

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

**Medicamentul nu mai este autorizat**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Zerit 15 mg capsule  
Fiecare capsulă conține stavudină 15 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:  
Fiecare capsulă conține lactoză anhidră 80,84 mg.  
Fiecare capsulă conține lactoză monohidrat 40,42 mg.

Zerit 20 mg capsule  
Fiecare capsulă conține stavudină 20 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:  
Fiecare capsulă conține lactoză anhidră 121,30 mg.  
Fiecare capsulă conține lactoză monohidrat 60,66 mg.

Zerit 30 mg capsule  
Fiecare capsulă conține stavudină 30 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:  
Fiecare capsulă conține lactoză anhidră 121,09 mg.  
Fiecare capsulă conține lactoză monohidrat 60,54 mg.

Zerit 40 mg capsule  
Fiecare capsulă conține stavudină 40 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:  
Fiecare capsulă conține lactoză anhidră 159,06 mg.  
Fiecare capsulă conține lactoză monohidrat 79,53 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Zerit 15 mg capsule  
Capsulele sunt de culoare roșu și galben, opace și inscripționate pe o parte cu "BMS" deasupra unui cod BMS "1964" și cu "15" pe cealaltă parte.

Zerit 20 mg capsule  
Capsulele sunt de culoare maron, opace și inscripționate pe o parte cu "BMS" deasupra unui cod BMS "1965" și cu "20" pe cealaltă parte.

Zerit 30 mg capsule

Capsulele sunt de culoare portocaliu deschis și închis, opace și inscripționate pe o parte cu "BMS" deasupra unui cod BMS "1966" și cu "30" pe cealaltă parte.

Zerit 40 mg capsule

Capsulele sunt de culoare portocaliu închis, opace și inscripționate pe o parte cu “BMS” deasupra unui cod BMS “1967” și cu “40” pe cealaltă parte.

#### 4. DATE CLINICE

##### 4.1 Indicații terapeutice

Zerit este indicat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul pacienților infectați cu HIV adulți și copii (cu vârsta de peste 3 luni) numai atunci când alte medicamente antiretrovirale nu pot fi utilizate. Durata tratamentului cu Zerit trebuie limitată la cea mai scurtă perioadă de timp posibilă (vezi pct. 4.2).

##### 4.2 Doze și mod de administrare

Terapia trebuie inițiată de către un medic specializat în tratamentul infecției cu HIV (vezi și pct. 4.4).

Pentru pacienții care încep tratamentul cu Zerit, durata acestuia trebuie limitată la cea mai scurtă perioadă de timp posibilă, urmată de o trecere la un tratament alternativ adecvat ori de câte ori este posibil. Pacienții care continuă tratamentul cu Zerit trebuie evaluați frecvent și trecuți la un tratament alternativ adecvat ori de câte ori este posibil (vezi pct. 4.4).

##### Doze

*Adulți:* doza orală recomandată este

Greutatea pacientului	Dozaul Zerit
< 60 kg	30 mg de două ori pe zi (la intervale de 12 ore)
≥ 60 kg	40 mg de două ori pe zi (la intervale de 12 ore)

*Copii și adolescenți*

*Adolescenți, copii și sugari cu vârstă peste 3 luni:* doza orală recomandată este

Greutatea pacientului	Dozaul Zerit
< 30 kg	1 mg/kg de două ori pe zi (la intervale de 12 ore)
≥ 30 kg	doza de la adult

Prezentarea sub formă de pulbere a ZERIT trebuie să se utilizeze la sugari cu vârsta sub 3 luni. Pacienții adulți care au probleme la înghițirea capsulelor trebuie să-l întrebe pe medicul lor despre posibilitatea schimbării cu prezentarea sub formă de pulbere a acestui medicament.

Se recomandă să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru forma farmaceutică - pulbere.

##### *Ajustările dozei*

*Neuropatie periferică:* dacă apar simptome de neuropatie periferică (caracterizată, de regulă, prin amorțeli persistente, furnicături sau dureri la nivelul picioarelor și/sau mâinilor) (vezi pct. 4.4), dacă este necesar, pacienților trebuie să li se schimbe regimul terapeutic cu un regim terapeutic alternativ. În cazurile rare în care această schimbare nu este adecvată, poate fi luată în considerare scăderea dozei de stavudină, timp în care simptomele de neuropatie periferică vor fi monitorizate atent și se va menține o supresie virologică satisfăcătoare.

În fiecare caz trebuie evaluat raportul dintre beneficiile posibile ale scăderii dozei și riscuri – care pot fi rezultatul acestei măsuri terapeutice (concentrații intracelulare mai mici).

## Grupe speciale de pacienți

**Vârstnici:** Zerit nu a fost studiat în mod specific la pacienții cu vârsta peste 65 de ani.

**Insuficiență hepatică:** nu este necesară ajustarea dozei inițiale.

**Insuficiență renală:** sunt recomandate următoarele doze

Greutatea pacientului	Dozajul Zerit (conform clearance-ului la creatinină)	
	26-50 ml/min	≤ 25 ml/min (incluzând dependența de dializă*)
< 60 kg	15 mg de două ori pe zi	15 mg la intervale de 24 ore
≥ 60 kg	20 mg de două ori pe zi	20 mg la intervale de 24 ore

\* La pacienții hemodializați, Zerit trebuie administrat după terminarea sesiunii de hemodializă și la aceeași oră în zilele fără hemodializă.

Deoarece excreția urinară este o cale principală de eliminare a stavudinei și la copii și adolescenți, clearance-ul stavudinei poate fi diminuat la copiii cu insuficiență renală. La acest grup de pacienți, cu toate că nu sunt date suficiente pentru a se recomanda ajustarea specifică a dozelor de Zerit, trebuie luată în considerare reducerea dozei și/sau creșterea intervalului dintre administrări, proporțional cu reducerea dozei de la adulți. Nu există recomandări privind doza la copii cu vârsta sub 3 luni cu insuficiență renală.

## Mod de administrare

Pentru o absorbție optimă, Zerit trebuie administrat în condiții de repaus alimentar (de exemplu: cu cel puțin 1 oră înainte de mese) dar, dacă aceasta nu este posibil, poate fi administrat cu o masă ușoară. De asemenea, Zerit poate fi administrat prin deschiderea atentă a capsulei și omogenizarea conținutului cu alimente.

## 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții listați la pct.6.1.

Administrarea concomitentă cu didanozină, din cauza potențialului de evenimente grave și / sau care pun viața în pericol în special acidoză lactică, tulburări ale funcției hepatice, pancreatită și neuropatie periferică (vezi pct 4.4 și 4.5).

## 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Deși s-a demonstrat că supresia virală eficientă cu tratament antiretroviral reduce substanțial riscul de transmitere pe cale sexuală, nu poate fi exclus un risc rezidual. Pentru a preveni transmiterea, trebuie luate măsuri de precauție în conformitate cu ghidurile naționale.

Terapia cu stavudină este asociată cu câteva reacții adverse severe, cum sunt acidoza lactică, lipoatrofia și polineuropatia, al căror mecanism de fond potențial este toxicitatea mitocondrială. Date fiind aceste riscuri potențiale, trebuie făcută o evaluare a raportului risc-beneficiu pentru fiecare pacient și trebuie luată în considerare cu atenție o terapie antiretrovirală alternativă (vezi mai jos *Acidoza lactică, Lipoatrofie și Neuropatia periferică* și pct. 4.8).

*Acidoza lactică:* în legătură cu utilizarea stavudinei, a fost raportată acidoza lactică, asociată, de regulă, cu hepatomegalie și steatoză hepatică. Simptomele precoce (hiperlactacidemie simptomatică) includ simptome digestive benigne (greață, vărsături și dureri abdominale), stare nespecifică de rău, anorexie, scădere în greutate, simptome respiratorii (tahipnee și/sau respirație profundă) sau simptome neurologice (incluzând slăbiciune motorie). Acidoza lactică are o mortalitate foarte mare și se poate asocia cu pancreatită, insuficiență hepatică, insuficiență renală sau paralizie motorie. În general, acidoza lactică apare după câteva sau mai multe luni de tratament. Tratatamentul cu stavudină trebuie întrerupt la apariția hiperlactacidemiei simptomatice și a acidozei metabolice/lactice, hepatomegaliei progresive sau creșterii rapide a valorii serice a aminotransferazei. În cazul administrării stavudinei oricărui pacient (îndeosebi femeie obeză) cu hepatomegalie, hepatită sau alți factori de risc cunoscuți pentru afecțiuni hepatice sau steatoză hepatică (incluzând anumite medicamente și alcoolul etilic), trebuie luate măsuri de precauție. Pacienții infectați concomitent cu virusul hepatitei C și tratați cu interferon alfa și ribavirină pot prezenta risc deosebit. Pacienții cu risc crescut trebuie supravegheați îndeaproape (vezi și pct. 4.6).

*Bolile hepatice:* au fost raportate hepatită sau insuficiență hepatică, care au avut evoluții letale în unele cazuri. La pacienții cu tulburări hepatice preexistente semnificative nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea stavudinei. Pacienții cu hepatită cronică de tip B sau C tratați cu terapie antiretrovirală combinată prezintă risc crescut de reacții adverse hepatice severe și cu potențial letal. În cazul administrării concomitente a terapiei antivirale pentru hepatită de tip B sau C, vă rugăm să citiți și informațiile despre produs relevante pentru aceste medicamente.

În cursul terapiei antiretrovirale combinate, pacienții cu disfuncție hepatică preexistentă, incluzând hepatita cronică activă, prezintă o frecvență crescută a anomaliilor funcționale hepatice și trebuie monitorizați conform practicii standard. La acești pacienți, dacă există dovezi ale agravării afecțiunii hepatice, trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului.

În cazul creșterii rapide a valorilor serice ale transaminazelor (ALT/AST, > 5 ori peste limita superioară a valorilor normale, LSVN), trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Zerit și cu orice alte medicamente cu potențial hepatotoxic.

#### *Lipoatrofie*

Tratatamentul cu stavudină a fost asociat cu dispariția grăsimii subcutanate, evidențiată în special la nivelul feței, membrilor și a feselor, având la bază toxicitatea mitocondrială.

În studii controlate, randomizate la pacienți netratați anterior, lipoatrofia clinică a apărut la o proporție mai mare de pacienți tratați cu stavudină comparativ cu alte nucleozide (tenofovir sau abacavir). Investigațiile prin absorbtometrie duală cu raze X (DEXA) au demonstrat pierdere generalizată a țesutului adipos la nivelul membrilor la pacienții tratați cu stavudină comparativ cu creșterea țesutului adipos la acest nivel sau cu absența modificărilor la pacienții tratați cu alți INRT (abacavir, tenofovir sau zidovudină). În cazul schemelor terapeutice care conțin stavudină, incidența și severitatea lipoatrofiei se acumulează în timp. În studiile clinice, trecerea de la tratamentul cu stavudină la alte nucleozide (tenofovir sau abacavir) a determinat creșterea adipozității la nivelul membrilor cu îmbunătățiri modeste sau absență a lipoatrofiei clinice. Date fiind riscurile potențiale ale administrării Zerit, inclusiv lipoatrofie, trebuie făcută o evaluare a raportului risc-beneficiu pentru fiecare pacient și trebuie luată în considerare cu atenție o terapie antiretrovirală alternativă. Pacienții tratați cu Zerit trebuie frecvent examinați și întrebați cu privire la semnele de lipoatrofie. Când se descoperă acest lucru, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Zerit.

#### *Greutate corporală și parametri metabolici*

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutății corporale, a concentrației lipidelor plasmatiche și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutății corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmatiche și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

*Neuropatia periferică:* până la 20% dintre pacienții tratați cu Zerit vor prezenta neuropatie periferică, adesea declanșându-se după câteva luni de tratament. Pacienții cu antecedente de neuropatie sau cu alți factori de risc (de exemplu, consumul de alcool etilic, utilizarea de medicamente, cum este isoniazida) prezintă un risc special. Pacienții trebuie monitorizați pentru simptome (amorțeli persistente, furnicăături sau dureri la nivelul picioarelor/mâinilor) și, dacă sunt prezente, pacienții trebuie trecuți pe o schemă terapeutică alternativă (vezi mai jos pct. 4.2 și Asocieri medicamentoase nerecomandate).

*Pancreatita:* la administrarea Zerit, pacienții cu antecedente de pancreatită au prezentat o incidență a pancreatitei de aproximativ 5%, comparativ cu aproximativ 2% la pacienții fără pancreatită în antecedente. Pacienții cu risc mare de pancreatită sau cei tratați cu medicamente cunoscute că sunt asociate cu apariția pancreatitei, trebuie supravegheați atent pentru simptomele de pancreatită.

*Sindromul reactivării imune:* la pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă în momentul instituirii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate să apară o reacție inflamatorie la germeni oportuniști asimptomatici sau reziduali care poate determina condiții clinice grave sau agravarea simptomelor. În mod specific, asemenea reacții au fost observate în primele săptămâni sau luni după inițierea TARC. Exemple relevante sunt: retinită cu cytomegalovirus, infecții micobacteriene generalizate și/sau locale și pneumonii cu *Pneumocystis carinii*. Trebuie evaluate orice simptome inflamatorii și, când este necesar, se va institui tratamentul adecvat. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) în stabilirea reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este foarte variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului.

*Osteonecroză:* cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, modificările de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la terapie combinată antiretrovirală (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralгии, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

*Intoleranța la lactoză:* capsula conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

*Asocieri medicamentoase nerecomandate:* la pacienții infectați cu HIV care au fost tratați cu stavudină în asociere cu hidroxiuree și didanozină (vezi pct. 4.3) au fost raportate pancreatită (letală și non-letală) și neuropatie periferică (în unele cazuri severă). În cadrul supravegherii după punerea pe piață, la pacienții infectați cu HIV tratați cu medicamente antiretrovirale și hidroxiuree au fost raportate cazuri de hepatotoxicitate și de insuficiență hepatică cu evoluție letală; evenimentele hepatice letale au fost raportate cel mai frecvent la pacienții tratați cu stavudină, hidroxiuree și didanozină. De aceea, hidroxiureea nu trebuie utilizată în tratamentul infecției cu HIV.

*Vârștii:* Zerit nu a fost studiat în mod specific la pacienții cu vârsta peste 65 de ani.

#### Copii și adolescenți

*Sugari cu vârsta mai mică de 3 luni:* datele de siguranță sunt disponibile din studiile clinice în care s-a administrat tratament până la 6 săptămâni la 179 nou-născuți și sugari cu vârsta < 3 luni (vezi pct. 4.8). Trebuie acordată o atenție deosebită antecedentelor de tratament antiretroviral și profilului de rezistență al tulpinii HIV a mamei.

*Disfuncțiile mitocondriale ca urmare a expunerii in utero:* analogii nucleozidici și nucleotidici pot determina afectări mitocondriale de diverse grade, care sunt mai pronunțate în cazul stavudinei, didanozinei și zidovudinei. Au fost raportate disfuncții mitocondriale la sugarii HIV-negativ expuși intrauterin și/sau post-natal la analogi nucleozidici (vezi și pct. 4.8); acestea au interesat predominant schemele de tratament conținând zidovudină. Principalele reacții adverse raportate sunt tulburări

hematologice (anemie, neutropenie) și tulburări metabolice (hiperlactacidemie, hiperlipazemie). Aceste evenimente au fost adesea tranzitorii. Au fost raportate rar unele tulburări neurologice cu debut tardiv (hipertonie, convulsii, comportament anormal). Până în prezent, nu se știe dacă astfel de tulburări neurologice sunt tranzitorii sau permanente. Aceste observații trebuie luate în considerare pentru orice copil expus intrauterin la analogi nucleozidici și nucleotidici, care prezintă manifestări clinice severe de etiologie necunoscută, în special de natură neurologică. Aceste observații nu vor afecta recomandările naționale curente care prevăd utilizarea terapiei antiretrovirale la femeile gravide pentru prevenirea transmiterii verticale a virusului HIV.

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă de stavudină cu didanozină este contraindicată, dat fiind că ambele medicamente prezintă un risc crescut de toxicitate mitocondrială (vezi pct 4.3 și 4.4).

Deoarece stavudina este secretată activ la nivelul tubilor renali, sunt posibile interacțiuni cu alte medicamente secretate activ la acest nivel, de exemplu cu trimetoprim. Totuși, nu au fost observate interacțiuni farmacocinetice relevante clinic cu lamivudina.

Zidovudina și stavudina sunt fosforilate de o enzimă celulară (timidin kinază), care fosforilează în special zidovudina, scăzând astfel fosforilarea stavudinei la forma sa activă de trifosfat. De aceea, nu se recomandă utilizarea în asociere a zidovudinei cu stavudina.

Studiile *in vitro* au arătat că activarea stavudinei este inhibată de doxorubicină și ribavirină, nu și de alte medicamente utilizate în tratamentul infecției cu HIV, care sunt fosforilate similar (de exemplu: didanozină, zalcitabină, ganciclovir și foscarnet). De aceea, administrarea concomitentă a stavudinei cu doxorubicina sau ribavirina trebuie făcută cu precauție. Nu a fost studiată influența stavudinei asupra cineticii fosforilării analogilor nucleozidici, alții decât zidovudina.

Nu s-au observat interacțiuni semnificative clinic ale nelfinavir cu stavudina singură sau cu stavudina în asociere cu didanozina.

Stavudina nu inhibă principalele izoenzime ale citocromului P450: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4; de aceea, este improbabil a se produce interacțiuni medicamentoase semnificative clinic cu medicamente metabolizate pe aceste căi.

Deoarece stavudina nu este legată de proteinele plasmatiche, nu se așteaptă ca aceasta să afecteze farmacocinetica medicamentelor care sunt legate de proteinele plasmatiche.

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile cu alte medicamente.

#### Copii și adolescenți

Studii privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

#### 6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

Zerit nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

La femeile gravide experiența clinică este limitată, dar s-au raportat cazuri de anomalii congenitale și de avort.

În studiul AI455-094, efectuat în Africa de Sud, au fost înrolate 362 de perechi mamă-copil, pentru a se studia profilaxia transmiterii de la mamă la copil. Femeile gravide netratate anterior au fost înrolate în studiu în săptămânile 34-36 de sarcină și li s-a administrat tratament antiretroviral până la naștere. Nou-născuților li s-a efectuat un tratament profilactic antiretroviral, același cu cel administrat

mamelor, în primele 36 ore după naștere și în continuare timp de 6 săptămâni. În brațele de tratament conținând stavudină, nou-născuții au fost tratați timp de 6 săptămâni cu stavudină 1 mg/kg de două ori pe zi. Timpul de supraveghere a fost până la vârsta de 24 de săptămâni.

