterado.

Os doentes tratados com Zerit comunicaram os seguintes efeitos secundários:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- hiperlactatemia assintomática (aumento de ácido no organismo)
- lipoatrofia
- depressão
- sintomas neurológicos periféricos incluindo neuropatia periférica, parestesia e neurite periférica (dormência, fraqueza, formigueiro ou dor nos braços e pernas)
- tonturas, sons estranhos, dor de cabeça
- insónia (dificuldade em dormir), sonolência (adormecimento), pensamentos estranhos
- náuseas, dor abdominal (dor no estômago ou desconforto)
- náuseas, dispepsia (indigestão)
- erupção cutânea, prurido (comichão)
- fadiga (cansaço extremo)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- acidose láctica (aumento de ácido no sangue) em alguns casos envolvendo fraqueza motora (fraqueza nos braços, pernas ou mãos)
- ginecomastia (aumento da mama no homem)
- anorexia (perda de apetite), ansiedade, instabilidade emocional
- pancreatite (inflamação do pâncreas), vômitos
- hepatite (inflamação do fígado), icterícia (amarelecimento da pele ou olhos)
- urticária (erupção cutânea com comichão), artralgia (dor nas articulações)
- mialgia (dor muscular contínua), astenia (cansaço não habitual ou fraqueza)

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- anemia
- hiperglicemia (níveis elevados de açúcar no sangue)
- esteatose hepática (gordura no fígado)

Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

- trombocitopenia, neutropenia (doenças do sangue)
- diabetes *mellitus*
- fraqueza motora (mais frequentemente comunicada com hiperlactatemia sintomática ou síndrome de acidose láctica)
- insuficiência hepática

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice I](#)*. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Zerit

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, no rótulo do frasco e/ou do blister, a seguir a VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar a temperatura inferior a 25°C (blister de blister/alu).

Não conservar acima de 30°C (frascos de PEAD).

Conservar na embalagem de origem.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Zerit

- A substância ativa é a estavudina (15 mg).
 - Os outros componentes do pó contido na cápsula são: lactose (120 mg), estearato de magnésio, celulose microcristalina e glicolato de amido sódico.
 - Os componentes do corpo da cápsula são: gelatina, corante de óxido de ferro (E172), dióxido de silício, laurilsulfato de sódio e corante dióxido de titânio (E171).
- As gravações no corpo da cápsula são feitas com tinta preta edível contendo goma laca, propilenoglicol, água purificada, hidróxido de potássio e óxido de ferro (E172).

Qual o aspeto de Zerit e conteúdo da embalagem

As cápsulas de Zerit 15 mg são vermelhas e amarelas e marcadas com “BMS 1964” num lado e “15” no outro lado.

Zerit 15 mg cápsulas é fornecido em embalagem blister com 56 cápsulas ou em frasco com 60 cápsulas. O frasco contém um excicante para proteger as cápsulas do excesso de humidade.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Reino Unido

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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 36 140

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tel: +372 649 1030
Tlf: + 47 67 55 53 50

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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 21 250

Sverige

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

United Kingdom

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {mes, ano}.

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Folheto Informativo: Informação para o utilizador

Zerit 20 mg cápsulas

Estavudina

Leia com atenção este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais da doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O contém este folheto:

1. O que é Zerit e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Zerit
3. Como tomar Zerit
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Zerit
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Zerit e para que é utilizado

Zerit pertence a um grupo particular de medicamentos antirretrovirais, também conhecidos por antirretrovirais, denominados inibidores da transcriptase reversa nucleosido (ITRN).

São usados no tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH).

Este medicamento, em combinação com outros antirretrovirais, reduz a carga viral do VIH, mantendo-a em níveis baixos. Também aumenta a contagem das células CD4. As células CD4 têm um papel importante na manutenção do sistema imunitário saudável contribuindo na defesa contra a infeção. A resposta ao tratamento com Zerit varia entre os doentes. O seu médico controlará a eficácia do seu tratamento.

Zerit pode melhorar a sua condição, mas não é uma cura para a infeção pelo VIH. Poderá continuar a transmitir o VIH enquanto toma este medicamento, apesar de se reduzir o risco com uma terapêutica antirretroviral eficaz. Converse com o seu médico sobre as precauções necessárias para evitar que infete outras pessoas.

Durante o tratamento podem surgir outras infeções associadas a imunidade enfraquecida (infeções oportunistas). Estas infeções necessitarão de tratamento específico, por vezes preventivo.

2. O que precisa de saber antes de tomar Zerit

Não tome Zerit

- Se tem alergia (hipersensibilidade) à estavudina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Contacte o médico ou farmacêutico para se aconselhar.
- Caso esteja a tomar didanosina, utilizada para tratar a infeção com o VIH.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Zerit.

Antes do tratamento com Zerit, deverá ter informado o seu médico:

- se sofrer de doença renal ou hepática (como seja a hepatite)

- se teve neuropatia periférica (entorpecimento persistente, formiguelo ou dor nos pés e/ou nas mãos)
- se sofreu de pancreatite (inflamação do pâncreas).

Zerit pode causar uma condição por vezes fatal, denominada acidose láctica, associada a um aumento do fígado. Esta condição em geral não ocorre senão alguns meses após o início do tratamento. Este efeito secundário raro, mas muito grave, ocorre com mais frequência em doentes do sexo feminino, em particular se tiverem excesso de peso corporal. Foram ainda relatados casos raros de falência hepática/falência renal ou hepatite fatal.

Os doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com agentes antirretrovirais estão em risco aumentado para efeitos secundários graves e potencialmente fatais e podem requerer testes sanguíneos para controlar a função hepática.

Deve contactar o médico se uma das seguintes situações se desenvolver:

- entorpecimento persistente, sensação de formiguelo ou dor nos pés e/ou nas mãos (pode indicar o início de neuropatia periférica, um efeito adverso que afeta os nervos), fraqueza muscular
- dor abdominal, náuseas ou vômitos
- respiração acelerada, sonolência (o que pode indicar pancreatite, perturbação hepática, como seja hepatite ou acidose láctica).

Em alguns doentes com infeção avançada por VIH (SIDA) e história de infeção oportunista, podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação resultantes de infeções anteriores pouco tempo após o início do tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas se devem a um aumento da resposta imunitária do organismo, habilitando-o a combater infeções que possam ter existido sem sintomas evidentes. Se notar quaisquer sintomas de infeção, por favor informe imediatamente o seu médico. Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infeção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.