Perechile mamă-copil au fost randomizate pentru a fi tratate cu stavudină (N= 91), didanozină (N= 94), stavudină + didanozină (N= 88) sau zidovudină (N= 89).

Intervalele de confidență 95% pentru ratele transmisiei de la mamă la copil au fost: 5,4-19,3% (stavudină), 5,2-18,7% (didanozină); 1,3-11,2% (stavudină + didanozină) și 1,9-12,6% pentru zidovudină.

Datele preliminare de siguranță din acest studiu (vezi și pct. 4.8), au arătat o mortalitate infantilă crescută în grupul de tratament cu stavudină + didanozină (10%), comparativ cu grupurile tratate cu stavudină (2%), didanozină (3%) sau zidovudină (6%), cu o incidență mai mare a născuților morți în grupul tratat cu stavudină + didanozină. În acest studiu nu s-au colectat date privind valoarea acidului lactic în ser.

Totuși, la femeile gravide cărora li s-a administrat asocierea de didanozină cu stavudină, cu sau fără alt tratament antiretroviral, s-a raportat acidoză lactică, uneori cu evoluție letală (vezi pct. 4.4 și pct. 4.4). La animale, reacții toxice embrio-fetale au fost observate numai la valori ale expunerii foarte mari. Studiile non-clinice au arătat că stavudina străbate bariera feto-placentară (vezi pct. 5.3). Până când vor fi disponibile informații suplimentare, Zerit trebuie utilizat în timpul sarcinii numai cu precauții speciale; există insuficiente informații pentru a recomanda Zerit pentru profilaxia transmiterii HIV de la mamă la copil.

#### Alăptarea

Se recomandă ca femeile infectate cu HIV să nu alăpteze în nici un caz, pentru a evita transmiterea HIV.

La om, datele disponibile privind excreția stavudinei în laptele matern sunt insuficiente pentru evaluarea riscului pentru sugar. Studiile efectuate la șobolani femele în perioada alăptării au arătat că stavudina se excretă în laptele matern. Prin urmare, mamele trebuie învățate să întrerupă alăptarea înaintea începerii tratamentului cu Zerit.

#### Fertilitatea

Nu s-au observat dovezi privind afectarea fertilității la șobolani la niveluri de expunere mari (de până la 216 ori decât cea observată la doză clinică recomandată).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Stavudina poate determina amețeli și/sau somnolență. Pacienții trebuie avertizați că în cazul apariției acestor simptome trebuie să evite activități cu risc crescut precum conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Terapia cu stavudină este asociată cu câteva reacții adverse severe, cum sunt acidoză lactică, lipoatrofie și polineuropatie, pentru care un mecanism de fond potențial este toxicitatea mitocondrială. Date fiind aceste riscuri potențiale, trebuie efectuată evaluarea raportului risc-beneficiu pentru fiecare pacient și trebuie luată în considerare cu atenție o terapie antiretrovirală alternativă (vezi pct. 4.4 și mai jos).

Cazuri de acidoză lactică, uneori cu evoluție letală, de regulă asociată cu hepatomegalie severă și steatoză hepatică, au fost raportate la < 1% dintre pacienții care utilizează stavudină în asociere cu alte medicamente antiretrovirale (vezi pct. 4.4).



Deficit motor a fost raportat rar la pacienții cărora li s-a administrat terapie antiretrovirală combinată, incluzând Zerit. Majoritatea cazurilor au apărut în cadrul hiperlactatemiei simptomatice sau a acidozei lactice (vezi pct. 4.4). Evoluția deficitului motor poate mima manifestările clinice ale sindromului Guillain-Barré (incluzând insuficiență respiratorie). Simptomele pot continua sau se pot agrava după întreruperea terapiei.

În legătură cu utilizarea stavudinei au fost raportate hepatită sau insuficiență hepatică, care au avut evoluție letală în unele cazuri (vezi pct. 4.4).

Lipoatrofia a fost raportată frecvent la pacienți tratați cu stavudină în asociere cu alte medicamente antiretrovirale (vezi pct. 4.4).

Neuropatia periferică a fost observată în studiile cu terapie combinată cu Zerit plus lamivudină și efavirenz; frecvența simptomelor neurologice periferice a fost de 19% (6% moderate până la severe) cu o rată de întrerupere a tratamentului din cauza neuropatiei de 2%. Pacienții au prezentat, de regulă, dispariția simptomelor după reducerea dozelor sau întreruperea administrării stavudinei.

Pancreatita, în unele cazuri letală, a fost raportată la 2-3% dintre pacienții înrolați în studiile clinice cu monoterapie (vezi pct. 4.4). Pancreatita a fost raportată la < 1% dintre pacienții în studiile cu terapie combinată cu Zerit.

#### Rezumatul reacțiilor adverse

Reacțiile adverse de severitate moderată sau mai mare cu o relație cel puțin posibilă cu schema terapeutică (pe baza atribuirii investigatorului) raportate la 46% de pacienți tratați cu Zerit în asociere cu lamivudină și efavirenz în două studii clinice randomizate și un studiu de urmărire pe termen lung (urmărire: durata mediană de 56 de săptămâni într-un interval de până la 119 săptămâni) sunt enumerate mai jos. Sunt enumerate și reacțiile adverse observate în perioada după punerea pe piață în asociere cu tratamentul antiretroviral care conținea stavudină. Frecvența reacțiilor adverse enumerate mai jos este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări hematologice și limfatice:	rare: anemie* foarte rare: neutropenie*, trombocitopenie*
Tulburări endocrine:	mai puțin frecvente: ginecomastie
Tulburări metabolice și de nutriție:	frecvente: lipoatrofie**, hiperlactacidemie asimptomatică mai puțin frecvente: acidoză lactică (în unele cazuri implicând slăbiciune motorie), anorexie rare: hiperglicemie* foarte rare: diabet zaharat*
Tulburări psihice:	frecvente: depresie mai puțin frecvente: anxietate, labilitate emoțională
Tulburări ale sistemului nervos:	frecvente: simptome neurologice periferice, incluzând neuropatie periferică, parestezie și nevrită periferică; amețeli; vise anormale; cefalee, insomnie; tulburări de gândire; somnolență foarte rare: slăbiciune motorie* (cel mai frecvent raportată în contextul hiperlactacidemiei simptomatice sau a sindromului de acidoză lactică)
Tulburări gastro-intestinale:	frecvente: diaree, durere abdominală, greață, dispepsie mai puțin frecvente: pancreatită, vărsături
Tulburări hepatobiliare:	mai puțin frecvente: hepatită sau icter rare: steatoză hepatică foarte rare: insuficiență hepatică*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:	frecvente: erupții cutanate, prurit mai puțin frecvente: urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:	mai puțin frecvente: artralgie, mialgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:	frecvente: fatigabilitate mai puțin frecvente: astenie

\* Reacții adverse observate după punerea pe piață în asociere cu tratament antiretroviral ce conține stavudină

\*\* Pentru mai multe detalii vezi pct. Descrierea anumitor reacții adverse.

#### Descrierea anumitor reacții adverse

*Sindromul reactivării imune:* la pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă în momentul instituirii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate să apară o reacție inflamatorie la germeni oportuniști asimptomatici sau reziduali. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

#### *Lipoatrofie*

Tratamentul cu stavudină determină dispariția grăsimii subcutanate, vizibilă în special la nivelul feței, membrilor și feselor. Incidența și severitatea lipoatrofiei sunt legate de expunerea cumulativă, și de multe ori nu este reversibilă când tratamentul cu stavudină este întrerupt. Pacienții cărora li se administrează Zerit trebuie examinați și evaluați în mod frecvent pentru semne de lipoatrofie. În cazul apariției acestor semne, trebuie întreruptă administrarea de Zerit (vezi pct. 4.4).

### *Parametrii metabolici*

În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri ale greutateii corporale, a concentrațiilor lipidelor plasmatică și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

*Osteonecroză:* au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori generali de risc dovediți, boală HIV avansată sau după expunere îndelungată la terapia combinată antiretrovirală (TARC). Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

### *Valori anormale ale testelor de laborator:*

valorile anormale ale testelor de laborator, raportate în aceste două studii clinice și într-un studiu de urmărire aflat în desfășurare, au inclus creșteri ale valorilor ALT ( $> 5 \times \text{LSVN}$ ) la 3%, ale valorilor AST ( $> 5 \times \text{LSVN}$ ) la 3%, a valorii lipazei ( $\geq 2,1 \text{ LSVN}$ ) la 3% dintre pacienții din grupul de tratament cu Zerit. Neutropenia ( $< 750 \text{ celule/mm}^3$ ) a fost raportată la 5%, trombocitopenia (număr de trombocite  $< 50000/\text{mm}^3$ ) la 2% și valoare mică a hemoglobinei ( $< 8 \text{ g/dl}$ ) la  $< 1\%$  dintre pacienții tratați cu Zerit.

Macrocitoza nu a fost evaluată în aceste studii, dar s-a dovedit că este asociată cu Zerit în un studiu precoce (VCM  $> 112 \text{ fl}$  observată la 30% dintre pacienții tratați cu Zerit).

### Copii și adolescenți

*Adolescenți, copii și sugari:* la copiii, nou-născuți până la adolescenți, care au fost tratați cu stavudină în studiile clinice, reacțiile adverse și valorile anormale grave ale testelor de laborator raportate au fost, în general, similare în ceea ce privește tipul și frecvența cu cele observate la adulți. Cu toate acestea, neuropatia periferică semnificativă clinic este mai puțin frecventă. Aceste studii includ ACTG 240, în care 105 copii cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 6 ani au fost tratați cu Zerit 2 mg/kg și zi pe o perioadă mediană de 6,4 luni, un studiu clinic controlat în care 185 nou-născuți au fost tratați cu Zerit 2 mg/kg și zi, fie în monoterapie, fie în asociere cu didanozină, de la naștere până la 6 săptămâni de viață și un studiu clinic în care 8 nou-născuți au fost tratați cu Zerit 2 mg/kg și zi în asociere cu didanozină și nelfinavir de la naștere până la 4 săptămâni de viață.

În studiul AI455-094 (vezi și pct. 4.6), perioada de urmărire de siguranță a fost redusă la numai 6 luni, ceea ce poate fi insuficient pentru a colecta date pe termen lung privind evenimentele adverse neurologice și toxicitatea mitocondrială. La 91 copii tratați cu stavudină, valorile anormale ale testelor de laborator de grad 3-4, relevante, au fost număr mic de neutrofile la 7%, valoare mică a hemoglobinei la 1%, creșterea valorii ALT la 1% și fără valori anormale ale lipazei. Nu s-au colectat date privind valoarea serică a acidului lactic. Între grupurile de tratament nu s-au observat diferențe importante în ceea ce privește frecvența reacțiilor adverse. Cu toate acestea, s-a observat mortalitate infantilă crescută în grupurile de tratament conținând stavudină + didanozină (10%), comparativ cu grupurile de tratament conținând stavudină (2%), didanozină (3%) sau zidovudină (6%), cu o incidență mai mare a născuților morți în grupul conținând stavudină + didanozină.

*Disfuncția mitocondrială:* analizarea bazei de date privind siguranța după punerea pe piață a arătat că reacțiile adverse indicatoare pentru disfuncție mitocondrială au fost raportate la nou-născuți și sugari expuși la unul sau mai mulți analogi nucleozidici (vezi și pct. 4.4). Statusul infecției cu HIV la nou-născuți și sugari cu vârsta  $\leq 3$  luni a fost negativ, la sugari cu vârsta mai mare tinzând să fie pozitiv. Profilul evenimentelor adverse la nou-născuți și sugari cu vârsta  $\leq 3$  luni a evidențiat creșteri ale valorilor acidului lactic, neutropenie, anemie, trombocitopenie, creșterea valorii serice a transaminazelor hepatice și creșterea valorii lipidelor, inclusiv hipertrigliceridemie. La sugari cu vârsta mai mare, numărul raportărilor a fost prea mic pentru a se identifica tipul evenimentelor adverse.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

Experiența la adulții tratați cu doze de până la 12 ori mai mari decât doza zilnică recomandată nu a evidențiat toxicitate acută. Complicațiile supradozajului cronic ar putea include neuropatie periferică și disfuncție hepatică. Valoarea medie a clearance-ului prin hemodializă al stavudinei este 120 ml/min. Nu se cunoaște contribuția acestuia la eliminarea totală în caz de supradozaj. Nu se știe dacă stavudina este eliminată prin dializă peritoneală.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru uz sistemic, inhibitori nucleozidici și nucleotidici ai reverstranscriptazei, codul ATC : J05A F04

#### Mecanism de acțiune

Stavudina, analog al timidinei, este fosforilată de kinazele celulare la stavudină trifosfat care inhibă reverstranscriptaza HIV prin competiție cu substratul natural, timidina trifosfat. De asemenea, inhibă sinteza ADN-ului viral prin blocarea terminării lanțului ADN datorită lipsei grupării 3'-hidroxil necesare pentru elongarea ADN-ului. De asemenea, polimeraza  $\gamma$  ADN-ului viral este inhibată de către stavudina trifosfat, în timp ce polimerazele celulare  $\alpha$  și  $\beta$  sunt inhibate la concentrații de 4000, respectiv de 40 de ori mai mari decât cele necesare pentru a inhiba reverstranscriptaza HIV.

#### Rezistență

Tratamentul cu stavudină poate selecta și/sau menține mutații ale analogului de timidină (MAT) asociate cu rezistența la zidovudină. Scăderea susceptibilității *in vitro* necesită două sau mai multe MAT (în general M41L și T215Y) înainte ca susceptibilitatea stavudinei să fie scăzută (>1,5 ori). Aceste MAT se observă la o frecvență similară în tratamentul virusologic cu stavudină și zidovudină. Relevanța clinică a acestor observații sugerează că stavudina trebuie, în general, evitată în prezența MAT, în special M41L și T215Y.

Acțiunea stavudinei este, de asemenea, afectată de rezistența la mai multe medicamente asociate mutațiilor, cum este Q151M. În plus, K65R a fost raportată la pacienții cărora li se administrează stavudină/didanozină sau stavudină/lamivudină, dar nu și la pacienții cărora li se administrează stavudină în monoterapie. V75F este selectată *in vitro* de stavudină și reduce susceptibilitatea stavudinei de 2 ori. Acest lucru apare la aproximativ 1% dintre pacienții cărora li se administrează stavudină.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Zerit a fost studiat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, de exemplu: didanozină, lamivudină, zidovir, indinavir, saquinavir, efavirenz și nelfinavir.

#### *Pacienți netratați anterior cu antiretrovirale*

Studiul AI455-099 cu durata de 48 de săptămâni, randomizat, dublu-orb, cu Zerit (40 mg de două ori pe zi) în asociere cu lamivudină (150 mg de două ori pe zi) plus efavirenz (600 mg o dată pe zi), a fost efectuat la 391 pacienți netratați anterior, cu valoarea mediană a numărului celulelor CD4 de 272 celule/mm<sup>3</sup> (interval: 61 - 1215 celule/mm<sup>3</sup>) și valoarea mediană plasmatică a ARN HIV-1 de 4,80 log<sub>10</sub> multiplicări/ml (interval: 2,6 - 5,9 log<sub>10</sub> multiplicări/ml) în momentul inițial. Pacienții au fost în special bărbați (70%) și de altă rasă decât cea albă (58%), cu o valoare mediană a vârstei de 33 ani (interval: 18 - 68 ani).

Studiul AI455-096 cu durata de 48 de săptămâni, randomizat, dublu-orb, cu Zerit (40 mg de două ori pe zi) în asociere cu lamivudină (150 mg de două ori pe zi) plus efavirenz (600 mg o dată pe zi), a fost efectuat la 76 pacienți netratați anterior, cu valoarea mediană a numărului celulelor

CD4 de 261 celule/mm<sup>3</sup> (interval 63 - 962 celule/mm<sup>3</sup>) și valoarea mediană plasmatică a ARN HIV-1 de 4,63 log<sub>10</sub> multiplicări/ml (interval 3,0 – 5,9 log<sub>10</sub> multiplicări/ml) în momentul inițial. Pacienții au fost în special bărbați (76%) și de rasă albă (66%), cu o valoare mediană a vârstei de 34 ani (interval: 22 - 67 ani).

Rezultatele studiilor AI455-099 și AI455-096 sunt prezentate în Tabelul 1. Ambele studii au fost destinate pentru compararea celor două formulări de Zerit, una dintre ele a fost formularea comercializată, așa cum este în prezent aprobată în etichetarea medicamentului. Sunt prezentate numai datele de la formularea comercializată.

**Tabelul 1: Rezultatele de eficacitate în săptămâna 48 (Studiile AI455-099 și AI455-096)**

Parametru	AI455-099	AI455-096
	Zerit + lamivudină + efavirenz n=391	Zerit + lamivudină + efavirenz n=76
<b>ARN HIV &lt; 400 copii/ml, răspunsul la tratament, %</b>		
Toți pacienții	73	66
<b>ARN HIV &lt; 50 copii/ml, răspunsul la tratament, %</b>		
Toți pacienții	55	38
<b>Modificarea medie a valorilor ARN HIV față de situația inițială, log<sub>10</sub> copii/ml</b>		
Toți pacienții	-2,83 (n=321 <sup>a</sup> )	-2,64 (n=58)
<b>Modificarea medie a numărului CD4 față de situația inițială, celule/mm<sup>3</sup></b>		
Toți pacienții	182 (n=314)	195 (n=55)

<sup>a</sup> Număr de pacienți evaluați.

#### Copii și adolescenți

Utilizarea stavudinei la adolescenți, copii și sugari este susținută de date de farmacocinetică și de siguranță la copii și adolescenți (vezi și pct. 4.8 și 5.2).

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

#### Absorbție

Biodisponibilitatea absolută este de 86±18%. După administrarea orală de doze repetate de 0,5-0,67 mg/kg, s-a obținut o valoare C<sub>max</sub> de 810±175 ng/ml. C<sub>max</sub> și ASC au crescut proporțional cu doza în intervalul de doze, 0,0625-0,75 mg/kg pe cale intravenoasă și 0,033-4,0 mg/kg pe cale orală.

La opt pacienți cărora li s-au administrat 40 mg de două ori pe zi în condiții de repaus alimentar, la starea de echilibru ASC<sub>0-12ore</sub> a fost de 1284±227 ng-oră/ml (18%) (media ± DS [VC %]), C<sub>max</sub> a fost de 536±146 ng/ml (27%) și C<sub>min</sub> a fost de 9±8 ng/ml (89%). Un studiu efectuat la pacienți asimptomatici a demonstrat că expunerea sistemică este similară, în timp ce C<sub>max</sub> este mai mic, iar T<sub>max</sub> este prelungit atunci când stavudina este administrată cu un prânz standard, bogat în lipide, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor observații.