Durante o tratamento com Zerit, existe uma perda gradual de gordura subcutânea (gordura localizada sob a pele) que é mais notável na face, nas pernas e nos braços. Contacte o seu médico no caso de detetar tais alterações.

Problemas ósseos

Alguns doentes a tomar Zerit podem desenvolver uma doença óssea chamada osteonecrose (morte do tecido ósseo provocada por falta de afluxo de sangue ao osso). A duração da terapêutica antirretroviral combinada, a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado, entre outros, podem ser alguns dos inúmeros fatores de risco para o desenvolvimento desta doença. Os sinais de osteonecrose são rigidez, mal-estar e dores nas articulações (especialmente na anca, joelho e ombro) e dificuldade de movimentos. Por favor informe o seu médico se notar qualquer um destes sintomas.

Outros medicamentos e Zerit

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não tome Zerit se estiver a tomar didanosina, utilizada para tratar a infeção pelo VIH.

Informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos, dado que podem ocorrer interações indesejáveis:

- zidovudina, utilizada para o tratamento da infeção pelo VIH
- doxorubicina, utilizada para o tratamento do cancro
- ribavirina, utilizada para o tratamento da infeção pelo VHC.

Zerit com alimentos e bebidas

Para o efeito máximo, Zerit deve ser tomado com o estômago vazio, e de preferência pelo menos uma hora antes da refeição. Se não for possível, as cápsulas podem ser tomadas com uma refeição ligeira.

Gravidez e aleitamento

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

Tem que consultar o seu médico para discutir os potenciais efeitos secundários e os benefícios e risco da terapêutica antirretroviral para si e para a criança. Foi relatada acidose láctica (por vezes fatal) em grávidas que receberam Zerit em associação com outro tratamento antirretroviral.

Se tomou Zerit durante a gravidez, o seu médico pode pedir-lhe regularmente análises ao sangue e outros testes de diagnóstico para monitorizar o desenvolvimento da criança. Em crianças cujas mães utilizaram ITRNs durante a gravidez, o benefício da proteção contra o HIV supera o risco de efeitos secundários.

Aleitamento

Informe o médico se estiver a amamentar. Recomenda-se que as mulheres infectadas com o VIH não devem amamentar para evitar a transmissão do VIH à criança.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Zerit pode causar tonturas e sonolência.

Se estiver afetado, não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas.

Zerit contém lactose

Estas cápsulas contêm lactose. Se foi informado pelo seu médico de que é intolerante a alguns açúcares, deverá contactá-lo antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Zerit

Tomar este medicamento sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas. O seu médico definiu a dose diária com base no seu peso e características individuais. Cumpra rigorosamente as recomendações porque terá mais hipóteses de retardar o desenvolvimento de resistência ao medicamento. Não altere a posologia por sua iniciativa. Continue a tomar o medicamento até que o médico o suspenda.

Para adultos com peso corporal de 30 kg ou mais, a dose inicial habitual é de 30 ou 40 mg, duas vezes ao dia (com aproximadamente 12 horas de intervalo entre as tomas).

Para obter a absorção ótima, as cápsulas devem ser engolidas com um copo de água, de preferência pelo menos uma hora antes da refeição e com o estômago vazio. Se não for possível, Zerit também pode ser tomado com uma refeição ligeira.

Se tiver problemas em engolir as cápsulas pode perguntar ao médico sobre a possibilidade de mudar para a solução oral ou pode abrir a cápsula com cuidado e misturar o conteúdo com os alimentos.

Utilização em crianças

Para crianças com peso corporal igual ou superior a 30 kg, a dose inicial habitual é de 30 ou 40 mg, duas vezes ao dia (com aproximadamente 12 horas de intervalo entre as tomas).

As crianças de idade superior a 3 meses, com peso corporal inferior a 30 kg, devem receber 1 mg/kg duas vezes por dia.

Se tomar mais Zerit do que deveria

Se tomou demasiadas cápsulas ou se alguém acidentalmente engolir algumas, não há risco imediato. Contudo, deve contactar o médico ou o hospital mais próximo.

Caso se tenha esquecido de tomar Zerit

Se por acaso se esqueceu de tomar uma dose, então deve simplesmente tomar a dose normal quando for o momento de tomar a dose seguinte. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Zerit

A decisão de parar de tomar Zerit deve ser discutida com o médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

No tratamento da infeção pelo VIH nem sempre é possível diferenciar entre efeitos indesejáveis causados pelo Zerit, ou os que são causados por outros medicamentos que pode estar a tomar ao mesmo tempo, ou pelas complicações da infeção. Por isso, é importante que informe o seu médico de qualquer alteração no seu estado de saúde.

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

O tratamento com estavudina (Zerit) causa frequentemente uma perda de gordura nas pernas, braços e face (lipoatrofia). Esta perda de gordura corporal tem demonstrado não ser completamente reversível após a interrupção da estavudina. O seu médico deverá monitorizar os sinais de lipoatrofia. Informe o seu médico se notar qualquer perda de gordura das pernas, braços e face. Quando estes sinais ocorrerem, Zerit deve ser interrompido e o seu tratamento para o VIH deve ser alterado.

Os doentes tratados com Zerit comunicaram os seguintes efeitos secundários:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- hiperlactatemia assintomática (aumento de ácido no organismo)
- síndrome de lipoatrofia ou lipodistrofia (alterações no corpo devido a redistribuição da gordura, acumulação ou perda da gordura corporal)
- depressão
- sintomas neurológicos periféricos incluindo neuropatia periférica, parestesia e neurite periférica (dormência, fraqueza, formigueiro ou dor nos braços e pernas)
- sonhos estranhos, dor de cabeça
- insónia (dificuldade em dormir), sonolência (adormecimento), pensamentos estranhos
- diarreia, dor abdominal (dor no estômago ou desconforto)
- náuseas, dispepsia (indigestão)
- erupção cutânea, prurido (comichão)
- fadiga (cansaço extremo)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- acidose láctica (aumento de ácido no sangue) em alguns casos envolvendo fraqueza motora (fraqueza nos braços, pernas ou mãos)
- ginecomastia (aumento da mama no homem)
- anorexia (perda de apetite), ansiedade, instabilidade emocional
- pancreatite (inflamação do pâncreas), vômitos
- hepatite (inflamação do fígado), icterícia (amarelecimento da pele ou olhos)
- urticária (erupção cutânea com comichão), artralgia (dor nas articulações)

- mialgia (dor muscular contínua), astenia (cansaço não habitual ou fraqueza)

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- anemia
- hiperglicemia (níveis elevados de açúcar no sangue)
- esteatose hepática (gordura no fígado)

Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

- trombocitopenia, neutropenia (doenças do sangue)
- diabetes *mellitus*
- fraqueza motora (mais frequentemente comunicada com hiperlactatemia sintomática ou síndrome de acidose láctica)
- insuficiência hepática

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Zerit

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, no rótulo do frasco e/ou do blister, a seguir a VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar a temperatura inferior a 25°C (blisters de acrílico/alu).

Não conservar acima de 30°C (frascos de PEAD).

Conservar na embalagem de origem.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Zerit

- A substância ativa é a estavudina (20 mg).
- Os outros componentes do pó contido na cápsula são: lactose (180 mg), estearato de magnésio, celulose microcristalina e glicolato de amido sódico.
- Os componentes do corpo da cápsula são: gelatina, corante de óxido de ferro (E172), dióxido de titânio, laurilsulfato de sódio e corante dióxido de titânio (E171).
- As gravações no corpo da cápsula são feitas com tinta preta edível contendo goma laca, propilenoglicol, água purificada, hidróxido de potássio e óxido de ferro (E172).

Qual o aspeto de Zerit e conteúdo da embalagem

As cápsulas de Zerit 20 mg são castanhas e marcadas com “BMS 1965” num lado e “20” no outro lado. Zerit 20 mg cápsulas é fornecido em embalagem blister com 56 cápsulas ou em frasco com 60 cápsulas. O frasco contém um excicante para proteger as cápsulas do excesso de humidade.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Reino Unido

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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 361140

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tel: +372 649 1030
Tlf: + 47 67 55 53 50

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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 21 250

Sverige

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

United Kingdom

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {mes, ano}.

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Folheto Informativo: Informação para o utilizador

Zerit 30 mg cápsulas Estavudina

Leia com atenção este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- **Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.**
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais da doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O contém este folheto:

1. O que é Zerit e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Zerit
3. Como tomar Zerit
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Zerit
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Zerit e para que é utilizado

Zerit pertence a um grupo particular de medicamentos antivirais, também conhecidos por antirretrovirais, denominados inibidores da transcriptase reversa nucleosido (ITRN).

São usados no tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH).

Este medicamento, em combinação com outros antirretrovirais, reduz a carga viral do VIH, mantendo-a em níveis baixos. Também aumenta a contagem das células CD4. As células CD4 têm um papel importante na manutenção do sistema imunitário saudável contribuindo na defesa contra a infeção. A resposta ao tratamento com Zerit varia entre os doentes. O seu médico controlará a eficácia do seu tratamento.

Zerit pode melhorar a sua condição, mas não é uma cura para a infeção pelo VIH. Poderá continuar a transmitir o VIH enquanto toma este medicamento, apesar de se reduzir o risco com uma terapêutica antirretroviral eficaz. Converse com o seu médico sobre as precauções necessárias para evitar que infete outras pessoas.

Durante o tratamento podem surgir outras infeções associadas a imunidade enfraquecida (infeções oportunistas). Estas infeções necessitarão de tratamento específico, por vezes preventivo.

2. O que precisa de saber antes de tomar Zerit

Não tome Zerit

- Se tem alergia (hipersensibilidade) à estavudina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Contacte o médico ou farmacêutico para se aconselhar.
- Caso esteja a tomar didanosina, utilizada para tratar a infeção com o VIH.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Zerit.

Antes do tratamento com Zerit, deverá ter informado o seu médico:

- se sofrer de doença renal ou hepática (como seja a hepatite)

- se teve neuropatia periférica (entorpecimento persistente, formigueliro ou dor nos pés e/ou nas mãos)
- se sofreu de pancreatite (inflamação do pâncreas).

Zerit pode causar uma condição por vezes fatal, denominada acidose láctica, associada a um aumento do fígado. Esta condição em geral não ocorre senão alguns meses após o início do tratamento. Este efeito secundário raro, mas muito grave, ocorre com mais frequência em doentes do sexo feminino, em particular se tiverem excesso de peso corporal. Foram ainda relatados casos raros de falência hepática/falência renal ou hepatite fatal.

Os doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com agentes antirretrovirais estão em risco aumentado para efeitos secundários graves e potencialmente fatais e podem requerer testes sanguíneos para controlar a função hepática.

Deve contactar o médico se uma das seguintes situações se desenvolver:

- entorpecimento persistente, sensação de formigueliro ou dor nos pés e/ou nas mãos (pode indicar o início de neuropatia periférica, um efeito adverso que afeta os nervos), fraqueza muscular
- dor abdominal, náuseas ou vômitos
- respiração acelerada, sonolência (o que pode indicar pancreatite, perturbação hepática, como seja hepatite ou acidose láctica).

Em alguns doentes com infeção avançada por VIH (SIDA) e história de infeção oportunista, podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação resultantes de infeções anteriores pouco tempo após o início do tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas se devem a um aumento da resposta imunitária do organismo, habilitando-o a combater infeções que possam ter existido sem sintomas evidentes. Se notar quaisquer sintomas de infeção, por favor informe imediatamente o seu médico. Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infeção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.

Durante o tratamento com Zerit, existe uma perda gradual de gordura subcutânea (gordura localizada sob a pele) que é mais notável na face, nas pernas e nos braços. Contacte o seu médico no caso de detetar tais alterações.

Problemas ósseos

Alguns doentes a tomar Zerit podem desenvolver uma doença óssea chamada osteonecrose (morte do tecido ósseo provocada por falta de afluxo de sangue ao osso). A duração da terapêutica antirretroviral combinada, a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado, entre outros, podem ser alguns dos inúmeros fatores de risco para o desenvolvimento desta doença. Os sinais de osteonecrose são rigidez, mal-estar e dores nas articulações (especialmente na anca, joelho e ombro) e dificuldade de movimentos. Por favor informe o seu médico se notar qualquer um destes sintomas.