#### Distributie

La starea de echilibru, volumul aparent de distribuție este de 46±21 l. Nu s-a putut detecta stavudină în lichidul cefalorahidian, până nu au trecut cel puțin 2 ore de la administrarea orală. La patru ore după administrare, raportul în LCR/plasmă a fost de 0,39±0,06. În condițiile administrării de doze repetate, la intervale de 6, 8 sau 12 ore, nu s-a observat acumulare semnificativă a stavudinei.

Legarea stavudinei de proteinele plasmatică a fost neglijabilă pentru un interval al concentrațiilor plasmatică cuprins între 0,01 și 11,4 μg/ml. Stavudina este distribuită egal în eritrocite și plasmă.

## Metabolizare

Stavudina nemodificată a fost componenta principală legată de medicament din radioactivitatea plasmatică totală ciculantă după o doză orală de 80 mg stavudină marcată radioactiv cu  $^{14}\text{C}$  la pacienții sănătoși.  $\text{ASC}(\text{inf})$  pentru stavudină a fost de 61% din  $\text{ASC}(\text{inf})$  a radioactivității circulante totale. Metaboliții includ forma oxidată a stavudinei, glucuronoconjugății stavudinei și metaboliții lor oxidați și un conjugat *N*-acetilcisteină al ribozei după scindarea glicozidică, sugerând faptul că timina este, de asemenea, un metabolit al stavudinei.

## Eliminare

După o doză orală de 80 mg stavudină marcată radioactiv cu  $^{14}\text{C}$  la pacienții sănătoși, aproximativ 95% și 3% din radioactivitatea totală a fost recuperată din urină, respectiv din fecale. Aproximativ 70% din doza de stavudină administrată oral a fost excretată ca medicament nemodificat în urină. Valoarea medie a clearance-ului renal al compusului netransformat este de aproximativ 272 ml/min, reprezentând aproximativ 67% din clearance-ul oral aparent, ceea ce indică secreție tubulară activă în plus față de filtrarea glomerulară.

La pacienții infectați cu HIV, clearance-ul total al stavudinei este de  $594 \pm 164$  ml/min, iar clearance-ul renal este de  $237 \pm 98$  ml/min. Clearance-ul total al stavudinei pare a fi mai mare la pacienții infectați cu HIV, în timp ce clearance-ul renal este similar între subiecții sănătoși și pacienții infectați cu HIV. Mecanismul și semnificația clinică a acestei diferențe nu este cunoscută. După administrare intravenoasă, 42% (interval: 13% până la 87%) din doză este excretată nemodificată în urină. Valorile corespunzătoare după administrarea orală de doze unice și după administrări de doze repetate sunt 35% (interval: 8% până la 72%), respectiv 40% (interval: 12% până la 82%). Valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare a stavudinei este de 1,3 până la 2,3 ore după administrarea de doze unice sau de doze repetate, și este independentă de doză. *In vitro*, trifosfatul de stavudină are un timp de înjumătățire intracelular de 5,5 ore în celulele T MEC (o linie de celule limfoblastice-T umane) și în celulele mononucleare din sângele periferic, ceea ce susține administrarea a două doze zilnice.

Farmacocinetica stavudinei a fost independentă de timp, deoarece raportul dintre  $\text{ASC}_{(\text{ss})}$  la starea de echilibru și  $\text{ASC}_{(0-1)}$  după prima doză a fost aproximativ egal cu 1. După administrare orală, variațiile intra- și interindividuale ale caracteristicilor farmacocinetice ale stavudinei sunt mici, de aproximativ 15%, respectiv de 25%.

### *Grupe speciale de pacienți*

**Insuficiență renală:** clearance-ul stavudinei scade la reducerea clearance-ului creatininei; prin urmare, se recomandă ca doza de Zerit să fie ajustată la pacienții cu funcție renală redusă (vezi pct. 4.2).

**Insuficiență hepatică:** la pacienții cu insuficiență hepatică, parametrii farmacocinetici ai stavudinei au fost similari cu cei de la pacienții cu funcție hepatică normală.

### *Copii și adolescenți*

**Adolescenți, copii și sugari:** expunerea totală la stavudină a fost comparabilă la adolescenți, copii și sugari cu vârsta  $\geq 14$  zile care au fost tratați cu doza de 2 mg/kg și zi și la adulții care au fost tratați cu 1 mg/kg și zi. Clearance-ul oral aparent a fost de aproximativ 14 ml/min/kg la copiii cu vârsta cuprinsă între 5 săptămâni și 15 ani, de 12 ml/min/kg la nou-născuții cu vârsta cuprinsă între 14 și 28 zile, și de 5 ml/min/kg la nou-născuții în prima zi de viață. După două până la trei ore de la administrarea dozei, raportul în LCR/plasmă al stavudinei a fost cuprins între 16% și 125% (medie de  $59\% \pm 35\%$ ).

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele obținute la animale au dovedit toxicitate embrio-fetală la valori ale expunerii foarte mari. Un studiu *ex vivo* utilizând un model de placentă umană la termen a demonstrat că stavudina ajunge în

circulația fetală prin simplă difuziune. Un studiu la șobolan a arătat, de asemenea, transferul placentar al stavudinei, concentrațiile în țesutul fetal fiind de aproximativ 50% din concentrația plasmatică la mamă.

În testele *in vitro* pe limfocite umane cu activitate trifosforilantă (la care nu s-a stabilit valoarea fără efect), pe fibroblaștii de șoarece și într-un test *in vivo* pentru aberații cromozomiale, stavudina a fost genotoxică. Efecte similare s-au observat la alți analogi nucleozidici.

La valori de expunere foarte mari, stavudina a fost carcinogenă la șoarece (tumori hepatice) și șobolan (tumori hepatice: colangiocelulare, hepatocelulare, hepatocolangiocelulare mixte și/sau vasculare și carcinoame de vezică urinară). Nu s-a observat carcinogenitate la doze de 400 mg/kg și zi, la șoarece și de 600 mg/kg și zi, la șobolan, corespunzătoare la expuneri de aproximativ 39, respectiv de 168 de ori expunerea umană așteptată, sugerând un potențial carcinogen nesemnificativ al stavudinei în terapia clinică.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### Conținutul capsulei

Lactoză

Stearat de magneziu

Celuloză microcristalină

Amidonglicolat de sodiu

#### Capsula

Gelatină

Colorant oxid de fer (E172)

Dioxid de siliciu

Laurilsulfat de sodiu

Dioxid de titan (E171)

Cerneală neagră conținând

Shellac

Propilenglicol

Apă purificată

Hidroxid de potasiu

Oxid de fer (E172)

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

### 6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C. (blistere aclar/Al)

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. (Flacoane PEÎD)

A se păstra în ambalajul original.

### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane PEÎD cu capac prevăzut cu dispozitiv de protecție pentru copii (flacon cu 60 capsule)

Blistere din aclar/aluminiu cu 14 capsule pe blister și 4 blistere (56 capsule) într-o cutie de carton

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/96/009/001 - 008

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 08 Mai 1996  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 aprilie 2011

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

{luna anul}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zerit 200 mg pulbere pentru soluție orală

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține 200 mg de stavudină.  
Soluția reconstituită conține 1 mg de stavudină pe ml.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare flacon conține propilhidroxibenzoat (E216) 31,5 mg

Fiecare flacon conține metilhidroxibenzoat (E218) 315 mg

Fiecare flacon conține zahăr 10,15 g

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție orală.

Pulbere cu aspect grunjos, de culoare alb spre roz pal.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Zerit este indicat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul pacienților infectați cu HIV adulți și copii (de la naștere) numai atunci când alte medicamente antiretrovirale nu pot fi utilizate. Durata tratamentului cu Zerit trebuie limitată la cea mai scurtă perioadă de timp posibilă (vezi pct. 4.2).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Terapia trebuie inițiată de către un medic specializat în tratamentul infecției cu HIV (vezi și pct. 4.4).

Pentru pacienții care încep tratamentul cu Zerit, durata acestuia trebuie limitată la cea mai scurtă perioadă de timp posibilă, însoțită de o trecere la un tratament alternativ adecvat ori de câte ori este posibil. Pacienții care continuă tratamentul cu Zerit trebuie evaluați frecvent și trecuți la un tratament alternativ adecvat ori de câte ori este posibil (vezi pct. 4.4).

#### Doze

*Adulți:* doza orală recomandată este

Greutatea pacientului	Dozajul Zerit
< 60 kg	30 mg de două ori pe zi (la intervale de 12 ore)
≥ 60 kg	40 mg de două ori pe zi (la intervale de 12 ore)

*Copii și adolescenți*

*Adolescenți, copii și sugari:* doza orală recomandată este

Vârsta și/sau Greutatea pacientului	Dozajul Zerit
De la naștere*la 13 zile	0.5 mg/kg de două ori pe zi (la intervale de 12 ore)
La cel puțin 14 zile și < 30 kg	1 mg/kg de două ori pe zi (la intervale de 12 ore)

≥ 30 kg

doza de la adult

\*Reducerea posologiei la nou-născut de 0 la 13 zile se bazează pe studiul mediei datelor și nu corespunde cu variațiile individuale ale maturizării rinichiului. Nu sunt disponibile recomandări de doză pentru nou-născuții cu vârsta gestațională < 37 săptămâni.

Prezentarea sub formă de pulbere a Zerit trebuie să se utilizeze la sugari cu vârsta sub 3 luni. Pacienții adulți care au probleme la înghițirea capsulelor trebuie să-l întrebe pe medicul lor despre posibilitatea schimbării cu prezentarea sub formă de pulbere a acestui medicament.

Instrucțiuni de preparare a soluției orale, vezi pct 6.6.

#### Ajustările dozei

*Neuropatie periferică:* dacă apar simptome de neuropatie periferică (caracterizată, de regulă, prin amorțeli persistente, furnicături sau dureri la nivelul picioarelor și/sau mâinilor) (vezi pct. 4.4), dacă este necesar, pacienților trebuie să li se schimbe regimul terapeutic cu un regim terapeutic alternativ. În cazurile rare în care această schimbare nu este adecvată, poate fi luată în considerare scăderea dozei de stavudină, timp în care simptomele de neuropatie periferică vor fi monitorizate atent și se va menține o supresie virologică satisfăcătoare.

În fiecare caz trebuie evaluat raportul dintre beneficiile posibile ale scăderii dozei și riscuri – care pot fi rezultatul acestei măsuri terapeutice (concentrații intracelulare mai mici).

#### Grupe speciale de pacienți

*Vârstnici:* Zerit nu a fost studiat în mod specific la pacienții cu vârsta peste 65 de ani.

*Insuficiență hepatică:* nu este necesară ajustarea dozei inițiale.

*Insuficiență renală:* sunt recomandate următoarele doze

Greutatea pacientului	Dozajul Zerit (conform clearance-ului la creatinină)	
	26-50 ml/min	≤ 25 ml/min (incluzând dependența de dializă*)
< 60 kg	15 mg de două ori pe zi	15 mg la intervale de 24 ore
≥ 60 kg	20 mg de două ori pe zi	20 mg la intervale de 24 ore

\*La pacienții hemodializați, Zerit trebuie administrat după terminarea ședinței de hemodializă și la aceeași oră pe zilele fără hemodializă.

Deoarece excreția urinară este o cale principală de eliminare a stavudinei și la copii și adolescenți, clearance-ul stavudinei poate fi diminuat la copiii cu insuficiență renală. La acest grup de pacienți, cu toate că nu sunt date suficiente pentru a se recomanda ajustarea specifică a dozelor de Zerit, trebuie luată în considerare reducerea dozei și/sau creșterea intervalului dintre administrări, proporțional cu reducerea dozei de la adulți. Nu există recomandări privind doza la copii cu vârsta sub 3 luni cu insuficiență renală.

#### Mod de administrare

Pentru o absorbție optimă, Zerit trebuie administrat în condiții de repaus alimentar (adică cu cel puțin 1 oră înainte de mese) dar, dacă aceasta nu este posibil, poate fi administrat cu o masă ușoară.

#### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți listați la pct.6.1.

Administrarea concomitentă cu didanozină, din cauza potențialului de evenimente grave și/sau care pun viața în pericol în special acidoză lactică, tulburări ale funcției hepatice, pancreatită și neuropatie periferică (vezi pct 4.4 și 4.5).

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Deși s-a demonstrat că supresia virală eficientă cu tratament antiretroviral reduce substanțial riscul de transmitere pe cale sexuală, nu poate fi exclus un risc rezidual. Pentru a preveni transmiterea, trebuie luate măsuri de precauție în conformitate cu ghidurile naționale.

Terapia cu stavudină este asociată cu câteva reacții adverse severe, cum sunt acidoza lactică, lipoatrofia și polineuropatia, al căror mecanism de fond potențial este toxicitatea mitocondrială. Date fiind aceste riscuri potențiale, trebuie făcută o evaluare a raportului risc-beneficiu pentru fiecare pacient și trebuie luată în considerare cu atenție o terapie antiretrovirală alternativă (vezi mai jos *Acidoza lactică*, *Lipoatrofie* și *Neuropatia periferică* și pct. 4.8).

*Acidoza lactică*: în legătură cu utilizarea stavudinei, a fost raportată acidoza lactică, a cărei cauză, de regulă, cu hepatomegalie și steatoză hepatică. Simptomele precoce (hiperlactacidemie simptomatică) includ simptome digestive benigne (greață, vărsături și dureri abdominale), stare nespecifică de rău, anorexie, scădere în greutate, simptome respiratorii (tahipnee și/sau respirație profundă) sau simptome neurologice (incluzând slăbiciune motorie). Acidoza lactică are o mortalitate foarte mare și se poate asocia cu pancreatită, insuficiență hepatică, insuficiență renală sau paralizie motorie. În general, acidoza lactică apare după câteva sau mai multe luni de tratament. Tratatamentul cu stavudină trebuie întrerupt la apariția hiperlactacidemiei simptomatice și a acidozei metabolice/lactice, hepatomegaliei progresive sau creșterii rapide a valorii serice a aminotransferazei. În cazul administrării stavudinei oricărui pacient (îndeosebi femeile obeze) cu hepatomegalie, hepatită sau alți factori de risc cunoscuți pentru afecțiuni hepatice sau steatoză hepatică (incluzând anumite medicamente și alcoolul etilic), trebuie luate măsuri de precauție. Pacienții infectați concomitent cu virusul hepatitei C și tratați cu interferon alfa și ribavirina pot prezenta risc deosebit. Pacienții cu risc crescut trebuie supravegheați îndeaproape (vezi și pct. 4.6).

*Bolile hepatice*: au fost raportate hepatită sau insuficiență hepatică, care au avut evoluție letală în unele cazuri. La pacienții cu tulburări hepatice preexistente semnificative nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea stavudinei. Pacienții cu hepatită cronică de tip B sau C tratați cu terapie antiretrovirală combinată prezintă risc crescut de reacții adverse hepatice severe și cu potențial letal. În cazul administrării concomitente a terapiei antivirale pentru hepatită de tip B sau C, vă rugăm să citiți și informațiile despre produsele date pentru aceste medicamente.

În cursul terapiei antirevirale combinate, pacienții cu disfuncție hepatică preexistentă, incluzând hepatita cronică activă, prezintă o frecvență crescută a anomaliilor funcționale hepatice și trebuie monitorizați conform practicii standard. La acești pacienți, dacă există dovezi ale agravării afecțiunii hepatice, trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului.

În cazul creșterii rapide a valorilor serice ale transaminazelor (ALT/AST, > 5 ori peste limita superioară a valorilor normale, LSVN), trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Zerit și cu orice alte medicamente cu potențial hepatotoxic.

##### *Lipoatrofie*

Tratatamentul cu stavudină a fost asociat cu dispariția grăsimii subcutanate, evidențiată în special la nivelul feței, membrilor și a feselor, având la bază toxicitatea mitocondrială.

În studii controlate, randomizate la pacienți netratați anterior, lipoatrofia clinică a apărut la o proporție mai mare de pacienți tratați cu stavudină comparativ cu alte nucleozide (tenofovir sau abacavir). Investigațiile prin absorbtimetrie duală cu raze X (DEXA) au demonstrat pierderea generalizată a țesutului adipos la nivelul membrilor la pacienții tratați cu stavudină comparativ cu creșterea țesutului adipos la acest nivel sau cu absența modificărilor la pacienții tratați cu alți INRT (abacavir, tenofovir sau zidovudină). În cazul schemelor terapeutice care conțin stavudină, incidența și severitatea

lipoatrofiei se cumulează în timp. În studiile clinice, trecerea de la tratamentul cu stavudină la alte nucleozide (tenofovir sau abacavir) a determinat creșterea adipozității la nivelul membrelor cu îmbunătățirea modestă sau absentă a lipoatrofiei clinice. Date fiind riscurile potențiale ale administrării Zerit, inclusiv lipoatrofie, trebuie făcută o evaluare a raportului risc-beneficiu pentru fiecare pacient și trebuie luată în considerare cu atenție o terapie antiretrovirală alternativă. Pacienții tratați cu Zerit trebuie frecvent examinați și întrebați cu privire la semnele de lipoatrofie. Când se descoperă acest lucru, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Zerit.

#### *Greutate corporală și parametri metabolici*

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutății corporale, a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutății corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmatică și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

*Neuropatia periferică:* până la 20% dintre pacienții tratați cu Zerit vor prezenta neuropatie periferică, adesea declanșându-se după câteva luni de tratament. Pacienții cu antecedente de neuropatie sau cu alți factori de risc (de exemplu, consumul de alcool etilic, utilizarea de medicamente cum este isoniazida) prezintă un risc special. Pacienții trebuie monitorizați pentru simptome (amorțeală persistente, furnicături sau dureri la nivelul picioarelor/mâinilor) și, dacă sunt prezente, pacienții trebuie trecuți pe o schemă terapeutică alternativă (vezi mai jos pct. 4.2 și Asocieri medicamentoase nerecomandate).

*Pancreatita:* la administrarea Zerit, pacienții cu antecedente de pancreatită au prezentat o incidență a pancreatitei de aproximativ 5%, comparativ cu aproximativ 2% la pacienții fără pancreatită în antecedente. Pacienții cu risc mare de pancreatită sau cu tratat cu medicamente cunoscute că sunt asociate cu apariția pancreatitei, trebuie supravegheați atent pentru simptomele de pancreatită.

*Sindromul reactivării imune:* la pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă în momentul instituirii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate să apară o reacție inflamatorie la germeni oportuniști asimptomatici sau reziduali care poate determina condiții clinice grave sau agravarea simptomelor. În mod specific, asemenea reacții au fost observate în primele săptămâni sau luni după inițierea TARC. Exemple relevante sunt: reinită cu cytomegalovirus, infecții micobacteriene generalizate și/sau locale și pneumonii cu *Pneumocystis carinii*. Trebuie evaluate orice simptome inflamatorii și, când este necesar, se va institui tratamentul adecvat. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) în stabilirea reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului.