Outros medicamentos e Zerit

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não tome Zerit se estiver a tomar didanosina, utilizada para tratar a infeção pelo VIH.

Informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos, dado que podem ocorrer interações indesejáveis:

- zidovudina, utilizada para o tratamento da infeção pelo VIH
- doxorubicina, utilizada para o tratamento do cancro
- ribavirina, utilizada para o tratamento da infeção pelo VHC.

Zerit com alimentos e bebidas

Para o efeito máximo, Zerit deve ser tomado com o estômago vazio, e de preferência pelo menos uma hora antes da refeição. Se não for possível, as cápsulas podem ser tomadas com uma refeição ligeira.

Gravidez e aleitamento

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

Tem que consultar o seu médico para discutir os potenciais efeitos secundários e os benefícios e risco da terapêutica antirretroviral para si e para a criança. Foi relatada acidose láctica (por vezes fatal) em grávidas que receberam Zerit em associação com outro tratamento antirretroviral.

Se tomou Zerit durante a gravidez, o seu médico pode pedir-lhe regularmente análises ao sangue e outros testes de diagnóstico para monitorizar o desenvolvimento da criança. Em crianças cujas mães utilizaram ITRNs durante a gravidez, o benefício da proteção contra o HIV supera o risco de efeitos secundários.

Aleitamento

Informe o médico se estiver a amamentar. Recomenda-se que as mulheres infetadas com o VIH não devem amamentar para evitar a transmissão do VIH à criança.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Zerit pode causar tonturas e sonolência.

Se estiver afetado, não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas.

Zerit contém lactose

Estas cápsulas contêm lactose. Se foi informado pelo seu médico de que é intolerante a alguns açúcares, deverá contactá-lo antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Zerit

Tomar este medicamento sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas. O seu médico definiu a dose diária com base no seu peso e características individuais. Cumpra rigorosamente as recomendações porque terá mais hipóteses de retardar o desenvolvimento de resistência ao medicamento. Não altere a posologia por sua iniciativa. Continue a tomar o medicamento até que o médico o suspenda.

Para adultos com peso corporal de 30 kg ou mais, a dose inicial habitual é de 30 ou 40 mg, duas vezes ao dia (com aproximadamente 12 horas de intervalo entre as tomas).

Para obter a absorção ótima, as cápsulas devem ser engolidas com um copo de água, de preferência pelo menos uma hora antes da refeição e com o estômago vazio. Se não for possível, Zerit também pode ser tomado com uma refeição ligeira.

Se tiver problemas em engolir as cápsulas pode perguntar ao médico sobre a possibilidade de mudar para a solução oral ou pode abrir a cápsula com cuidado e misturar o conteúdo com os alimentos.

Utilização em crianças

Para crianças com peso corporal igual ou superior a 30 kg, a dose inicial habitual é de 30 ou 40 mg, duas vezes ao dia (com aproximadamente 12 horas de intervalo entre as tomas).

As crianças de idade superior a 3 meses, com peso corporal inferior a 30 kg, devem receber 1 mg/kg duas vezes por dia.

Se tomar mais Zerit do que deveria

Se tomou demasiadas cápsulas ou se alguém acidentalmente engolir algumas, não há risco imediato. Contudo, deve contactar o médico ou o hospital mais próximo.

Caso se tenha esquecido de tomar Zerit

Se por acaso se esqueceu de tomar uma dose, então deve simplesmente tomar a dose normal quando for o momento de tomar a dose seguinte. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Zerit

A decisão de parar de tomar Zerit deve ser discutida com o médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

No tratamento da infeção pelo VIH nem sempre é possível diferenciar entre efeitos indesejáveis causados pelo Zerit, ou os que são causados por outros medicamentos que pode estar a tomar ao mesmo tempo, ou pelas complicações da infeção. Por isso, é importante que informe o seu médico de qualquer alteração no seu estado de saúde.

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

O tratamento com estavudina (Zerit) causa frequentemente uma perda de gordura nas pernas, braços e face (lipoatrofia). Esta perda de gordura corporal tem demonstrado não ser completamente reversível após a interrupção da estavudina. O seu médico deverá monitorizar os sinais de lipoatrofia. Informe o seu médico se notar qualquer perda de gordura das suas pernas, braços e face. Quando estes sinais ocorrerem, Zerit deve ser interrompido e o seu tratamento para o VIH deve ser alterado.

Os doentes tratados com Zerit comunicaram os seguintes efeitos secundários:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- hiperlactatemia assintomática (aumento de ácido no organismo)
- lipoatrofia
- depressão
- sintomas neurológicos periféricos incluindo neuropatia periférica, parestesia e neurite periférica (dormência, fraqueza, formigueiro ou dor nos braços e pernas)
- tonturas, sonolência estranhas, dor de cabeça
- insónia (dificuldade em dormir), sonolência (adormecimento), pensamentos estranhos
- náuseas, dor abdominal (dor no estômago ou desconforto)
- náuseas, dispepsia (indigestão)
- erupção cutânea, prurido (comichão)
- fadiga (cansaço extremo)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- acidose láctica (aumento de ácido no sangue) em alguns casos envolvendo fraqueza motora (fraqueza nos braços, pernas ou mãos)
- ginecomastia (aumento da mama no homem)
- anorexia (perda de apetite), ansiedade, instabilidade emocional
- pancreatite (inflamação do pâncreas), vômitos
- hepatite (inflamação do fígado), icterícia (amarelecimento da pele ou olhos)
- urticária (erupção cutânea com comichão), artralgia (dor nas articulações)
- mialgia (dor muscular contínua), astenia (cansaço não habitual ou fraqueza)

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- anemia
- hiperglicemia (níveis elevados de açúcar no sangue)
- esteatose hepática (gordura no fígado)

Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

- trombocitopenia, neutropenia (doenças do sangue)
- diabetes *mellitus*
- fraqueza motora (mais frequentemente comunicada com hiperlactatemia sintomática ou síndrome de acidose láctica)
- insuficiência hepática

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice I](#)*. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Zerit

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, no rótulo do frasco e/ou do blister, a seguir a VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar a temperatura inferior a 25°C (blister de blister/alu).

Não conservar acima de 30°C (frascos de PEAD).

Conservar na embalagem de origem.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Zerit

- A substância ativa é a estavudina (30 mg)
- Os outros componentes do pó contido na cápsula são: lactose (180 mg), estearato de magnésio, celulose microcristalina e glicolato de amido sódico.
- Os componentes do corpo da cápsula são: gelatina, corante de óxido de ferro (E172), dióxido de silício, laurilsulfato de sódio e corante dióxido de titânio (E171).
- As gravações no corpo da cápsula são feitas com tinta preta edível contendo goma laca, propilenoglicol, água purificada, hidróxido de potássio e óxido de ferro (E172).

Qual o aspeto de Zerit e conteúdo da embalagem

As cápsulas de Zerit 30 mg são cor de laranja escuro e claro e marcadas com “BMS 1966” num lado e “30” no outro lado. Zerit 30 mg cápsulas é fornecido em embalagem blister com 56 cápsulas ou em frasco com 60 cápsulas. O frasco contém um exsiccante para proteger as cápsulas do excesso de humidade.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Reino Unido

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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 361140

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tel: +372 649 1030
Tlf: + 47 67 55 53 50

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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 21 250

Sverige

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

United Kingdom

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {mes, ano}.

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Folheto Informativo: Informação para o utilizador

Zerit 40 mg cápsulas Estavudina

Leia com atenção este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais da doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O contém este folheto:

1. O que é Zerit e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Zerit
3. Como tomar Zerit
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Zerit
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Zerit e para que é utilizado

Zerit pertence a um grupo particular de medicamentos antirretrovirais, também conhecidos por antirretrovirais, denominados inibidores da transcriptase reversa nucleosido (ITRN).

São usados no tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH).

Este medicamento, em combinação com outros antirretrovirais, reduz a carga viral do VIH, mantendo-a em níveis baixos. Também aumenta a contagem das células CD4. As células CD4 têm um papel importante na manutenção do sistema imunitário saudável contribuindo na defesa contra a infeção. A resposta ao tratamento com Zerit varia entre os doentes. O seu médico controlará a eficácia do seu tratamento.

Zerit pode melhorar a sua condição, mas não é uma cura para a infeção pelo VIH. Poderá continuar a transmitir o VIH enquanto toma este medicamento, apesar de se reduzir o risco com uma terapêutica antirretroviral eficaz. Converse com o seu médico sobre as precauções necessárias para evitar que infete outras pessoas.

Durante o tratamento podem surgir outras infeções associadas a imunidade enfraquecida (infeções oportunistas). Estas infeções necessitarão de tratamento específico, por vezes preventivo.

2. O que precisa de saber antes de tomar Zerit

Não tome Zerit

- Se tem alergia (hipersensibilidade) à estavudina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).. Contacte o médico ou farmacêutico para se aconselhar.
- Caso esteja a tomar didanosina, utilizada para tratar infeção com o VIH.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Zerit

Antes do tratamento com Zerit, deverá ter informado o seu médico:

- se sofrer de doença renal ou hepática (como seja a hepatite)

- se teve neuropatia periférica (entorpecimento persistente, formiguelo ou dor nos pés e/ou nas mãos)
- se sofreu de pancreatite (inflamação do pâncreas).

Zerit pode causar uma condição por vezes fatal, denominada acidose láctica, associada a um aumento do fígado. Esta condição em geral não ocorre senão alguns meses após o início do tratamento. Este efeito secundário raro, mas muito grave, ocorre com mais frequência em doentes do sexo feminino, em particular se tiverem excesso de peso corporal. Foram ainda relatados casos raros de falência hepática/falência renal ou hepatite fatal.

Os doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com agentes antirretrovirais estão em risco aumentado para efeitos secundários graves e potencialmente fatais e podem requerer testes sanguíneos para controlar a função hepática.

Deve contactar o médico se uma das seguintes situações se desenvolver:

- entorpecimento persistente, sensação de formiguelo ou dor nos pés e/ou nas mãos (pode indicar o início de neuropatia periférica, um efeito adverso que afeta os nervos), fraqueza muscular
- dor abdominal, náuseas ou vômitos
- respiração acelerada, sonolência (o que pode indicar pancreatite, perturbação hepática, como seja hepatite ou acidose láctica).

Em alguns doentes com infeção avançada por VIH (SIDA) e história de infeção oportunista, podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação resultantes de infeções anteriores pouco tempo após o início do tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas se devem a um aumento da resposta imunitária do organismo, habilitando-o a combater infeções que possam ter existido sem sintomas evidentes. Se notar quaisquer sintomas de infeção, por favor informe imediatamente o seu médico. Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infeção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.

Durante o tratamento com Zerit, existe uma perda gradual de gordura subcutânea (gordura localizada sob a pele) que é mais notável na face, nas pernas e nos braços. Contacte o seu médico no caso de detetar tais alterações.

Problemas ósseos

Alguns doentes a tomar Zerit podem desenvolver uma doença óssea chamada osteonecrose (morte do tecido ósseo provocada por falta de afluxo de sangue ao osso). A duração da terapêutica antirretroviral combinada, a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado, entre outros, podem ser alguns dos inúmeros fatores de risco para o desenvolvimento desta doença. Os sinais de osteonecrose são rigidez, mal-estar e dores nas articulações (especialmente na anca, joelho e ombro) e dificuldade de movimentos. Por favor informe o seu médico se notar qualquer um destes sintomas.

Outros medicamentos e Zerit

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não tome Zerit se estiver a tomar didanosina, utilizada para tratar a infeção pelo VIH.

Informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos, dado que podem ocorrer interações indesejáveis:

- zidovudina, utilizada para o tratamento da infeção pelo VIH
- doxorubicina, utilizada para o tratamento do cancro
- ribavirina, utilizada para o tratamento da infeção pelo VHC.

Zerit com alimentos e bebidas

Para o efeito máximo, Zerit deve ser tomado com o estômago vazio, e de preferência pelo menos uma hora antes da refeição. Se não for possível, as cápsulas podem ser tomadas com uma refeição ligeira.

Gravidez e aleitamento

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

Tem que consultar o seu médico para discutir os potenciais efeitos secundários e os benefícios e risco da terapêutica antirretroviral para si e para a criança. Foi relatada acidose láctica (por vezes fatal) em grávidas que receberam Zerit em associação com outro tratamento antirretroviral.