*Osteonecroză:* nu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la terapie combinată antiretrovirală (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralгии, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

*Exipienți:* soluția orală reconstituită din pulbere, conține 50 mg zahăr pe ml de soluție reconstituită. Pacienții cu diabet zaharat trebuie să ia în considerare acest lucru. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament. Poate fi dăunător pentru dinți. Acest produs conține metilparahidroxibenzoat (E218) și propilparahidroxibenzoat (E216), care pot cauza reacții alergice (posibil întârziate).

*Asocieri medicamentoase nerecomandate:* la pacienții infectați cu HIV care au fost tratați cu stavudină în asociere cu hidroxiuree și didanozină au fost raportate pancreatită (letală și non-letală) și neuropatie periferică (în unele cazuri severă) (vezi pct.4.3). În cadrul supravegherii după punerea pe piață, la pacienții infectați cu HIV tratați cu medicamente antiretrovirale și hidroxiuree au fost raportate cazuri

de hepatotoxicitate și de insuficiență hepatică cu evoluție letală; evenimentele hepatice letale au fost raportate cel mai frecvent la pacienții tratați cu stavudină, hidroxiuree și didanozină. De aceea, hidroxiureea nu trebuie utilizată în tratamentul infecției cu HIV.

*Vârstnici:* Zerit nu a fost studiat în mod specific la pacienții cu vârsta peste 65 de ani.

### Copii și adolescenți

*Sugari cu vârsta mai mică de 3 luni:* datele de siguranță sunt disponibile din studiile clinice în care s-a administrat tratament până la 6 săptămâni la 179 nou-născuți și sugari cu vârsta < 3 luni (vezi pct. 4.8). Trebuie acordată o atenție deosebită antecedentelor de tratament antiretroviral și profilului de rezistență al tulpinii HIV a mamei.

*Disfuncțiile mitocondriale ca urmare a expunerii in utero:* analogii nucleozidici și nucleotidici pot determina afectări mitocondriale de diverse grade, care sunt mai pronunțate în cazul stavudinei, didanozinei și zidovudinei. Au fost raportate disfuncții mitocondriale la sugarii HIV-negativi expuși intrauterin și/sau post-natal la analogi nucleozidici (vezi și pct. 4.8); acestea au interesat predominant schemele de tratament conținând zidovudină. Principalele reacții adverse raportate sunt tulburări hematologice (anemie, neutropenie) și tulburări metabolice (hiperlactacidemie și hiperlipazemie). Aceste evenimente au fost adesea tranzitorii. Au fost raportate rar unele tulburări neurologice cu debut tardiv (hipertonie, convulsii, comportament anormal). Până în prezent, nu se știe dacă astfel de tulburări neurologice sunt tranzitorii sau permanente. Aceste observații trebuie luate în considerare pentru orice copil expus intrauterin la analogi nucleozidici și nucleotidici, care prezintă manifestări clinice severe de etiologie necunoscută, în special de natură neurologică. Aceste observații nu vor afecta recomandările naționale curente care prevăd utilizarea terapiei antiretrovirale la femeile gravide pentru prevenirea transmiterii verticale a virusului HIV.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Administrarea concomitentă de stavudină cu didanozină este contraindicată, dat fiind că ambele medicamente prezintă un risc crescut de toxicitate mitocondrială (vezi pct 4.3 și 4.4).

Deoarece stavudina este secretată activ la nivelul tubilor renali, sunt posibile interacțiuni cu alte medicamente secretate activ la acest nivel, de exemplu cu trimetoprim. Totuși, nu au fost observate interacțiuni farmacocinetice relevante clinic cu lamivudina.

Zidovudina și stavudina sunt fosforilate de o enzimă celulară (timidin kinaza), care fosforilează în special zidovudina, scăzând astfel fosforilarea stavudinei la forma sa activă de trifosfat. De aceea, nu se recomandă utilizarea în asociere a zidovudinei cu stavudina.

Studiile *in vitro* au arătat că activarea stavudinei este inhibată de doxorubicină și ribavirină, nu și de alte medicamente utilizate în tratamentul infecției cu HIV, care sunt fosforilate similar (de exemplu didanozină, zalcitabină, ganciclovir și foscarnet); de aceea, administrarea concomitentă a stavudinei cu doxorubicina sau ribavirina trebuie făcută cu prudență. Nu a fost studiată influența stavudinei asupra cineticii fosforilării analogilor nucleozidici, alții decât zidovudina.

Nu s-au observat interacțiuni semnificative clinic ale nelfinavir cu stavudină singură sau cu stavudina în asociere cu didanozina.

Stavudina nu inhibă principalele izoenzime ale citocromului P450: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4; de aceea, este improbabil că se vor produce interacțiuni medicamentoase semnificative clinic cu medicamente metabolizate pe aceste căi.

Deoarece stavudina nu este legată de proteinele plasmatiche, nu se așteaptă ca aceasta să afecteze farmacocinetica medicamentelor care sunt legate de proteinele plasmatiche.

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile cu alte medicamente.

## Copii și adolescenți

Studii privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Zerit nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

La femeile gravide experiența clinică este limitată, dar s-au raportat cazuri de anomalii congenitale și de avort.

În studiul AI455-094, efectuat în Africa de Sud, au fost înrolate 362 de perechi mamă-copil, pentru a se studia profilaxia transmiterii de la mamă la copil. Femeile gravide netratate anterior au fost înrolate în studiu în săptămânile 34-36 de sarcină și li s-a administrat tratament antiretroviral până la naștere. Nou-născuților li s-a efectuat un tratament profilactic antiretroviral, același cu cel administrat mamei, în primele 36 ore după naștere și în continuare timp de 6 săptămâni. În brațele de tratament conținând stavudină, nou-născuții au fost tratați timp de 6 săptămâni cu stavudină 1 mg/kg de două ori pe zi. Timpul de supraveghere a fost până la vârsta de 24 de săptămâni. Perechile mamă-copil au fost randomizate pentru a fi tratate cu stavudină (N= 94), didanozină (N= 94), stavudină + didanozină (N= 88) sau zidovudină (N= 89). Intervalele de confidență 95% pentru ratele transmisiei de la mamă la copil au fost: 5,4-19,3% (stavudină), 5,2-18,7% (didanozină); 1,3-11,2% (stavudină + didanozină) și 1,9-12,6% pentru zidovudină.

Datele preliminare de siguranță din acest studiu (vezi și pct. 4.3), au arătat o mortalitate infantilă crescută în grupul de tratament cu stavudină + didanozină (10%), comparativ cu grupurile tratate cu stavudină (2%), didanozină (3%) sau zidovudină (6%), cu o incidență mai mare a născuților morți în grupul tratat cu stavudină + didanozină. În acest studiu nu s-au colectat date privind valoarea acidului lactic în ser.

Totuși, la femeile gravide cărora li s-a administrat asocierea de didanozină cu stavudină, cu sau fără alt tratament antiretroviral, s-a raportat acidoză lactică, uneori cu evoluție letală (vezi pct.4.3 și 4.4). La animale, reacții toxice embrio-fetale au fost observate numai la valori ale expunerii foarte mari. Studiile non-clinice au arătat că stavudina străbate bariera fetoplacentară (vezi pct. 5.3). Până când vor fi disponibile informații suplimentare, Zerit trebuie utilizat în timpul sarcinii numai cu precauții speciale; există insuficiente informații pentru a recomanda Zerit pentru profilaxia transmiterii HIV de la mamă la copil.

#### Alăptarea

Se recomandă ca femeile infectate cu HIV să nu alăpteze în nici un caz, pentru a evita transmiterea HIV.

Ca o notă, datele disponibile privind excreția stavudinei în laptele matern sunt insuficiente pentru a evalua riscul pentru sugar. Studiile efectuate la șobolani femele în perioada alăptării au arătat că stavudina se excretă în laptele matern. Prin urmare, mamele trebuie învățate să întrerupă alăptarea înainte începerii tratamentului cu Zerit.

#### Fertilitatea

Nu s-au observat dovezi privind afectarea fertilității la șobolani la niveluri de expunere mari (de până la 216 ori decât cea observată la doza clinică recomandată).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Stavudina poate determina amețeli și/sau somnolență. Pacienții trebuie avertizați că în cazul apariției acestor simptome trebuie să evite activități cu risc crescut precum conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Terapia cu stavudină este asociată cu câteva reacții adverse severe, cum sunt acidoză lactică, lipoatrofie și polineuropatie, pentru care un mecanism de fond potențial este toxicitatea mitocondrială. Date fiind aceste riscuri potențiale, trebuie efectuată evaluarea raportului risc-beneficiu pentru fiecare pacient și trebuie luată în considerare cu atenție o terapie antiretrovirală alternativă (vezi pct. 4.4 și mai jos).

Cazuri de acidoză lactică, uneori cu evoluție letală, de regulă asociată cu hepatomegalie severă și steatoză hepatică, au fost raportate la < 1% dintre pacienții care utilizează stavudină în asociere cu alte medicamente antiretrovirale (vezi pct. 4.4).

Deficit motor a fost raportat rar la pacienții cărora li s-a administrat terapie antiretrovirală combinată, incluzând Zerit. Majoritatea cazurilor au apărut în cadrul hiperlactatemiei simptomatice sau a acidozei lactice (vezi pct. 4.4). Evoluția deficitului motor poate mima manifestările clinice ale sindromului Guillain-Barré (incluzând insuficiență respiratorie). Simptomele pot continua sau se pot agrava după întreruperea terapiei.

În legătură cu utilizarea stavudinei au fost raportate hepatita și insuficiență hepatică, care au avut evoluție letală în unele cazuri (vezi pct. 4.4).

Lipoatrofia a fost raportată frecvent la pacienți tratați cu stavudină în asociere cu alte medicamente antiretrovirale (vezi pct. 4.4).

Neuropatia periferică a fost observată în studii cu terapie combinată cu Zerit plus lamivudină și efavirenz; frecvența simptomelor neurologice periferice a fost de 19% (6% moderate până la severe) cu o rată de întrerupere a tratamentului din cauza neuropatiei de 2%. Pacienții au prezentat, de regulă, dispariția simptomelor după reducerea dozelor sau întreruperea administrării stavudinei.

Pancreatita, în unele cazuri letală, a fost raportată la 2-3% dintre pacienții înrolați în studiile clinice cu monoterapie (vezi pct. 4.4). Pancreatita a fost raportată la < 1% dintre pacienți în studiile cu terapie combinată cu Zerit.

##### Rezumatul reacțiilor adverse

Reacțiile adverse de severitate moderată sau mai mare cu o relație cel puțin posibilă cu schema terapeutică (pe baza atribuirii investigatorului) raportate la 467 de pacienți tratați cu Zerit în asociere cu lamivudină și efavirenz în două studii clinice randomizate și un studiu de urmărire pe termen lung sunt enumerate mai jos. Sunt enumerate și reacțiile adverse observate în perioada după punerea pe piață în asociere cu tratamentul antiretroviral care conținea stavudină. Frecvența reacțiilor adverse enumerate mai jos este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări hematologice și limfatice:	rare: anemie* foarte rare: neutropenie*, trombocitopenie*
Tulburări endocrine:	mai puțin frecvente: ginecomastie
Tulburări metabolice și de nutriție:	frecvente: lipoatrofie**, hiperlactacidemie asimptomatică mai puțin frecvente: acidoză lactică (în unele cazuri implicând slăbiciune motorie), anorexie rare: hiperglicemie* foarte rare: diabet zaharat*
Tulburări psihice:	frecvente: depresie mai puțin frecvente: anxietate, labilitate emoțională
Tulburări ale sistemului nervos:	frecvente: simptome neurologice periferice, incluzând neuropatie periferică, parestezie și nevrită periferică; amețeli; vise anormale; cefalee, insomnie; tulburări de gândire; somnolență foarte rare: slăbiciune motorie* (cel mai frecvent raportată în contextul hiperlactacidemiei simptomatice sau a sindromului de acidoză lactică)
Tulburări gastro-intestinale:	frecvente: diaree, durere abdominală, greață, dispepsie mai puțin frecvente: pancreatită, vărsături
Tulburări hepatobiliare:	mai puțin frecvente: hepatită sau icter rare: steatoză hepatică foarte rare: insuficiență hepatică*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:	frecvente: erupții cutanate, prurit mai puțin frecvente: urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:	mai puțin frecvente: artralgie, mialgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:	frecvente: fatigabilitate mai puțin frecvente: astenie

\* reacții adverse observate după punerea pe piață în asociere cu tratament antiretroviral ce conține stavudină

\*\* Pentru mai multe detalii vezi pct. Descrierea anumitor reacții adverse.

#### Descrierea anumitor reacții adverse

*Sindromul reactivării imune:* la pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă în momentul instituirii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate să apară o reacție inflamatorie la germeni oportuniști asimptomatici sau reziduali. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

#### *Lipoatrofie*

Tratamentul cu stavudină determină dispariția grăsimii subcutanate, vizibilă în special la nivelul feței, membrilor și feselor. Incidența și severitatea lipoatrofiei sunt legate de expunerea cumulativă, și de multe ori nu este reversibilă când tratamentul cu stavudină este întrerupt. Pacienții cărora li se administrează Zerit trebuie examinați și evaluați în mod frecvent pentru semne de lipoatrofie. În cazul apariției acestor semne, trebuie întreruptă administrarea de Zerit (vezi pct. 4.4).



### *Parametrii metabolici*

În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri ale greutateii corporale, a concentrațiilor lipidelor plasmatică și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

*Osteonecroză:* au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori generali de risc dovedii, boală HIV avansată sau după expunere îndelungată la terapia combinată antiretrovirală (TARC). Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

### *Valori anormale ale testelor de laborator:*

Valorile anormale ale testelor de laborator, raportate în aceste două studii clinice și într-un studiu de urmărire aflat în desfășurare, au inclus creșteri ale valorilor ALT ( $> 5 \times \text{LSVN}$ ) la 3%, ale valorilor AST ( $> 5 \times \text{LSVN}$ ) la 3%, a valorii lipazei ( $\geq 2,1 \text{ LSVN}$ ) la 3% dintre pacienții din grupul de tratament cu Zerit. Neutropenia ( $< 750$  celule/mm<sup>3</sup>) a fost raportată la 5%, trombocitopenia (număr de trombocite  $< 50000/\text{mm}^3$ ) la 2% și valoare mică a hemoglobinei ( $< 8$  g/dl) la  $< 1\%$  dintre pacienții tratați cu Zerit.

Macrocitoza nu a fost evaluată în aceste studii, dar s-a dovedit că este asociată cu Zerit într-un studiu precoce (VCM  $> 112$  fl observată la 30% dintre pacienții tratați cu Zerit).

### Copii și adolescenți

*Adolescenți, copii și sugari:* la copiii, nou-născuți până la adolescenți, care au fost tratați cu stavudină în studiile clinice, reacțiile adverse și valorile anormale grave ale testelor de laborator raportate au fost, în general, similare în ceea ce privește tipul și frecvența cu cele observate la adulți. Cu toate acestea, neuropatia periferică semnificativă clinic este mai puțin frecventă. Aceste studii includ ACTG 240, în care 105 copii cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 6 ani au fost tratați cu Zerit 2 mg/kg și zi pe o perioadă mediană de 6,4 luni, un studiu clinic controlat în care 185 nou-născuți au fost tratați cu Zerit 2 mg/kg și zi, fie în monoterapie, fie în asociere cu didanozină, de la naștere până la 6 săptămâni de viață și un studiu clinic în care 8 nou-născuți au fost tratați cu Zerit 2 mg/kg și zi în asociere cu didanozină și nelfinavir de la naștere până la 4 săptămâni de viață.

În studiul AI455-094 (vezi și pct. 4.6), perioada de urmărire de siguranță a fost redusă la numai 6 luni, ceea ce poate fi insuficient pentru a colecta date pe termen lung privind evenimentele adverse neurologice și toxicitatea mitocondrială. La 91 copii tratați cu stavudină, valorile anormale ale testelor de laborator de grad 3-4, relevante, au fost număr mic de neutrofile la 7%, valoare mică a hemoglobinei la 1%, creșteri ale valorii ALT la 1% și fără valori anormale ale lipazei. Nu s-au colectat date privind valoarea serică a acidului lactic. Între grupurile de tratament nu s-au observat diferențe importante în ceea ce privește frecvența reacțiilor adverse. Cu toate acestea, s-a observat mortalitate infantilă crescută în grupul de tratament conținând stavudină + didanozină (10%), comparativ cu grupurile de tratament conținând stavudină (2%), didanozină (3%) sau zidovudină (6%), cu o incidență mai mare a născuților morți în grupul conținând stavudină + didanozină.

*Disfuncția mitocondrială:* analizarea bazei de date privind siguranța după punerea pe piață a arătat că reacțiile adverse indicatoare pentru disfuncție mitocondrială au fost raportate la nou-născuți și sugari expusi la unu sau mai mulți analogi nucleozidici (vezi și pct. 4.4). Statusul infecției cu HIV la nou-născuți și sugari cu vârsta  $\leq 3$  luni a fost negativ, la sugari cu vârsta mai mare tinzând să fie pozitiv. Profilul evenimentelor adverse la nou-născuți și sugari cu vârsta  $\leq 3$  luni a evidențiat creșteri ale valorilor acidului lactic, neutropenie, anemie, trombocitopenie, creșterea valorii serice a transaminazelor hepatice și creșterea valorii lipidelor, inclusiv hipertrigliceridemie. La sugari cu vârsta mai mare, numărul raportărilor a fost prea mic pentru a se identifica tipul evenimentelor adverse.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

Experiența la adulții tratați cu doze de până la 12 ori mai mari decât doza zilnică recomandată nu a evidențiat toxicitate acută. Complicațiile supradozajului cronic ar putea include neuropatie periferică și disfuncție hepatică. Valoarea medie a clearance-ului prin hemodializă al stavudinei este 120 ml/min. Nu se cunoaște contribuția acestuia la eliminarea totală în caz de supradozaj. Nu se știe dacă stavudina este eliminată prin dializă peritoneală.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru uz sistemic, inhibitori nucleozidici și nucleotidici și reverstranscriptazei, codul ATC : J05A F04

#### Mecanism de acțiune

Stavudina, analog al timidinei, este fosforilată de kinazele celulare la stavudină trifosfat care inhibă reverstranscriptaza HIV prin competiție cu substratul natural, timidina trifosfat. De asemenea, inhibă sinteza ADN-ului viral prin blocarea terminării lanțului ADN datorită lipsei grupării 3'-hidroxil necesare pentru elongarea ADN-ului. De asemenea, polimeraza  $\gamma$  ADN celulară este inhibată de către stavudina trifosfat, în timp ce polimerazele celulare  $\alpha$  și  $\beta$  sunt inhibate la concentrații de 4000, respectiv de 40 de ori mai mari decât cele necesare pentru a inhiba reverstranscriptaza HIV.