Se tomou Zerit durante a gravidez, o seu médico pode pedir-lhe regularmente análises ao sangue e outros testes de diagnóstico para monitorizar o desenvolvimento da criança. Em crianças cujas mães utilizaram ITRNs durante a gravidez, o benefício da proteção contra o HIV supera o risco de efeitos secundários.

Aleitamento

Informe o médico se estiver a amamentar. Recomenda-se que as mulheres infectadas com o VIH não devem amamentar para evitar a transmissão do VIH à criança.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Zerit pode causar tonturas e sonolência.

Se estiver afetado, não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas.

Zerit contém lactose

Estas cápsulas contêm lactose. Se foi informado pelo seu médico de que é intolerante a alguns açúcares, deverá contactá-lo antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Zerit

Tomar este medicamento sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas. O seu médico definiu a dose diária com base no seu peso e características individuais. Cumpra rigorosamente as recomendações porque terá mais hipóteses de retardar o desenvolvimento de resistência ao medicamento. Não altere a posologia por sua iniciativa. Continue a tomar o medicamento até que o médico o suspenda.

Para adultos com peso corporal de 30 kg ou mais, a dose inicial habitual é de 30 ou 40 mg, duas vezes ao dia (com aproximadamente 12 horas de intervalo entre as tomas).

Para obter a absorção ótima, as cápsulas devem ser engolidas com um copo de água, de preferência pelo menos uma hora antes da refeição e com o estômago vazio. Se não for possível, Zerit também pode ser tomado com uma refeição ligeira.

Se tiver problemas em engolir as cápsulas pode perguntar ao médico sobre a possibilidade de mudar para a solução oral ou pode abrir a cápsula com cuidado e misturar o conteúdo com os alimentos.

Utilização em crianças

Para crianças com peso corporal igual ou superior a 30 kg, a dose inicial habitual é de 30 ou 40 mg, duas vezes ao dia (com aproximadamente 12 horas de intervalo entre as tomas).

As crianças de idade superior a 3 meses, com peso corporal inferior a 30 kg, devem receber 1 mg/kg duas vezes por dia.

Se tomar mais Zerit do que deveria

Se tomou demasiadas cápsulas ou se alguém acidentalmente engolir algumas, não há risco imediato. Contudo, deve contactar o médico ou o hospital mais próximo.

Caso se tenha esquecido de tomar Zerit

Se por acaso se esqueceu de tomar uma dose, então deve simplesmente tomar a dose normal quando for o momento de tomar a dose seguinte. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Zerit

A decisão de parar de tomar Zerit deve ser discutida com o médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

No tratamento da infeção pelo VIH nem sempre é possível diferenciar entre efeitos indesejáveis causados pelo Zerit, ou os que são causados por outros medicamentos que pode estar a tomar ao mesmo tempo, ou pelas complicações da infeção. Por isso, é importante que informe o seu médico de qualquer alteração no seu estado de saúde.

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

O tratamento com estavudina (Zerit) causa frequentemente uma perda de gordura nas pernas, braços e face (lipoatrofia). Esta perda de gordura corporal tem demonstrado não ser completamente reversível após a interrupção da estavudina. O seu médico deve monitorizar os sinais de lipoatrofia. Informe o seu médico se notar qualquer perda de gordura das suas pernas, braços e face. Quando estes sinais ocorrerem, Zerit deve ser interrompido e o seu tratamento para o VIH deve ser alterado.

Os doentes tratados com Zerit comunicaram os seguintes efeitos secundários:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- hiperlactatemia assintomática (aumento de ácido no organismo)
- lipoatrofia
- depressão
- sintomas neurológicos periféricos incluindo neuropatia periférica, parestesia e neurite periférica (dormência, fraqueza, formigueiro ou dor nos braços e pernas)
- tonturas, sons estranhos, dor de cabeça
- insónia (dificuldade em dormir), sonolência (adormecimento), pensamentos estranhos
- náuseas, dor abdominal (dor no estômago ou desconforto)
- náuseas, dispepsia (indigestão)
- erupção cutânea, prurido (comichão)
- fadiga (cansaço extremo)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- acidose láctica (aumento de ácido no sangue) em alguns casos envolvendo fraqueza motora (fraqueza nos braços, pernas ou mãos)
- ginecomastia (aumento da mama no homem)
- anorexia (perda de apetite), ansiedade, instabilidade emocional
- pancreatite (inflamação do pâncreas), vômitos
- hepatite (inflamação do fígado), icterícia (amarelecimento da pele ou olhos)
- urticária (erupção cutânea com comichão), artralgia (dor nas articulações)
- mialgia (dor muscular contínua), astenia (cansaço não habitual ou fraqueza)

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- anemia
- hiperglicemia (níveis elevados de açúcar no sangue)
- esteatose hepática (gordura no fígado)

Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

- trombocitopenia, neutropenia (doenças do sangue)
- diabetes *mellitus*
- fraqueza motora (mais frequentemente comunicada com hiperlactatemia sintomática ou síndrome de acidose láctica)
- insuficiência hepática

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice I](#) *. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Zerit

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, no rótulo do frasco e/ou do blister, a seguir a VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar a temperatura inferior a 25°C (blister de blister/alu).

Não conservar acima de 30°C (frascos de PEAD).

Conservar na embalagem de origem.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Zerit

- A substância ativa é a estavudina (40 mg).
- Os outros componentes do pó contido na cápsula são: lactose (240 mg), estearato de magnésio, celulose microcristalina e glicolato de amido sódico.
- Os componentes do corpo da cápsula são: gelatina, corante de óxido de ferro (E172), dióxido de silício, laurilsulfato de sódio e corante dióxido de titânio (E171).
- As gravações no corpo da cápsula são feitas com tinta preta edível contendo goma laca, propilenoglicol, água purificada, hidróxido de potássio e óxido de ferro (E172).

Qual o aspeto de Zerit e conteúdo da embalagem

As cápsulas de Zerit 40 mg são cor de laranja escuro e marcadas com “BMS 1967” num lado e “40” no outro lado. Zerit 40 mg cápsulas é fornecido em embalagem blister com 56 cápsulas ou em frasco com 60 cápsulas. O frasco contém um excicante para proteger as cápsulas do excesso de humidade.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Reino Unido

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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 361140

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tel: +372 649 1030
Tlf: + 47 67 55 53 50

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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 21 250

Sverige

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

United Kingdom

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {mes, ano}.