#### Rezistență

Tratamentul cu stavudină poate selecta și/sau menține mutațiile ale analogului de timidină (MAT) asociate cu rezistența la zidovudină. Scăderea susceptibilității *in vitro* necesită două sau mai multe MAT (în general M41L și T215Y) înainte ca susceptibilitatea stavudinei să fie scăzută (>1,5 ori). Aceste MAT se observă la o frecvență similară în tratamentul virusologic cu stavudină și zidovudină. Relevanța clinică a acestor observații sugerează că stavudina trebuie, în general, evitată în prezența MAT, în special M41L și T215Y.

Acțiunea stavudinei este, de asemenea, afectată de rezistența la mai multe medicamente asociată mutațiilor, cum este Q151M. În plus, K65R a fost raportată la pacienții cărora li se administrează stavudină/didanozină sau stavudină/lamivudină, dar nu și la pacienții cărora li se administrează stavudină în monoterapie. V75T este selectată *in vitro* de stavudină și reduce susceptibilitatea stavudinei de 2 ori. Acest lucru aparține la aproximativ 1% dintre pacienții cărora li se administrează stavudină.

#### Eficacitate și siguranța clinică

Zerit a fost studiat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, de exemplu: didanozină, lamivudină, neviramină, indinavir, saquinavir, efavirenz și nelfinavir.

#### *Pacienți netratați anterior cu antiretrovirale*

Studiul AI455-099 cu durata de 48 de săptămâni, randomizat, dublu-orb, cu Zerit (40 mg de două ori pe zi) în asociere cu lamivudină (150 mg de două ori pe zi) plus efavirenz (600 mg o dată pe zi), a fost efectuat la 391 pacienți netratați anterior, cu valoarea mediană a numărului celulelor CD4 de 272 celule/mm<sup>3</sup> (interval: 61 - 1215 celule/mm<sup>3</sup>) și valoarea mediană plasmatică a ARN HIV-1 de 4,80 log<sub>10</sub> multiplicări/ml (interval: 2,6 - 5,9 log<sub>10</sub> multiplicări/ml) în momentul inițial. Pacienții au fost în special bărbați (70%) și de altă rasă decât cea albă (58%), cu o valoare mediană a vârstei de 33 ani (interval: 18 - 68 ani).

Studiul AI455-096 cu durata de 48 de săptămâni, randomizat, dublu-orb, cu Zerit (40 mg de două ori pe zi) în asociere cu lamivudină (150 mg de două ori pe zi) plus efavirenz (600 mg o dată pe zi), a fost efectuat la 76 pacienți netratați anterior, cu valoarea mediană a numărului celulelor CD4 de 261 celule/mm<sup>3</sup> (interval 63 - 962 celule/mm<sup>3</sup>) și valoarea mediană plasmatică a ARN

HIV-1 de 4,63 log<sub>10</sub> multiplicări/ml (interval 3,0 – 5,9 log<sub>10</sub> multiplicări/ml) în momentul inițial. Pacienții au fost în special bărbați (76%) și de rasă albă (66%), cu o valoare mediană a vârstei de 34 ani (interval: 22 - 67 ani).

Rezultatele studiilor AI455-099 și AI455-096 sunt prezentate în Tabelul 1. Ambele studii au fost destinate pentru compararea celor două formulări de Zerit, una dintre ele a fost formularea comercializată, așa cum este în prezent aprobată în etichetarea medicamentului. Sunt prezentate numai datele de la formularea comercializată.

**Tabelul 1: Rezultatele de eficacitate în săptămâna 48 (Studiile AI455-099 și AI455-096)**

Parametru	AI455-099	AI455-096
	Zerit + lamivudină + efavirenz n=391	Zerit + lamivudină + efavirenz n=76
<b>ARN HIV &lt; 400 copii/ml, răspunsul la tratament, %</b>		
Toți pacienții	73	66
<b>ARN HIV &lt; 50 copii/ml, răspunsul la tratament, %</b>		
Toți pacienții	55	38
<b>Modificarea medie a valorilor ARN HIV față de situația inițială, log<sub>10</sub> copii/ml</b>		
Toți pacienții	-2,83 (n=321 <sup>a</sup> )	-2,64 (n=58)
<b>Modificarea medie a numărului CD4 față de situația inițială, celule/mm<sup>3</sup></b>		
Toți pacienții	182 (n=314)	105 (n=55)

<sup>a</sup> Număr de pacienți evaluați.

#### Copii și adolescenți

Utilizarea stavudinei la adolescenți, copii și sugari, este susținută de date de farmacocinetică și de siguranță la copii și adolescenți (vezi și pct. 4.8 și 5.2).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Biodisponibilitatea absolută este de 86±18%. După administrarea orală de doze repetate de 0,5-0,67 mg/kg, s-a obținut o valoare C<sub>max</sub> de 810±175 ng/ml. C<sub>max</sub> și ASC au crescut proporțional cu doza în intervalul de doze de 0,1625-0,75 mg/kg pe cale intravenoasă și 0,033-4,0 mg/kg pe cale orală.

La opt pacienți cărora li s-au administrat 40 mg de două ori pe zi în condiții de repaus alimentar, la starea de echilibru la 5-12 ore a fost de 1284±227 ng-oră/ml (18%) (media ± DS [VC %]), C<sub>max</sub> a fost de 536±146 ng/ml (27%) și C<sub>min</sub> a fost de 9±8 ng/ml (89%). Un studiu efectuat la pacienți asimptomatici a demonstrat că expunerea sistemică este similară, în timp ce C<sub>max</sub> este mai mic, iar T<sub>max</sub> este prelungit atunci când stavudina este administrată cu un prânz standard, bogat în lipide, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor observații.

### Distribuție

La starea de echilibru, volumul aparent de distribuție este de 46±21 l. Nu s-a putut detecta stavudină în lichidul cefalorahidian, până nu au trecut cel puțin 2 ore de la administrarea orală. La patru ore după administrare, raportul în LCR/plasmă a fost de 0,39±0,06. În condițiile administrării de doze repetate, la intervale de 6, 8 sau 12 ore, nu s-a observat acumulare semnificativă a stavudinei.

Legarea stavudinei de proteinele plasmatică a fost neglijabilă pentru un interval al concentrațiilor plasmatică cuprins între 0,01 și 11,4 μg/ml. Stavudina este distribuită egal în eritrocite și plasmă.

### Metabolizare

Stavudina nemodificată a fost componenta principală legată de medicament din radioactivitatea plasmatică totală ciculantă după o doză orală de 80 mg stavudină marcată radioactiv cu <sup>14</sup>C la pacienții

sănătoși. ASC(*inf*) pentru stavudină a fost de 61% din ASC(*inf*) a radioactivității circulante totale. Metaboliții includ forma oxidată a stavudinei, glucuronoconjugății stavudinei și metaboliții lor oxidați și un conjugat *N*-acetilcisteină al ribozei după scindarea glicozidică, sugerând faptul că timina este, de asemenea, un metabolit al stavudinei.

#### Eliminare

După o doză orală de 80 mg stavudină marcată radioactiv cu <sup>14</sup>C la pacienții sănătoși, aproximativ 95% și 3% din radioactivitatea totală a fost recuperată din urină, respectiv din fecale. Aproximativ 70% din doza de stavudină administrată oral a fost excretată ca medicament nemodificat în urină. Valoarea medie a clearance-ului renal al compusului netransformat este de aproximativ 272 ml/min, reprezentând aproximativ 67% din clearance-ul oral aparent, ceea ce indică secreție tubulară activă în plus față de filtrarea glomerulară.

La pacienții infectați cu HIV, clearance-ul total al stavudinei este de 594±164 ml/min, iar clearance-ul renal este de 237±98 ml/min. Clearance-ul total al stavudinei pare a fi mai mare la pacienții infectați cu HIV, în timp ce clearance-ul renal este similar între subiecții sănătoși și pacienții infectați cu HIV. Mecanismul și semnificația clinică a acestei diferențe nu este cunoscută. După administrarea intravenoasă, 42% (interval: 13% până la 87%) din doză este excretată nemodificată în urină. Valorile corespunzătoare după administrarea orală de doze unice și după administrări de doze repetate sunt 35% (interval: 8% până la 72%), respectiv 40% (interval: 12% până la 82%). Valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare a stavudinei este de 1,5 până la 2,3 ore după administrarea de doze unice sau de doze repetate, și este independentă de doză. *In vitro*, trifosfatul de stavudină are un timp de înjumătățire intracelular de 3,5 ore în celulele T-MEC (o linie de celule limfoblastice-T umane) și în celulele mononucleare din sângele periferic, ceea ce susține administrarea a două doze zilnice.

Farmacocinetica stavudinei a fost independentă de timp, deoarece raportul dintre ASC<sub>(ss)</sub> la starea de echilibru și ASC<sub>(0-1)</sub> după prima doză a fost aproximativ egal cu 1. După administrare orală, variațiile intra- și interindividuale ale caracteristicilor farmacocinetice ale stavudinei sunt mici, de aproximativ 15%, respectiv de 25%.

#### *Grupe speciale de pacienți*

*Insuficiență renală:* clearance-ul stavudinei scade la reducerea clearance-ului creatininei; prin urmare, se recomandă ca doza de Zeret să fie ajustată la pacienții cu funcție renală redusă (vezi pct. 4.2).

*Insuficiență hepatică:* la pacienții cu insuficiență hepatică, parametrii farmacocinetici ai stavudinei au fost similari cu cei de la pacienții cu funcție hepatică normală.

#### *Copii și adolescenți*

*Adolescenți, copii și sugari:* expunerea totală la stavudină a fost comparabilă la adolescenți, copii și sugari cu vârsta ≥ 4 zile care au fost tratați cu doza de 2 mg/kg și zi și la adulți care au fost tratați cu 1 mg/kg și zi. Clearance-ul oral aparent a fost de aproximativ 14 ml/min/kg la copiii cu vârsta cuprinsă între 5 săptămâni și 15 ani, de 12 ml/min/kg la nou-născuții cu vârsta cuprinsă între 14 și 28 zile, și de 5 ml/min/kg la nou-născuții în prima zi de viață. După două până la trei ore de la administrarea dozei, raportul în LCR/plasmă al stavudinei a fost cuprins între 16% și 125% (medie de 79%±35%).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele obținute la animale au dovedit toxicitate embrio-fetală la valori ale expunerii foarte mari. Un studiu *ex vivo* utilizând un model de placentă umană la termen a demonstrat că stavudina ajunge în circulația fetală prin simplă difuziune. Un studiu la șobolan a arătat, de asemenea, transferul placentar al stavudinei, concentrațiile în țesutul fetal fiind de aproximativ 50% din concentrația plasmatică la mamă.

În testele *in vitro* pe limfocite umane cu activitate trifosforilantă (la care nu s-a stabilit valoarea fără efect), pe fibroblaștii de șoarece și într-un test *in vivo* pentru aberații cromozomiale, stavudina a fost genotoxică. Efecte similare s-au observat la alți analogi nucleozidici.

La valori de expunere foarte mari, stavudina a fost carcinogenă la șoarece (tumori hepatice) și șobolan (tumori hepatice: colangiocelulare, hepatocelulare, hepatocolangiocelulare mixte și/sau vasculare și carcinoame de vezică urinară). Nu s-a observat carcinogenitate la doze de 400 mg/kg și zi, la șoarece și de 600 mg/kg și zi, la șobolan, corespunzătoare la expuneri de aproximativ 39, respectiv de 168 de ori expunerea umană așteptată, sugerând un potențial carcinogen nesemnificativ al stavudinei în terapia clinică.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Aromă de cireșe  
Metilparahidroxibenzoat (E218)  
Propilparahidroxibenzoat (E216)  
Silicon dioxid  
Simeticonă  
Carmeloză sodică  
Acid sorbic  
Emulgator stearat  
Sucroză

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

### 6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

După reconstituire, soluția orală preparată se păstrează la frigider (2° C - 8° C) timp de 30 de zile.

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original.

A se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate excesivă.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit, vezi pct. 6.3.

### 6.5 Natură și conținutul ambalajului

Flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu capac prevăzut cu dispozitiv de protecție pentru copii, semn inscripționat (200 ml soluție reconstituită) și măsură dozatoare.

### 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

#### Instrucțiuni de preparare

Zerit trebuie reconstituit cu apă până la un volum administrabil de 200 ml soluție (stavudină în concentrație de 1 mg/ ml).

Pentru a reconstitui Zerit, se adaugă 202 ml de apă în flaconul original (pacientul trebuie să fie instruit să adauge apă până la marginea de sus a etichetei flaconului, indicată de marcasele săgeată). Se închide capacul.

Trebuie să se agite bine flaconul, până la dizolvarea completă a pulberii. Soluția rezultată este opalescentă, incoloră până la slab colorată în roz.

Administrarea soluției trebuie făcută cu măsura dozatoare din cutie sau pentru doze sub 10 ml, administrarea se face cu o seringă. Pacientul trebuie să fie instruit să agite flaconul înainte de a măsura fiecare doză.

#### Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Irlanda

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/96/009/009

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOURII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 08 Mai 1996

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 aprilie 2011

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

{luna anul}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

**ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE  
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI  
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

Aesica Queenborough Limited, North Road, Queenborough, Kent, ME11 5EL, Marea Britanie

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cerința Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).



ANEXA III  
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

**A.ETICHETAREA**

**Medicamentul nu mai este autorizat**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**TEXT PENTRU CUTIE (BLISTER)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zerit 15 mg capsule  
Stavudină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține stavudină 15 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Lactoză

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

56 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR**

A nu se lăsa la vederea și în mână copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 25°C.  
A se păstra în ambalajul original.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/96/009/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAIL ȘI E**

Zerit 15 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

R  
C:  
ZZ:  
A  
ME:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**TEXT PENTRU BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zerit 15 mg capsule  
Stavudină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Medicamentul nu mai este autorizat

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI PE AMBALAJUL PRIMAR**

**TEXT PENTRU CUTIE ȘI TEXT PENTRU ETICHETA DE FLACON (PREZENTAREA ÎN FLACON)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zerit 15 mg capsule  
Stavudină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține stavudină 15 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Lactoză

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

Exp.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.  
A se păstra în ambalajul original.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/96/009/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAIL ȘI E**

Cutie de carton: Zerit 15 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cutie de carton: cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

Cutie de carton

PC

SN

<NN:>

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**TEXT PENTRU CUTIE (BLISTER)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zerit 20 mg capsule  
Stavudină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține stavudină 20 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Lactoză

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

56 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 25°C.  
A se păstra în ambalajul original.



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/96/009/004

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Zerit 20 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**TEXT PENTRU BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zerit 20 mg capsule  
Stavudină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Medicamentul nu mai este autorizat

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI PE AMBALAJUL PRIMAR**

**TEXT PENTRU CUTIE ȘI TEXT PENTRU ETICHETA DE FLACON (PREZENTAREA ÎN FLACON)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zerit 20 mg capsule  
Stavudină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține stavudină 20 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Lactoză

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

Exp.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.  
A se păstra în ambalajul original.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/96/009/003

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAIL ȘI E**

Cutie de carton: Zerit 20 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cutie de carton: cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

Cutie de carton

PC

SN

<NN:>

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**TEXT PENTRU CUTIE (BLISTER)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zerit 30 mg capsule  
Stavudină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține stavudină 30 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Lactoză

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

56 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR**

A nu se lăsa la vederea și în mână copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 25°C.  
A se păstra în ambalajul original.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/96/009/006

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAIL ȘI E**

Zerit 30 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**TEXT PENTRU BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zerit 30 mg capsule  
Stavudină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Medicamentul nu mai este autorizat

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI PE AMBALAJUL PRIMAR**

**TEXT PENTRU CUTIE ȘI TEXT PENTRU ETICHETA DE FLACON (PREZENTAREA ÎN FLACON)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zerit 30 mg capsule  
Stavudină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține stavudină 30 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Lactoză

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

Exp.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.  
A se păstra în ambalajul original.



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/96/009/005

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAIL ȘI E**

Cutie de carton: Zerit 30 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cutie de carton: cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

Cutie de carton

PC

SN

<NN:>

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**TEXT PENTRU CUTIE (BLISTER)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zerit 40 mg capsule  
Stavudină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține stavudină 40 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Lactoză

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

56 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 25°C.  
A se păstra în ambalajul original.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/96/009/008

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAIL ȘI E**

Zerit 40 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

R  
C:  
ZZ:  
A  
ME:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**TEXT PENTRU BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zerit 40 mg capsule  
Stavudină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Medicamentul nu mai este autorizat

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI PE AMBALAJUL PRIMAR**

**TEXT PENTRU CUTIE ȘI TEXT PENTRU ETICHETA DE FLACON (PREZENTAREA ÎN FLACON)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zerit 40 mg capsule  
Stavudină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține stavudină 40 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Lactoză

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

Exp.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.  
A se păstra în ambalajul original.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/96/009/007

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAIL ȘI E**

Cutie de carton: Zerit 40 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cutie de carton: cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

Cutie de carton

CC:

SN:

LN:>

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR**

**TEXT PENTRU CUTIE ȘI TEXT PENTRU ETICHETA DE FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zerit 200 mg pulbere pentru soluție orală  
Stavudină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conține stavudină 200 mg.  
Soluția reconstituită conține stavudină 1 mg/ml.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Zahăr și conservanți (E218 și E216)

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru soluție orală, 200 mg

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR**

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Agitați bine flaconul înainte de folosire.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.  
Stabilă 30 de zile după reconstituire, dacă este păstrată la frigider.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate excesivă.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAIL**

Cutie de carton: Zerit 200 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cutie de carton: cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

Cutie de carton

SN:

<NN:>



**Medicamentul nu mai este autorizat**

**B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Zerit 15 mg capsule

Stavudină

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Zerit și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zerit
3. Cum să luați Zerit
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zerit
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Zerit și pentru ce se utilizează

Zerit aparține unui grup special de medicamente antivirale, cunoscute, de asemenea, ca antiretrovirale, denumite inhibitori nucleozidici ai reverstranscriptazei (NRTI).

Acestea sunt utilizate în tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

Acest medicament, în asociere cu alte antiretrovirale, reduce încărcătura virală de HIV din organism și o păstrează la valori mici. De asemenea, crește numărul celulelor CD4. Aceste celule CD4 joacă un rol important în menținerea capacității sistemului imunitar de a lupta împotriva infecției. Răspunsul la tratamentul cu Zerit variază la diferiți pacienți. De aceea, medicul dumneavoastră va monitoriza eficacitatea tratamentului.

Zerit poate îmbunătăți starea dumneavoastră, dar nu vindecă infecția cu HIV. Puteți transmite în continuare virusul HIV în timpul tratamentului cu acest medicament, totuși riscul este diminuat prin tratament antiretroviral eficient. Discutați cu medicul dumneavoastră despre precauțiile necesare pentru a evita infectarea altor persoane. În timpul tratamentului pot să apară alte infecții legate de o imunitate scăzută (infecții oportuniste). Acestea necesită tratament specific și uneori tratament preventiv.

#### Ce trebuie să știți înainte să luați Zerit

##### Nu luați Zerit:

- Dacă sunteți alergic la stavudină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6). Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru sfaturi.
- Dacă luați didanozină, pentru tratamentul infecției cu HIV.

##### Atenționări și precauții

Înainte să administrați Zerit, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Înainte de a începe tratamentul cu Zerit, trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă suferiți de boli renale sau hepatice (cum ar fi hepatită)

- dacă ați avut neuropatie periferică (amorțeli, furnicături sau dureri persistente la nivelul mâinilor și/sau picioarelor)
- dacă ați suferit de pancreatită (inflamația pancreasului).

Zerit poate determina apariția unei tulburări uneori fatale, numită acidoză lactică, însoțită de mărirea ficatului. De regulă, această tulburare nu apare decât după câteva luni de la începerea tratamentului. Această reacție adversă rară, dar foarte gravă, apare mai frecvent la femei, în special la cele supraponderale. În plus, s-au raportat cazuri rare de insuficiență hepatică/renală sau de hepatită fatală. Pacienții cu hepatită cronică de tip B sau C tratați cu medicamente antiretrovirale au un risc crescut pentru reacții adverse severe și potențial fatale și pot necesita teste sanguine pentru controlul funcției hepatice.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă apare vreunul dintre următoarele simptome:

- amorțeli, furnicături sau dureri persistente la nivelul picioarelor și/sau mâinilor (acestea pot indica începutul neuropatiei periferice, o reacție adversă la nivelul nervilor), slăbiciune musculară
- dureri abdominale, greață sau vărsături
- respirație profundă și rapidă, somnolență (care pot indica pancreatita, tulburări hepatice cum ar fi hepatita sau acidoza lactică).

La unii pacienți cu infecție HIV avansată (SIDA) și istoric de infecții oportuniste, semnele și simptomele de inflamație ale infecțiilor anterioare pot să apară la scurt timp după începerea tratamentului anti-HIV. Se crede că aceste simptome se datorează unei îmbunătățiri a sistemului imunitar al organismului, permițând acestuia să lupte împotriva infecțiilor care puteau să fie prezente, dar fără o simptomatologie evidentă. Dacă observați orice semn de infecție, vă rugăm să-l informați imediat pe medicul dumneavoastră. În plus față de infecțiile oportuniste, pot de asemenea să apară afecțiuni autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă un țesut sănătos din organism), după ce începeți să luați medicamente pentru a trata infecția cu HIV. Afecțiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptom de infecție sau alte simptome, ca de exemplu slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremurături sau hiperactivitate, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră imediat să caute tratamentul necesar.

În timpul tratamentului cu Zerit, de multe ori are loc o pierdere treptată a grăsimii subcutanate (grăsimi găsite sub piele), pierdere care este cel mai notabilă la nivelul feței, a picioarelor și pe brațe. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă observați astfel de modificări.

#### *Afecțiuni osoase*

Unii dintre pacienții tratați cu Zerit pot prezenta o afecțiune osoasă numită osteonecroză (moartea țesutului osos provocată de pierderea vascularizației la nivelul osului). Durata terapiei combinate antiretrovirale, folosirea corticosteroizilor, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut, pot fi unii dintre multiplii factori de risc pentru apariția acestei afecțiuni. Semnele de osteonecroză sunt: rigiditate articulară, dureri articulare (în special a șoldului, a genunchiului și a umărului) și dificultate la mișcare. Dacă observați apariția oricărui simptom din cele menționate, vă rugăm să îl informați pe medicul dumneavoastră.

#### **Zerit împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nu luați Zerit dacă administrați didanozină, folosit în tratamentul infecției cu HIV.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, deoarece pot apărea interacțiuni nedorite:

- zidovudină, folosit în tratamentul infecției cu HIV
- doxorubicină, folosit în tratamentul cancerului
- ribavirină, folosit în tratamentul infecției cu virusul hepatitic C.

### **Zerit împreună cu alimente și băuturi:**

Pentru a obține cel mai bun efect, Zerit trebuie luat pe stomacul gol și preferabil cu cel puțin o oră înainte de masă. Dacă nu este posibil, capsulele pot fi luate, de asemenea, cu o masă ușoară.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament

#### *Sarcina*

Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră pentru a afla reacțiile adverse potențiale, beneficiile și riscurile terapiei antiretrovirale asupra dumneavoastră și a copilului. La femeile gravide care au fost tratate cu Zerit în asociere cu alte tratamente antiretrovirale, s-a raportat acidoză lactică (uneori letală). Dacă ați luat Zerit în timpul sarcinii, medicul dumneavoastră vă poate efectua analize de sânge și alte teste diagnostice regulate pentru a supraveghea dezvoltarea copilului. La copiii ale căror mame au luat NRTI în timpul sarcinii, beneficiul protecției împotriva HIV depășește riscul reacțiilor adverse.

#### *Alăptarea*

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați. Se recomandă ca femeile infectate cu HIV să nu alăpteze în niciun caz, pentru a evita transmiterea infecției cu HIV la sugar.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Zerit poate determina amețeli și somnolență.

Dacă apar astfel de simptome, nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje.

### **Zerit conține lactoză**

Capsulele conțin lactoză. De aceea, dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

## **3. Cum să luați Zerit**

Luăți întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur. Medicul dumneavoastră v-a stabilit doza zilnică pe baza greutății corporale și a caracteristicilor individuale. Vă rugăm să respectați îndeaproape aceste recomandări, deoarece în acest fel creșterea cea mai mare șansă de a întârzia apariția rezistenței la medicament. Nu schimbați singur doza. Continuați să luați acest medicament până când medicul vă recomandă altfel.

Pentru adulții a căror greutate corporală este de 30 kg sau mai mult, doza uzuală de început este 30 sau 40 mg, de două ori pe zi (cu un interval de aproximativ 12 ore între fiecare doză).

Pentru a se obține absorbția optimă, capsulele trebuie înghițite cu un pahar cu apă, preferabil cu cel puțin o oră înainte de masă, pe stomacul gol. Dacă aceasta nu este posibil, Zerit poate fi, de asemenea, luat cu o masă ușoară.

Dacă aveți dificultăți la înghițirea capsulelor, trebuie să-l întrebați pe medicul dumneavoastră despre posibilitatea utilizării acestui medicament sub formă de soluție orală sau puteți deschide capsula cu atenție și să amestecați conținutul acesteia cu puțină mâncare.

### **Utilizarea la copii și adolescenți**

Pentru copiii a căror greutate corporală este de 30 kg sau mai mult, doza uzuală de început este 30 sau 40 mg, de două ori pe zi (cu un interval de aproximativ 12 ore între fiecare doză).

Copiii cu vârsta mai mare de 3 luni, a căror greutate corporală este mai mică de 30 kg, trebuie tratați cu 1 mg/kg, de două ori pe zi.

#### **Dacă luați mai mult Zerit decât trebuie**

Dacă ați luat prea multe capsule sau dacă cineva a înghițit accidental câteva, nu există un pericol imediat. Totuși, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră sau celui mai apropiat spital pentru recomandări.

#### **Dacă uitați să luați Zerit**

Dacă în mod accidental omiteți o doză, luați următoarea doză la momentul când trebuie administrată. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

#### **Dacă încetați să luați Zerit**

Decizia de a înceta utilizarea Zerit trebuie discutată cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În timpul tratamentului infecției cu HIV nu este posibil întotdeauna să se facă diferența între reacțiile adverse produse de Zerit, cele provocate de oricare alte medicamente pe care le puteți lua în același timp sau de complicațiile infecției. De aceea, este important să vă informați medicul despre orice schimbare a stării dumneavoastră de sănătate.

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutateii corporale, a concentrației lipidelor plasmatice și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și stilului de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmatice, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Tratamentul cu stavudină (Zerit), determină, de cele mai multe ori, pierderea grăsimii la nivelul picioarelor, brațelor și feței (lipoatrofie). Această pierdere a grăsimii corporale s-a dovedit a nu fi complet reversibilă după întreruperea tratamentului cu stavudină. Medicul dumneavoastră trebuie să vă supravegheze pentru semnele lipoatrofiei. Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați pierderea țesutului adipos la nivelul picioarelor, brațelor și feței. Când apar aceste semne, trebuie întrerupt tratamentul cu ZERIT și tratamentul dumneavoastră pentru infecția cu HIV trebuie schimbat.

Pacienții tratați cu Zerit au raportat următoarele reacții adverse:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- hiperlactacidemie asimptomatică (acumulare de acid în sânge)
- lipoatrofie
- depresie
- simptome neurologice periferice, incluzând neuropatie periferică, parestezie sau nevrită periferică (amorțeli, slăbiciune, furnicături sau durere la nivelul mâinilor și picioarelor)
- amețeli, vise anormale, cefalee
- insomnie (dificultăți la adormire), somnolență, tulburări de gândire
- diaree, durere abdominală (durere de stomac care determină disconfort),
- greață, dispepsie (indigestie)
- erupție trecătoare pe piele, prurit (mâncărime)
- fatigabilitate (oboseală extremă)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- acidoză lactică (acumulare de acid în sânge) care în unele cazuri implică slăbiciune motorie (slăbiciune a brațelor, picioarelor sau mâinilor)
- ginecomastie (dezvoltare a sânilor la bărbați)
- anorexie (pierdere a poftei de mâncare), anxietate, labilitate emoțională
- pancreatită (inflamație a pancreasului), vărsături
- hepatită (inflamație a ficatului), icter (îngălbenire a pielii sau albului ochilor)
- urticarie (erupție pe piele însoțită de mâncărime), artralgie (durere la nivelul articulațiilor)
- mialgie (durere musculară), astenie (oboseală sau slăbiciune neobișnuită)

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- anemie
- hiperglicemie (concentrații mari de zahăr în sânge)
- steatoză hepatică (acumulare de grăsimi în ficat)

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)

- trombocitopenie, neutropenie (tulburări ale sângelui)
- diabet zaharat
- slăbiciune musculară (cel mai frecvent raportată în asociere cu hiperlactacemia simptomatică sau sindrom de acidoză lactică)
- insuficiență hepatică

#### Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

#### 5. Cum se păstrează Zerit

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie, eticheta de flacon și/sau blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 25°C (blistere aclar/Al).

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C (flacoane PEİD).

A se păstra în ambalajul original.

Nu aruncați niciodată un medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

#### 6. Conținutul ambalajului și alte informații

##### Conținutul Zerit

Substanța activă este stavudina (15 mg).

- Celelalte componente ale pulberii conținute în capsulă sunt: lactoză (120 mg), stearat de magneziu, celuloză microcristalină și amidonglicolat de sodiu.
- Componentele capsulei sunt: gelatină, colorant oxid de fer (E172), dioxid de siliciu, laurilsulfat de sodiu și colorant dioxid de titan (E171).
- Capsula este marcată utilizând cerneală de inscripționare neagră, comestibilă, conținând shellac, propilenglicol, apă purificată, hidroxid de potasiu și oxid de fer (E172).

### Cum arată Zerit și conținutul ambalajului

Zerit 15 mg capsule sunt de culoare roșu și galben și inscripționate cu “BMS 1964” pe o parte și cu “15” pe cealaltă parte.

Zerit 15 mg capsule sunt disponibile în cutii cu blistere conținând 56 capsule sau în flacoane conținând 60 capsule. Pentru a ajuta la protejarea capsulelor de umezeală excesivă, flaconul include un recipient cu desicant.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

#### Deținătorul autorizației de punere pe piață

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Irlanda

#### Fabricantul

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Contrada Fontana del Ceraso

03012 Anagni (FR)

Italia

Aesica Queenborough Limited

North Road, Queenborough

Kent, ME11 5EL

Marea Britanie

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **Belgique/België/Belgien**

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

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

#### **Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.

Tel: + 370 52 369140

#### **България**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.

Тел.: + 359 800 12 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

#### **Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.

Tel: + 420 221 016 111

#### **Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.

Tel: + 36 1 301 9700

#### **Danmark**

Bristol-Myers Squibb

Tlf: + 45 45 93 05 06

#### **Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

#### **Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Tel: + 49 89 121 42-0

#### **Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.

Tel: + 31 (0)30 300 2222

#### **Eesti**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.

Tel: + 372 640 1030

#### **Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd

Tlf: + 47 67 55 53 50

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 386 1 2355 1000

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>.



## Prospect: Informații pentru utilizator

### Zerit 20 mg capsule

Stavudină

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Zerit și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zerit
3. Cum să luați Zerit
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zerit
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Zerit și pentru ce se utilizează

Zerit aparține unui grup special de medicamente antivirale, cunoscute, de asemenea, ca antiretrovirale, denumite inhibitori nucleozidici ai reverstranscriptazei (NRTI).

Acestea sunt utilizate în tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

Acest medicament, în asociere cu alte antiretrovirale, reduce încărcătura virală de HIV din organism și o păstrează la valori mici. De asemenea, crește numărul celulelor CD4. Aceste celule CD4 joacă un rol important în menținerea capacității sistemului imunitar de a lupta împotriva infecției. Răspunsul la tratamentul cu Zerit variază la diferiți pacienți. De aceea, medicul dumneavoastră va monitoriza eficacitatea tratamentului.

Zerit poate îmbunătăți starea dumneavoastră, dar nu vindecă infecția cu HIV. Puteți transmite în continuare virusul HIV în timpul tratamentului cu acest medicament, totuși riscul este diminuat prin tratament antiretroviral eficient. Discutați cu medicul dumneavoastră despre precauțiile necesare pentru a evita infectarea altor persoane. În timpul tratamentului pot să apară alte infecții legate de o imunitate scăzută (infecții oportuniste). Acestea necesită tratament specific și uneori tratament preventiv.

#### Ce trebuie să știți înainte să luați Zerit

##### Nu luați Zerit:

- Dacă sunteți alergic la stavudină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6). Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru sfaturi.
- Dacă luați didanozină, pentru tratamentul infecției cu HIV.

##### Atenționări și precauții

Înainte să administrați Daklinza, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Înainte de a începe tratamentul cu Zerit, trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă suferiți de boli renale sau hepatice (cum ar fi hepatită)

- dacă ați avut neuropatie periferică (amorțeli, furnicături sau dureri persistente la nivelul mâinilor și/sau picioarelor)
- dacă ați suferit de pancreatită (inflamația pancreasului).

Zerit poate determina apariția unei tulburări uneori fatale, numită acidoză lactică, însoțită de mărirea ficatului. De regulă, această tulburare nu apare decât după câteva luni de la începerea tratamentului. Această reacție adversă rară, dar foarte gravă, apare mai frecvent la femei, în special la cele supraponderale. În plus, s-au raportat cazuri rare de insuficiență hepatică/renală sau de hepatită fatală. Pacienții cu hepatită cronică de tip B sau C tratați cu medicamente antiretrovirale au un risc crescut pentru reacții adverse severe și potențial fatale și pot necesita teste sanguine pentru controlul funcției hepatice.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă apare vreunul dintre următoarele simptome:

- amorțeli, furnicături sau dureri persistente la nivelul picioarelor și/sau mâinilor (acestea pot indica începutul neuropatiei periferice, o reacție adversă la nivelul nervilor), slăbiciune musculară
- dureri abdominale, greață sau vărsături
- respirație profundă și rapidă, somnolență (care pot indica pancreatita, tulburări hepatice cum ar fi hepatita sau acidoza lactică).

La unii pacienți cu infecție HIV avansată (SIDA) și istoric de infecții oportuniste, semnele și simptomele de inflamație ale infecțiilor anterioare pot să apară la scurt timp după începerea tratamentului anti-HIV. Se crede că aceste simptome se datorează unei noi tăvănituri a sistemului imunitar al organismului, permițând acestuia să lupte împotriva infecțiilor care puteau să fie prezente, dar fără o simptomatologie evidentă. Dacă observați orice semn de infecție, vă rugăm să-l informați imediat pe medicul dumneavoastră. În plus față de infecțiile oportuniste, pot de asemenea să apară afecțiuni autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă un țesut sănătos din organism), după ce începeți să luați medicamente pentru a trata infecția cu HIV. Afecțiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptom de infecție sau alte simptome, ca de exemplu slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremurături sau hiperactivitate, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră imediat să caute tratamentul necesar.

În timpul tratamentului cu Zerit, de multe ori are loc o pierdere treptată a grăsimii subcutanate (grăsimi găsite sub piele), pierdere care este cel mai notabilă la nivelul feței, a picioarelor și pe brațe. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă observați astfel de modificări.

#### *Afecțiuni osoase*

Unii dintre pacienții tratați cu Zerit pot prezenta o afecțiune osoasă numită osteonecroză (moartea țesutului osos provocată de pierderea vascularizației la nivelul osului). Durata terapiei combinate antiretrovirale, folosirea corticosteroizilor, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut, pot fi unii dintre multiplii factori de risc pentru apariția acestei afecțiuni. Semnele de osteonecroză sunt: rigiditate articulară, dureri articulare (în special a șoldului, a genunchilor și a umărului) și dificultate la mișcare. Dacă observați apariția oricărui simptom din cele menționate, vă rugăm să îl informați pe medicul dumneavoastră.

#### **Zerit împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului dacă luați sau ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nu luați Zerit dacă administrați didanozină, folosit în tratamentul infecției cu HIV.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, deoarece pot apărea interacțiuni nedorite:

- zidovudină, folosit în tratamentul infecției cu HIV
- doxorubicină, folosit în tratamentul cancerului
- ribavirină, folosit în tratamentul infecției cu virusul hepatic C

### **Zerit împreună cu alimente și băuturi:**

Pentru a obține cel mai bun efect, Zerit trebuie luat pe stomacul gol și preferabil cu cel puțin o oră înainte de masă. Dacă nu este posibil, capsulele pot fi luate, de asemenea, cu o masă ușoară.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

#### *Sarcina*

Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră pentru a afla reacțiile adverse potențiale, beneficiile și riscurile terapiei antiretrovirale asupra dumneavoastră și a copilului. La femeile gravide care au fost tratate cu Zerit în asociere cu alte tratamente antiretrovirale, s-a raportat acidoză lactică (uneori letală). Dacă ați luat Zerit în timpul sarcinii, medicul dumneavoastră vă poate efectua analize de sânge și alte teste diagnostice regulate pentru a supraveghea dezvoltarea copilului. La copiii ale căror mame au luat NRTI în timpul sarcinii, beneficiul protecției împotriva HIV depășește riscul reacțiilor adverse.