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Folheto Informativo: Informação para o utilizador

Zerit 200 mg pó para solução oral

Estavudina

Leia com atenção este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais da doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O contém este folheto:

1. O que é Zerit e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Zerit
3. Como tomar Zerit
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Zerit
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Zerit e para que é utilizado

Zerit pertence a um grupo particular de medicamentos antirretrovirais, também conhecidos por antirretroviral, denominados inibidores da transcriptase reversa nucleosido (ITRN).

São usados no tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH).

Este medicamento, em combinação com outros antirretrovirais, reduz a carga viral do VIH, mantendo-a em níveis baixos. Também aumenta a contagem das células CD4. As células CD4 têm um papel importante na manutenção do sistema imunitário saudável contribuindo na defesa contra a infeção. A resposta ao tratamento com Zerit varia entre os doentes. O seu médico controlará a eficácia do seu tratamento.

Zerit pode melhorar a sua condição, mas não é uma cura para a infeção pelo VIH. Poderá continuar a transmitir o VIH enquanto toma este medicamento, apesar de se reduzir o risco com uma terapêutica antirretroviral eficaz.

Converse com o seu médico sobre as precauções necessárias para evitar que infete outras pessoas. Durante o tratamento podem surgir outras infeções associadas a imunidade enfraquecida (infeções oportunistas). Estas infeções necessitarão de tratamento específico, por vezes preventivo.

2. O que precisa de saber antes de tomar Zerit

Não tome Zerit

- Se tem alergia (hipersensibilidade) à estavudina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Contacte o médico ou farmacêutico para se aconselhar.
- Caso esteja a tomar didanosina, utilizada para tratar a infeção com o VIH.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Zerit

Antes do tratamento com Zerit, deverá ter informado o seu médico:

- se sofrer de doença renal ou hepática (como seja a hepatite)

- se teve neuropatia periférica (entorpecimento persistente, formiguelo ou dor nos pés e/ou nas mãos)
- se sofreu de pancreatite (inflamação do pâncreas).

Zerit pode causar uma condição por vezes fatal, denominada acidose láctica, associada a um aumento do fígado. Esta condição em geral não ocorre senão alguns meses após o início do tratamento. Este efeito secundário raro, mas muito grave, ocorre com mais frequência em doentes do sexo feminino, em particular se tiverem excesso de peso corporal. Foram ainda relatados casos raros de falência hepática/falência renal ou hepatite fatal. Os doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com agentes antirretroviral estão em risco aumentado para efeitos secundários graves e potencialmente fatais e podem requerer testes sanguíneos para controlar a função hepática.

Deve contactar o médico se uma das seguintes situações se desenvolver:

- entorpecimento persistente, sensação de formiguelo ou dor nos pés e/ou nas mãos (pode indicar o início de neuropatia periférica, um efeito adverso que afeta os nervos), fraqueza muscular
- dor abdominal, náuseas ou vômitos
- respiração acelerada, sonolência (o que pode indicar pancreatite, perturbação hepática, como seja hepatite ou acidose láctica).

Em alguns doentes com infeção avançada por VIH (SIDA) e história de infeção oportunista, podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação resultantes de infeções anteriores, pouco tempo após o início do tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas se devem a um aumento da resposta imunitária do organismo, habilitando-o a combater infeções que possam ter existido sem sintomas evidentes. Se notar quaisquer sintomas de infeção, por favor informe imediatamente o seu médico. Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infeção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar qualquer sintoma de infeção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.

Durante o tratamento com Zerit, existe uma perda gradual de gordura subcutânea (gordura localizada sob a pele) que é mais notável na face, nas pernas e nos braços. Contacte o seu médico no caso de detetar tais alterações.

Problemas ósseos

Alguns doentes a tomar Zerit podem desenvolver uma doença óssea chamada osteonecrose (morte do tecido ósseo provocada por falta de afluxo de sangue ao osso). A duração da terapêutica antirretroviral combinada, a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado, entre outros, podem ser alguns dos inúmeros fatores de risco para o desenvolvimento desta doença. Os sinais de osteonecrose são rigidez, mal-estar e dores nas articulações (especialmente na anca, joelho e ombro) e dificuldade de movimentos. Por favor informe o seu médico se notar qualquer um destes sintomas.

Outros medicamentos e Zerit

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não tome Zerit se estiver a tomar didanosina, utilizada para tratar a infeção pelo VIH.

Informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos, dado que podem ocorrer interações indesejáveis:

- zidovudina, utilizada para o tratamento da infeção pelo VIH
- doxorubicina, utilizada para o tratamento do cancro
- ribavirina, utilizada para o tratamento da infeção pelo VHC.

Zerit com alimentos e bebidas

Para o efeito máximo, Zerit deve ser tomado com o estômago vazio, e de preferência pelo menos uma hora antes da refeição. Se não for possível, Zerit pode ser tomado com uma refeição ligeira.

Gravidez e aleitamento

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

Tem que consultar o seu médico para discutir os potenciais efeitos secundários e os benefícios e riscos da terapêutica antirretroviral para si e para a criança. Foi relatada acidose láctica (por vezes fatal) em grávidas que receberam Zerit em associação com outro tratamento antirretroviral.

Se tomou Zerit durante a gravidez, o seu médico pode pedir-lhe regularmente análises ao sangue e outros testes de diagnóstico para monitorizar o desenvolvimento da criança. Em crianças cujas mães utilizaram ITRNs durante a gravidez, o benefício da proteção contra o HIV supera o risco de efeitos secundários.

Aleitamento

Informe o médico se estiver a amamentar. Recomenda-se que as mulheres infetadas com o VIH não devem amamentar para evitar a transmissão do VIH à criança.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Zerit pode causar tonturas e sonolência.

Se estiver afetado, não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas.

Zerit contém sacarose e conservantes

Após a reconstituição com água, a solução terá 50 mg de sacarose por mililitro da solução. Tal deverá ser tido em consideração nos doentes com diabetes melítus. Se foi informado pelo seu médico de que é intolerante a alguns açúcares, deverá contactá-lo antes de tomar este medicamento. Pode ser prejudicial para os dentes.

Este medicamento contém metilhidroxibenzoato (E218) e propilhidroxibenzoato (E216), que podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

3. Como tomar Zerit

Tomar este medicamento sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas. O seu médico definiu a dose diária com base no seu peso e características individuais. Cumpra rigorosamente as recomendações porque terá mais hipóteses de retardar o desenvolvimento de resistência ao medicamento. Não altere a posologia por sua iniciativa. Continue a tomar o medicamento até que o médico o suspenda. Para adultos com peso corporal de 30 kg ou mais, a dose inicial habitual é de 30 ou 40 mg, duas vezes ao dia (com aproximadamente 12 horas de intervalo entre as tomas).

Para obter a absorção ótima, Zerit deve ser tomado pelo menos uma hora antes da refeição e com o estômago vazio. Se não for possível, Zerit pode ser tomado com uma refeição ligeira.

Para preparar a solução pronta a usar, misture o pó com 202 ml de água ou junte água, lentamente, até ao limite superior do rótulo do frasco, tal como mostrado pelas marcas da seta impressa. Tapar bem o frasco e agitar bem para que o pó se dissolva completamente. Tomar a solução com o auxílio da colher-medida. Para lactentes que necessitem de uma dose inferior a 10 ml, peça ao farmacêutico uma seringa para medir com exatidão a dose oral. Não se preocupe se a solução se mostrar turva, é normal. Se necessário, pergunte ao médico ou farmacêutico.

Utilização em crianças

Para crianças com peso corporal igual ou superior a 30 kg, a dose inicial habitual é de 30 ou 40 mg, duas vezes ao dia (com aproximadamente 12 horas de intervalo entre as tomas).

Crianças desde o nascimento até 13 dias de idade devem receber 0,5 mg/kg duas vezes por dia.
Crianças com, pelo menos, 14 dias de idade e cujo peso corporal seja inferior a 30 kg devem receber 1 mg/kg duas vezes ao dia.

Se tomar mais Zerit do que deveria

Se tomar uma dose excessiva ou se alguém acidentalmente engolir a solução, não há risco imediato. Contudo, deve contactar o médico (ou o hospital mais próximo).

Caso se tenha esquecido de tomar Zerit

Se por acaso se esqueceu de tomar uma dose, então deve simplesmente tomar a dose normal quando for o momento de tomar a dose seguinte. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Zerit

A decisão de parar de tomar Zerit deve ser discutida com o médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

No tratamento da infeção pelo VIH nem sempre é possível distinguir entre efeitos indesejáveis causados pelo Zerit, ou os que são causados por outros medicamentos que pode estar a tomar ao mesmo tempo, ou pelas complicações da infeção. Por isso, é importante que informe o seu médico de qualquer alteração no seu estado de saúde.

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

O tratamento com estavudina (Zerit) causa frequentemente perda de gordura nas pernas, braços e face (lipoatrofia). Esta perda de gordura corporal tem demonstrado não ser completamente reversível após a interrupção da estavudina. O seu médico deverá monitorizar os sinais de lipoatrofia. Informe o seu médico se notar qualquer perda de gordura nas suas pernas, braços e face. Quando estes sinais ocorrerem, Zerit deve ser interrompido e o seu tratamento para o VIH deve ser alterado.

Os doentes tratados com Zerit comunicaram os seguintes efeitos secundários:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- hiperlactatemia assintomática (aumento de ácido no organismo)
- lipoatrofia
- depressão
- sintomas neurológicos periféricos incluindo neuropatia periférica, parestesia e neurite periférica (dormência, fraqueza, formigueiro ou dor nos braços e pernas)
- tonturas, sonhos estranhos, dor de cabeça
- insónia (dificuldade em dormir), sonolência (adormecimento), pensamentos estranhos
- diarreia, dor abdominal (dor no estômago ou desconforto)
- náuseas, dispepsia (indigestão)
- erupção cutânea, prurido (comichão)
- fadiga (cansaço extremo)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- acidose láctica (aumento de ácido no sangue) em alguns casos envolvendo fraqueza motora (fraqueza nos braços, pernas ou mãos)
- ginecomastia (aumento da mama no homem)
- anorexia (perda de apetite), ansiedade, instabilidade emocional
- pancreatite (inflamação do pâncreas), vômitos
- hepatite (inflamação do fígado), icterícia (amarelecimento da pele ou olhos)
- urticária (erupção cutânea com comichão), artralgia (dor nas articulações)
- mialgia (dor muscular contínua), astenia (cansaço não habitual ou fraqueza)

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- anemia
- hiperglicemia (níveis elevados de açúcar no sangue)
- esteatose hepática (gordura no fígado)

Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

- trombocitopenia, neutropenia (doenças do sangue)
- diabetes *mellitus*
- fraqueza motora (mais frequentemente comunicada com hiperlactatemia sintomática ou síndrome de acidose láctica)
- insuficiência hepática

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V*](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Zerit

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco e na embalagem exterior, a seguir a VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar o pó acima de 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger do excesso de humidade.

A solução oral após a preparação é estável durante 30 dias no frigorífico (2°C - 8°C).

Manter o frasco bem fechado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Zerit

- A substância ativa é a estavudina (200 mg)
- Os outros componentes do pó são: aroma de cereja, metilhidroxibenzoato (E218), propilhidroxibenzoato (E216), dióxido de silício, simeticone, carmelose sódica, ácido sórbico, emulsificantes de estearato e sacarose.

Qual o aspeto de Zerit e conteúdo da embalagem

O pó contém 200 mg de estavudina. A solução reconstituída contém 1 mg de estavudina por ml. Antes da reconstituição o pó de Zerit apresenta-se como um pó de cor praticamente branca a rosa pálido, arenoso. Após reconstituição com 202 ml de água, origina 210 ml de uma solução turva, sem cor até ligeiramente rosa.

Zerit 200 mg pó para solução oral é fornecido em frasco de 200 ml.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Irlanda

Fabricante

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Contrada Fontana del Ceraso

03012 Anagni (FR)

Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Belgique/België/Belgien

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

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Liechtenstein

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 45 06

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Tel: +49 89 121 42-0

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.

Tel: + 31 (0)30 300 2222

Eesti

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

Tel: +372 640 1030

Tlf: + 47 67 55 53 50

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH

Tel: + 43 1 60 14 30

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {mês ano}.

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.