#### *Alăptarea*

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați. Se recomandă ca femeile infectate cu HIV să nu alăpteze în niciun caz, pentru a evita transmiterea infecției cu HIV la sugari.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Zerit poate determina amețeli și somnolență.

Dacă apar astfel de simptome, nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje.

### **Zerit conține lactoză**

Capsulele conțin lactoză. De aceea, dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

## **3. Cum să luați Zerit**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur. Medicul dumneavoastră v-a stabilit doza zilnică pe baza greutății corporale și a caracteristicilor individuale. Vă rugăm să respectați îndeaproape aceste recomandări, deoarece în acest fel veți avea cea mai mare șansă de a întârzia apariția rezistenței la medicament. Nu schimbați singur doza. Continuați să luați acest medicament până când medicul vă recomandă altfel.

Pentru adulții a căror greutate corporală este de 30 kg sau mai mult, doza uzuală de început este 30 sau 40 mg, de două ori pe zi (cu un interval de aproximativ 12 ore între fiecare doză).

Pentru a se obține absorbția optimă, capsulele trebuie înghițite cu un pahar cu apă, preferabil cu cel puțin o oră înainte de masă, pe stomacul gol. Dacă aceasta nu este posibil, Zerit poate fi, de asemenea, luat cu o masă ușoară.

Dacă aveți dificultăți la înghițirea capsulelor, trebuie să-l întrebați pe medicul dumneavoastră despre posibilitatea utilizării acestui medicament sub formă de soluție orală sau puteți deschide capsula cu atenție și să amestecați conținutul acesteia cu puțină mâncare.

### **Utilizarea la copii și adolescenți**

Pentru copiii a căror greutate corporală este de 30 kg sau mai mult, doza uzuală de început este 30 sau 40 mg, de două ori pe zi (cu un interval de aproximativ 12 ore între fiecare doză).

Copiii cu vârsta mai mare de 3 luni, a căror greutate corporală este mai mică de 30 kg, trebuie tratați cu 1 mg/kg, de două ori pe zi.

#### **Dacă luați mai mult Zerit decât trebuie**

Dacă ați luat prea multe capsule sau dacă cineva a înghițit accidental câteva, nu există un pericol imediat. Totuși, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră sau celui mai apropiat spital pentru recomandări.

#### **Dacă uitați să luați Zerit**

Dacă în mod accidental omiteți o doză, luați următoarea doză la momentul când trebuie administrată. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

#### **Dacă încetați să luați Zerit**

Decizia de a înceta utilizarea Zerit trebuie discutată cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În timpul tratamentului infecției cu HIV nu este posibil întotdeauna să se facă diferența între reacțiile adverse produse de Zerit, cele provocate de oricare alte medicamente pe care le puteți lua în același timp sau de complicațiile infecției. De aceea, este important să vă informați medicul despre orice schimbare a stării dumneavoastră de sănătate.

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutateii corporale, a concentrației lipidelor plasmatiche și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și stilului de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmatiche, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Tratamentul cu stavudină (Zerit), determină, de cele mai multe ori, pierderea grăsimii la nivelul picioarelor, brațelor și feței (lipoatrofie). Această pierdere a grăsimii corporale s-a dovedit a nu fi complet reversibilă după întreruperea tratamentului cu stavudină. Medicul dumneavoastră trebuie să vă supravegheze pentru semnele lipoatrofiei. Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați pierderea țesutului adipos la nivelul picioarelor, brațelor și feței. Când apar aceste semne, trebuie întrerupt tratamentul cu ZERIT și tratamentul dumneavoastră pentru infecția cu HIV trebuie schimbat.

Pacienții tratați cu Zerit au raportat următoarele reacții adverse:

Frecvent (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- hiperacideză asimptomatică (acumulare de acid în sânge)
- lipoatrofie
- depresie
- simptome neurologice periferice, incluzând neuropatie periferică, parestezie sau nevrită periferică (amorțeli, slăbiciune, furnicături sau durere la nivelul mâinilor și picioarelor)
- amețeli, vise anormale, cefalee
- insomnie (dificultăți la adormire), somnolență, tulburări de gândire
- diaree, durere abdominală (durere de stomac care determină disconfort),
- greață, dispepsie (indigestie)
- erupție trecătoare pe piele, prurit (mâncărime)
- fatigabilitate (oboseală extremă)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- acidoză lactică (acumulare de acid în sânge) care în unele cazuri implică slăbiciune motorie (slăbiciune a brațelor, picioarelor sau mâinilor)
- ginecomastie (dezvoltare a sânilor la bărbați)
- anorexie (pierdere a poftei de mâncare), anxietate, labilitate emoțională
- pancreatită (inflamație a pancreasului), vărsături
- hepatită (inflamație a ficatului), icter (îngălbenire a pielii sau albului ochilor)
- urticarie (erupție pe piele însoțită de mâncărime), artralgie (durere la nivelul articulațiilor)
- mialgie (durere musculară), astenie (oboseală sau slăbiciune neobișnuită)

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- anemie
- hiperglicemie (concentrații mari de zahăr în sânge)
- steatoză hepatică (acumulare de grăsime în ficat)

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)

- trombocitopenie, neutropenie (tulburări ale sângelui)
- diabet zaharat
- slăbiciune musculară (cel mai frecvent raportată în asociere cu hiperlactacidemie simptomatică sau sindrom de acidoză lactică)
- insuficiență hepatică

#### Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

#### 5. Cum se păstrează Zerit

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie, eticheta de flacon și/sau blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 25°C (blistere aclar/Al).

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C (flacoane PEİD).

A se păstra în ambalajul original.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

#### 6. Conținutul ambalajului și alte informații

##### ● Ce conține Zerit

Substanța activă este stavudina (20 mg).

- Celelalte componente ale pulberii conținute în capsulă sunt: lactoză (180 mg), stearat de magneziu, celuloză microcristalină și amidonglicolat de sodiu.
- Componentele capsulei sunt: gelatină, colorant oxid de fer (E172), dioxid de siliciu, laurilsulfat de sodiu și colorant dioxid de titan (E171).
- Capsula este marcată utilizând cerneală de inscripționare neagră, comestibilă, conținând shellac, propilenglicol, apă purificată, hidroxid de potasiu și oxid de fer (E172).

##### Cum arată Zerit și conținutul ambalajului

Zerit 20 mg capsule sunt de culoare maron și inscripționate cu "BMS 1965" pe o parte și cu "20" pe cealaltă parte.

Zerit 20 mg capsule sunt disponibile în cutii cu blistere conținând 56 capsule sau în flacoane conținând 60 capsule. Pentru a ajuta la protejarea capsulelor de umezeală excesivă, flaconul include un recipient cu desicant.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață  
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irlanda

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

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough  
Kent, ME11 5EL  
Marea Britanie

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### Belgique/België/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 35 06

#### Malta

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

#### Deutschland

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

#### Nederland

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

#### Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 372 640 103

#### Norge

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

#### Ελλάδα

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

#### Österreich

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 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.  
Tel: + 371 67708347

**United Kingdom**

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Zerit 30 mg capsule

Stavudină

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Zerit și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zerit
3. Cum să luați Zerit
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zerit
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Zerit și pentru ce se utilizează

Zerit aparține unui grup special de medicamente antivirale, cunoscute, de asemenea, ca antiretrovirale, denumite inhibitori nucleozidici ai reverstranscriptazei (NRTI).

Acestea sunt utilizate în tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

Acest medicament, în asociere cu alte antiretrovirale, reduce încărcătura virală de HIV din organism și o păstrează la valori mici. De asemenea, crește numărul celulelor CD4. Aceste celule CD4 joacă un rol important în menținerea capacității sistemului imunitar de a lupta împotriva infecției. Răspunsul la tratamentul cu Zerit variază la diferiți pacienți. De aceea, medicul dumneavoastră va monitoriza eficacitatea tratamentului.

Zerit poate îmbunătăți starea dumneavoastră, dar nu vindecă infecția cu HIV. Puteți transmite în continuare virusul HIV în timpul tratamentului cu acest medicament, totuși riscul este diminuat prin tratament antiretroviral eficient. Discutați cu medicul dumneavoastră despre precauțiile necesare pentru a evita infectarea altor persoane. În timpul tratamentului pot să apară alte infecții legate de o imunitate scăzută (infecții oportuniste). Acestea necesită tratament specific și uneori tratament preventiv.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zerit

##### **Nu luați Zerit**

- Dacă sunteți alergic la stavudină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6). Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru sfaturi.
- Dacă luați didanozină, pentru tratamentul infecției cu HIV.

##### **Atenționări și precauții**

Înainte să administrați Zerit, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Înainte de a începe tratamentul cu Zerit, trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă suferiți de boli renale sau hepatice (cum ar fi hepatită)



- dacă ați avut neuropatie periferică (amorțeli, furnicături sau dureri persistente la nivelul mâinilor și/sau picioarelor)
- dacă ați suferit de pancreatită (inflamația pancreasului).

Zerit poate determina apariția unei tulburări uneori fatale, numită acidoză lactică, însoțită de mărirea ficatului. De regulă, această tulburare nu apare decât după câteva luni de la începerea tratamentului. Această reacție adversă rară, dar foarte gravă, apare mai frecvent la femei, în special la cele supraponderale. În plus, s-au raportat cazuri rare de insuficiență hepatică/renală sau de hepatită fatală. Pacienții cu hepatită cronică de tip B sau C tratați cu medicamente antiretrovirale au un risc crescut pentru reacții adverse severe și potențial fatale și pot necesita teste sanguine pentru controlul funcției hepatice.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă apare vreunul dintre următoarele simptome:

- amorțeli, furnicături sau dureri persistente la nivelul picioarelor și/sau mâinilor (acestea pot indica începutul neuropatiei periferice, o reacție adversă la nivelul nervilor), slăbiciune musculară
- dureri abdominale, greață sau vărsături
- respirație profundă și rapidă, somnolență (care pot indica pancreatita, tulburări hepatice cum ar fi hepatita sau acidoza lactică).

La unii pacienți cu infecție HIV avansată (SIDA) și istoric de infecții oportuniste, semnele și simptomele de inflamație ale infecțiilor anterioare pot să apară la scurt timp după începerea tratamentului anti-HIV. Se crede că aceste simptome se datorează unei îmbunătățiri a sistemului imunitar al organismului, permițând acestuia să lupte împotriva infecțiilor care puteau să fie prezente, dar fără o simptomatologie evidentă. Dacă observați orice semn de infecție, vă rugăm să-l informați imediat pe medicul dumneavoastră. În plus față de infecțiile oportuniste, pot de asemenea să apară afecțiuni autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă un țesut sănătos din organism), după ce începeți să luați medicamente pentru a trata infecția cu HIV. Afecțiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptom de infecție sau alte simptome, ca de exemplu slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremurături sau hiperactivitate, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră imediat să caute tratamentul necesar.

În timpul tratamentului cu Zerit, de multe ori are loc o pierdere treptată a grăsimii subcutanate (grăsimi găsite sub piele), pierdere care este cel mai notabilă la nivelul feței, a picioarelor și pe brațe. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă observați astfel de modificări.

#### *Afecțiuni osoase*

Unii dintre pacienții tratați cu Zerit pot prezenta o afecțiune osoasă numită osteonecroză (moartea țesutului osos provocată de pierderea vascularizației la nivelul osului). Durata terapiei combinate antiretrovirale, folosirea corticosteroizilor, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut, pot fi unii dintre multiplii factori de risc pentru apariția acestei afecțiuni. Semnele de osteonecroză sunt: rigiditate articulară, dureri articulare (în special a șoldului, a genunchilor și a umărului) și dificultate la mișcare. Dacă observați apariția oricărui simptom din cele menționate, vă rugăm să îl informați pe medicul dumneavoastră.

#### **Zerit împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nu luați Zerit dacă administrați didanozină, folosit în tratamentul infecției cu HIV.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, deoarece pot apărea interacțiuni nedorite:

- zidovudină, folosit în tratamentul infecției cu HIV
- doxorubicină folosit în tratamentul cancerului
- ribavirină, folosit în tratamentul infecției cu virusul hepatic C

### **Zerit împreună cu alimente și băuturi:**

Pentru a obține cel mai bun efect, Zerit trebuie luat pe stomacul gol și preferabil cu cel puțin o oră înainte de masă. Dacă nu este posibil, capsulele pot fi luate, de asemenea, cu o masă ușoară.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

#### *Sarcina*

Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră pentru a afla reacțiile adverse potențiale, beneficiile și riscurile terapiei antiretrovirale asupra dumneavoastră și a copilului. La femeile gravide care au fost tratate cu Zerit în asociere cu alte tratamente antiretrovirale, s-a raportat acidoză lactică (uneori letală). Dacă ați luat Zerit în timpul sarcinii, medicul dumneavoastră vă poate efectua analize de sânge și alte teste diagnostice regulate pentru a supraveghea dezvoltarea copilului. La copiii ale căror mame au luat NRTI în timpul sarcinii, beneficiul protecției împotriva HIV depășește riscul reacțiilor adverse.

#### *Alăptarea*

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați. Se recomandă ca femeile infectate cu HIV să nu alăpteze în niciun caz, pentru a evita transmiterea infecției cu HIV la sugar.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Zerit poate determina amețeli și somnolență.

Dacă apar astfel de simptome, nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje.

### **Zerit conține lactoză**

Capsulele conțin lactoză. De aceea, dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

## **3. Cum să luați Zerit**

Luati întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur. Medicul dumneavoastră v-a stabilit doza zilnică pe baza greutății corporale și a caracteristicilor individuale. Vă rugăm să respectați îndeaproape aceste recomandări, deoarece în acest fel creșterea cea mai mare șansă de a întârzia apariția rezistenței la medicament. Nu schimbați singur doza. Continuați să luați acest medicament până când medicul vă recomandă altfel.

Pentru adulții a căror greutate corporală este de 30 kg sau mai mult, doza uzuală de început este 30 sau 40 mg, de două ori pe zi (cu un interval de aproximativ 12 ore între fiecare doză).

Pentru a se obține absorbția optimă, capsulele trebuie înghițite cu un pahar cu apă, preferabil cu cel puțin o oră înainte de masă, pe stomacul gol. Dacă aceasta nu este posibil, Zerit poate fi, de asemenea, luat cu o masă ușoară.

Dacă aveți dificultăți la înghițirea capsulelor, trebuie să-l întrebați pe medicul dumneavoastră despre posibilitatea utilizării acestui medicament sub formă de soluție orală sau puteți deschide capsula cu atenție și să amestecați conținutul acesteia cu puțină mâncare.

### **Utilizarea la copii și adolescenți**

Pentru copiii a căror greutate corporală este de 30 kg sau mai mult, doza uzuală de început este 30 sau 40 mg, de două ori pe zi (cu un interval de aproximativ 12 ore între fiecare doză).

Copiii cu vârsta mai mare de 3 luni, a căror greutate corporală este mai mică de 30 kg, trebuie tratați cu 1 mg/kg, de două ori pe zi.

#### **Dacă luați mai mult Zerit decât trebuie**

Dacă ați luat prea multe capsule sau dacă cineva a înghițit accidental câteva, nu există un pericol imediat. Totuși, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră sau celui mai apropiat spital pentru recomandări.

#### **Dacă uitați să luați Zerit**

Dacă în mod accidental omiteți o doză, luați următoarea doză la momentul când trebuie administrată. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

#### **Dacă încetați să luați Zerit**

Decizia de a înceta utilizarea Zerit trebuie discutată cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În timpul tratamentului infecției cu HIV nu este posibil întotdeauna să se facă diferența între reacțiile adverse produse de Zerit, cele provocate de oricare alte medicamente pe care le puteți lua în același timp sau de complicațiile infecției. De aceea, este important să vă informați medicul despre orice schimbare a stării dumneavoastră de sănătate.

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutateii corporale, a concentrației lipidelor plasmatiche și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și stilului de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmatiche, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Tratamentul cu stavudină (Zerit), determină, de cele mai multe ori, pierderea grăsimii la nivelul picioarelor, brațelor și feței (lipoatrofie). Această pierdere a grăsimii corporale s-a dovedit a nu fi complet reversibilă după întreruperea tratamentului cu stavudină. Medicul dumneavoastră trebuie să vă supravegheze pentru semnele lipoatrofiei. Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați pierderea țesutului adipos la nivelul picioarelor, brațelor și feței. Când apar aceste semne, trebuie întrerupt tratamentul cu ZERIT și tratamentul dumneavoastră pentru infecția cu HIV trebuie schimbat.

Pacienții tratați cu Zerit au raportat următoarele reacții adverse:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- hiperictasidemie asimptomatică (acumulare de acid în sânge)
- lipoatrofie
- depresie
- simptome neurologice periferice, incluzând neuropatie periferică, parestezie sau nevrită periferică (amorțeli, slăbiciune, furnicături sau durere la nivelul mâinilor și picioarelor)
- amețeli, vise anormale, cefalee
- insomnie (dificultăți la adormire), somnolență, tulburări de gândire
- diaree, durere abdominală (durere de stomac care determină disconfort),
- greață, dispepsie (indigestie)
- erupție trecătoare pe piele, prurit (mâncărime)
- fatigabilitate (oboseală extremă)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- acidoză lactică (acumulare de acid în sânge) care în unele cazuri implică slăbiciune motorie (slăbiciune a brațelor, picioarelor sau mâinilor)

- ginecomastie (dezvoltare a sânilor la bărbați)
- anorexie (pierdere a poftei de mâncare), anxietate, labilitate emoțională
- pancreatită (inflamație a pancreasului), vărsături
- hepatită (inflamație a ficatului), icter (îngălbenire a pielii sau albului ochilor)
- urticarie (erupție pe piele însoțită de mâncărime), artralgie (durere la nivelul articulațiilor)
- mialgie (durere musculară), astenie (oboseală sau slăbiciune neobișnuită)

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- anemie
- hiperglicemie (concentrații mari de zahăr în sânge)
- steatoză hepatică (acumulare de grăsime în ficat)

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)

- trombocitopenie, neutropenie (tulburări ale sângelui)
- diabet zaharat
- slăbiciune musculară (cel mai frecvent raportată în asociere cu hiperlactacidemia simptomele sau sindrom de acidoză lactică)
- insuficiență hepatică

#### Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

#### 5. Cum se păstrează Zerit

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemna copiilor..

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie, eticheta de flacon și/sau blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 25°C (blistere aclar/Al).

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C (flacoane PEÎD).

A se păstra în ambalajul original.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

#### 6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Zerit

Substanța activă este stavudina (30 mg).

Celelalte componente ale pulberii conținute în capsulă sunt: lactoză (180 mg), stearat de magneziu, celuloză microcristalină și amidonglicolat de sodiu.

Componentele capsulei sunt: gelatină, colorant oxid de fer (E172), dioxid de siliciu, laurilsulfat de sodiu și colorant dioxid de titan (E171).

- Capsula este marcată utilizând cerneală de inscripționare neagră, comestibilă, conținând shellac, propilenglicol, apă purificată, hidroxid de potasiu și oxid de fer (E172).

#### Cum arată Zerit și conținutul ambalajului

Zerit 30 mg capsule sunt de culoare portocaliu deschis și închis și inscripționate cu “BMS 1966” pe o parte și cu “30” pe cealaltă parte.

Zerit 30 mg capsule sunt disponibile în cutii cu blistere conținând 56 capsule sau în flacoane conținând 60 capsule. Pentru a ajuta la protejarea capsulelor de umezeală excesivă, flaconul include un recipient cu desicant.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață  
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irlanda

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

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough  
Kent, ME11 5EL  
Marea Britanie

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 35 06

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

**Espanña**

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

**United Kingdom**

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Zerit 40 mg capsule

Stavudină

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Zerit și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zerit
3. Cum să luați Zerit
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zerit
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Zerit și pentru ce se utilizează

Zerit aparține unui grup special de medicamente antivirale, cunoscute, de asemenea, ca antiretrovirale, denumite inhibitori nucleozidici ai reverstranscriptazei (NRTI).

Acestea sunt utilizate în tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

Acest medicament, în asociere cu alte antiretrovirale, reduce încărcătura virală de HIV din organism și o păstrează la valori mici. De asemenea, crește numărul celulelor CD4. Aceste celule CD4 joacă un rol important în menținerea capacității sistemului imunitar de a lupta împotriva infecției. Răspunsul la tratamentul cu Zerit variază la diferiți pacienți. De aceea, medicul dumneavoastră va monitoriza eficacitatea tratamentului.

Zerit poate îmbunătăți starea dumneavoastră, dar nu vindecă infecția cu HIV. Puteți transmite în continuare virusul HIV în timpul tratamentului cu acest medicament, totuși riscul este diminuat prin tratament antiretroviral eficient. Discutați cu medicul dumneavoastră despre precauțiile necesare pentru a evita infectarea altor persoane. În timpul tratamentului pot să apară alte infecții legate de o imunitate scăzută (infecții oportuniste). Acestea necesită tratament specific și uneori tratament preventiv.

#### Ce trebuie să știți înainte să luați Zerit

##### Nu luați Zerit:

- Dacă sunteți alergic la stavudină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6). Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru sfaturi.
- Dacă luați didanozină, pentru tratamentul infecției cu HIV.

#### Atenționări și precauții

Înainte să administrați Zerit, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Înainte de a începe tratamentul cu Zerit, trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă suferiți de boli renale sau hepatice (cum ar fi hepatită)

- dacă ați avut neuropatie periferică (amorțeli, furnicături sau dureri persistente la nivelul mâinilor și/sau picioarelor)
- dacă ați suferit de pancreatită (inflamația pancreasului).

Zerit poate determina apariția unei tulburări uneori fatale, numită acidoză lactică, însoțită de mărirea ficatului. De regulă, această tulburare nu apare decât după câteva luni de la începerea tratamentului. Această reacție adversă rară, dar foarte gravă, apare mai frecvent la femei, în special la cele supraponderale. În plus, s-au raportat cazuri rare de insuficiență hepatică/renală sau de hepatită fatală. Pacienții cu hepatită cronică de tip B sau C tratați cu medicamente antiretrovirale au un risc crescut pentru reacții adverse severe și potențial fatale și pot necesita teste sanguine pentru controlul funcției hepatice.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă apare vreunul dintre următoarele simptome:

- amorțeli, furnicături sau dureri persistente la nivelul picioarelor și/sau mâinilor (acestea pot indica începutul neuropatiei periferice, o reacție adversă la nivelul nervilor), slăbiciune musculară
- dureri abdominale, greață sau vărsături
- respirație profundă și rapidă, somnolență (care pot indica pancreatita, tulburări hepatice cum ar fi hepatita sau acidoza lactică).

La unii pacienți cu infecție HIV avansată (SIDA) și istoric de infecții oportuniste, semnele și simptomele de inflamație ale infecțiilor anterioare pot să apară la scurt timp după începerea tratamentului anti-HIV. Se crede că aceste simptome se datorează unei noi tăvănituri a sistemului imunitar al organismului, permițând acestuia să lupte împotriva infecțiilor care puteau să fie prezente, dar fără o simptomatologie evidentă. Dacă observați orice semn de infecție, vă rugăm să-l informați imediat pe medicul dumneavoastră. În plus față de infecțiile oportuniste, pot de asemenea să apară afecțiuni autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă un țesut sănătos din organism), după ce începeți să luați medicamente pentru a trata infecția cu HIV. Afecțiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptom de infecție sau alte simptome, ca de exemplu slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremurături sau hiperactivitate, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră imediat să caute tratamentul necesar.

În timpul tratamentului cu Zerit, de multe ori are loc o pierdere treptată a grăsimii subcutanate (grăsimi găsite sub piele), pierdere care este cel mai notabilă la nivelul feței, a picioarelor și pe brațe. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă observați astfel de modificări.

#### *Afecțiuni osoase*

Unii dintre pacienții tratați cu Zerit pot prezenta o afecțiune osoasă numită osteonecroză (moartea țesutului osos provocată de pierderea vascularizației la nivelul osului). Durata terapiei combinate antiretrovirale, folosirea corticosteroizilor, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut, pot fi unii dintre multiplii factori de risc pentru apariția acestei afecțiuni. Semnele de osteonecroză sunt: rigiditate articulară, dureri articulare (în special a șoldului, a genunchiului și a umărului) și dificultate la mișcare. Dacă observați apariția oricărui simptom din cele menționate, vă rugăm să îl informați pe medicul dumneavoastră.

#### **Zerit împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nu luați Zerit dacă administrați didanozină, folosit în tratamentul infecției cu HIV.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, deoarece pot apărea interacțiuni nedorite:

- zidovudină, folosit în tratamentul infecției cu HIV
- doxorubicină, folosit în tratamentul cancerului
- ribavirină, folosit în tratamentul infecției cu virusul hepatitic C.



### **Zerit împreună cu alimente și băuturi:**

Pentru a obține cel mai bun efect, Zerit trebuie luat pe stomacul gol și preferabil cu cel puțin o oră înainte de masă. Dacă nu este posibil, capsulele pot fi luate, de asemenea, cu o masă ușoară.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

#### *Sarcina*

Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră pentru a afla reacțiile adverse potențiale, beneficiile și riscurile terapiei antiretrovirale asupra dumneavoastră și a copilului. La femeile gravide care au fost tratate cu Zerit în asociere cu alte tratamente antiretrovirale, s-a raportat acidoză lactică (uneori letală). Dacă ați luat Zerit în timpul sarcinii, medicul dumneavoastră vă poate efectua analize de sânge și alte teste diagnostice regulate pentru a supraveghea dezvoltarea copilului. La copiii ale căror mame au luat NRTI în timpul sarcinii, beneficiul protecției împotriva HIV depășește riscul reacțiilor adverse.

#### *Alăptarea*

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați. Se recomandă ca femeile infectate cu HIV să nu alăpteze în niciun caz, pentru a evita transmiterea infecției cu HIV la sugari.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Zerit poate determina amețeli și somnolență.

Dacă apar astfel de simptome, nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje.

### **Zerit conține lactoză:**

Capsulele conțin lactoză. De aceea, dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

## **3. Cum să luați Zerit**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur. Medicul dumneavoastră v-a stabilit doza zilnică pe baza greutății corporale și a caracteristicilor individuale. Vă rugăm să respectați îndeaproape aceste recomandări, deoarece în acest fel veți avea cea mai mare șansă de a întârzia apariția rezistenței la medicament. Nu schimbați singur doza. Continuați să luați acest medicament până când medicul vă recomandă altfel.

Pentru adulții a căror greutate corporală este de 30 kg sau mai mult, doza uzuală de început este 30 sau 40 mg, de două ori pe zi (cu un interval de aproximativ 12 ore între fiecare doză).

Pentru a se obține absorbția optimă, capsulele trebuie înghițite cu un pahar cu apă, preferabil cu cel puțin o oră înainte de masă, pe stomacul gol. Dacă aceasta nu este posibil, Zerit poate fi, de asemenea, luat cu o masă ușoară.

Dacă aveți dificultăți la înghițirea capsulelor, trebuie să-l întrebați pe medicul dumneavoastră despre posibilitatea utilizării acestui medicament sub formă de soluție orală sau puteți deschide capsula cu atenție și să amestecați conținutul acesteia cu puțină mâncare.

### **Utilizarea la copii și adolescenți**

Pentru copiii a căror greutate corporală este de 30 kg sau mai mult, doza uzuală de început este 30 sau 40 mg, de două ori pe zi (cu un interval de aproximativ 12 ore între fiecare doză).

Copiii cu vârsta mai mare de 3 luni, a căror greutate corporală este mai mică de 30 kg, trebuie tratați cu 1 mg/kg, de două ori pe zi.

#### **Dacă luați mai mult Zerit decât trebuie**

Dacă ați luat prea multe capsule sau dacă cineva a înghițit accidental câteva, nu există un pericol imediat. Totuși, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră sau celui mai apropiat spital pentru recomandări.

#### **Dacă uitați să luați Zerit**

Dacă în mod accidental omiteți o doză, luați următoarea doză la momentul când trebuie administrată. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

#### **Dacă încetați să luați Zerit**

Decizia de a înceta utilizarea Zerit trebuie discutată cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, dar toate ele nu apar la toate persoanele.

În timpul tratamentului infecției cu HIV nu este posibil întotdeauna să se facă diferența între reacțiile adverse produse de Zerit, cele provocate de oricare alte medicamente pe care le puteți lua în același timp sau de complicațiile infecției. De aceea, este important să vă informați medicul despre orice schimbare a stării dumneavoastră de sănătate.

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutateii corporale, a concentrației lipidelor plasmatiche și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și stilului de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmatiche, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Tratamentul cu stavudină (Zerit), determină, de cele mai multe ori, pierderea grăsimii la nivelul picioarelor, brațelor și feței (lipoatrofie). Această pierdere a grăsimii corporale s-a dovedit a nu fi complet reversibilă după întreruperea tratamentului cu stavudină. Medicul dumneavoastră trebuie să vă supravegheze pentru semnele lipoatrofiei. Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați pierderea țesutului adipos la nivelul picioarelor, brațelor și feței. Când apar aceste semne, trebuie întrerupt tratamentul cu ZERIT și tratamentul dumneavoastră pentru infecția cu HIV trebuie schimbat.

Pacienții tratați cu Zerit au raportat următoarele reacții adverse:

Frecvențe (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- hipriactacidemie asimptomatică (acumulare de acid în sânge)
- lipoatrofie
- depresie
- simptome neurologice periferice, incluzând neuropatie periferică, parestezie sau nevrită periferică (amorțeli, slăbiciune, furnicături sau durere la nivelul mâinilor și picioarelor)
- amețeli, vise anormale, cefalee
- insomnie (dificultăți la adormire), somnolență, tulburări de gândire
- diaree, durere abdominală (durere de stomac care determină disconfort),
- greață, dispepsie (indigestie)
- erupție trecătoare pe piele, prurit (mâncărime)
- fatigabilitate (oboseală extremă)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- acidoză lactică (acumulare de acid în sânge) care în unele cazuri implică slăbiciune motorie (slăbiciune a brațelor, picioarelor sau mâinilor)
- ginecomastie (dezvoltare a sânilor la bărbați)
- anorexie (pierdere a poftei de mâncare), anxietate, labilitate emoțională
- pancreatită (inflamație a pancreasului), vărsături
- hepatită (inflamație a ficatului), icter (îngălbenire a pielii sau albului ochilor)
- urticarie (erupție pe piele însoțită de mâncărime), artralgie (durere la nivelul articulațiilor)
- mialgie (durere musculară), astenie (oboseală sau slăbiciune neobișnuită)

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- anemie
- hiperglicemie (concentrații mari de zahăr în sânge)
- steatoză hepatică (acumulare de grăsime în ficat)

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)

- trombocitopenie, neutropenie (tulburări ale sângelui)
- diabet zaharat
- slăbiciune musculară (cel mai frecvent raportată în asociere cu hiperlactacidemie simptomatică sau sindrom de acidoză lactică)
- insuficiență hepatică

#### Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

#### 5. Cum se păstrează Zerit

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemnul copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie, eticheta de flacon și/sau blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 25°C (blistere aclar/Al).

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C (flacoane PEÏD).

A se păstra în ambalajul original.

Nu aruncați niciodată un medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

#### 6. Conținutul ambalajului și alte informații

##### Conținutul Zerit

Substanța activă este stavudina (40 mg).

- Celelalte componente ale pulberii conținute în capsulă sunt: lactoză (240 mg), stearat de magneziu, celuloză microcristalină și amidonglicolat de sodiu.
- Componentele capsulei sunt: gelatină, colorant oxid de fer (E172), dioxid de siliciu, laurilsulfat de sodiu și colorant dioxid de titan (E171).
- Capsula este marcată utilizând cerneală de inscripționare neagră, comestibilă, conținând shellac, propilenglicol, apă purificată, hidroxid de potasiu și oxid de fer (E172).

### Cum arată Zerit și conținutul ambalajului

Zerit 40 mg capsule sunt de culoare portocaliu închis și inscripționate cu “BMS 1967” pe o parte și cu “40” pe cealaltă parte.

Zerit 40 mg capsule sunt disponibile în cutii cu blistere conținând 56 capsule sau în flacoane conținând 60 capsule. Pentru a ajuta la protejarea capsulelor de umezeală excesivă, flaconul include un recipient cu desicant.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

#### Deținătorul autorizației de punere pe piață

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Irlanda

#### Fabricantul

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Contrada Fontana del Ceraso

03012 Anagni (FR)

Italia

Aesica Queenborough Limited

North Road, Queenborough

Kent, ME11 5EL

Marea Britanie

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **Belgique/België/Belgien**

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

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

#### **Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.

Tel: + 370 52 369140

#### **България**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.

Тел.: + 359 800 12 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

#### **Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.

Tel: + 420 221 016 111

#### **Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.

Tel: + 36 1 301 9700

#### **Danmark**

Bristol-Myers Squibb

Tlf: + 45 45 93 05 06

#### **Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

#### **Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Tel: + 49 89 121 42-0

#### **Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.

Tel: + 31 (0)30 300 2222

#### **Eesti**

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

Tel: + 372 640 1030

Tlf: + 47 67 55 53 50

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 386 1 2355 1000

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Zerit 200 mg pulbere pentru soluție orală Stavudină

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Zerit și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zerit
3. Cum să luați Zerit
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zerit
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Zerit și pentru ce se utilizează

Zerit aparține unui grup special de medicamente antivirale, cunoscute, de asemenea, ca antiretrovirale, denumite inhibitori nucleozidici ai reverstranscriptazei (NRTI).

Acestea sunt utilizate în tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

Acest medicament, în asociere cu alte antiretrovirale, reduce încărcătura virală de HIV din organism și o păstrează la valori mici. De asemenea, crește numărul celulelor CD4. Aceste celule CD4, joacă un rol important în menținerea capacității sistemului imunitar de a lupta împotriva infecției. Răspunsul la tratamentul cu Zerit variază la diferiți pacienți. De aceea, medicul dumneavoastră va monitoriza eficacitatea tratamentului.

Zerit poate îmbunătăți starea dumneavoastră, dar nu vindecă infecția cu HIV. Puteți transmite în continuare virusul HIV în timpul tratamentului cu acest medicament, totuși riscul este diminuat prin tratament antiretroviral eficient. Discutați cu medicul dumneavoastră despre precauțiile necesare pentru a evita infectarea altor persoane. În timpul tratamentului pot să apară alte infecții legate de o imunitate scăzută (infecții oportuniste). Acestea necesită tratament specific și uneori tratament preventiv.

#### Ce trebuie să știți înainte să luați Zerit

##### Nu luați Zerit

- Dacă sunteți alergic la stavudină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6). Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru sfaturi.
- Dacă luați didanozină, pentru tratamentul infecției cu HIV.

##### Atenționări și precauții

Înainte să administrați Zerit, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Înainte de a începe tratamentul cu Zerit, trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă suferiți de boli renale sau hepatice (cum ar fi hepatită)

- dacă ați avut neuropatie periferică (amorțeli, furnicături sau dureri persistente la nivelul mâinilor și/sau picioarelor)
- dacă ați suferit de pancreatită (inflamația pancreasului).

Zerit poate determina apariția unei tulburări uneori fatale, numită acidoză lactică, însoțită de mărirea ficatului. De regulă, această tulburare nu apare decât după câteva luni de la începerea tratamentului. Această reacție adversă rară, dar foarte gravă, apare mai frecvent la femei, în special la cele supraponderale. În plus, s-au raportat cazuri rare de insuficiență hepatică/renală sau de hepatită fatală. Pacienții cu hepatită cronică de tip B sau C tratați cu medicamente antiretrovirale au un risc crescut pentru reacții adverse severe și potențial fatale și pot necesita teste sanguine pentru controlul funcției hepatice.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă apare vreunul dintre următoarele simptome:

- amorțeli, furnicături sau dureri persistente la nivelul picioarelor și/sau mâinilor (acestea pot indica începutul neuropatiei periferice, o reacție adversă la nivelul nervilor), slăbiciune musculară
- dureri abdominale, greață sau vărsături
- respirație profundă și rapidă, somnolență (care pot indica pancreatita, tulburări hepatice cum ar fi hepatita sau acidoza lactică).

La unii pacienți cu infecție HIV avansată (SIDA) și istoric de infecții oportuniste, semnele și simptomele de inflamație ale infecțiilor anterioare pot să apară la scurt timp după începerea tratamentului anti-HIV. Se crede că aceste simptome se datorează unei îmbunătățiri a sistemului imunitar al organismului, permițând acestuia să lupte împotriva infecțiilor care puteau să fie prezente, dar fără o simptomatologie evidentă. Dacă observați orice semn de infecție, vă rugăm să-l informați imediat pe medicul dumneavoastră. În plus față de infecțiile oportuniste, pot de asemenea să apară afecțiuni autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă un țesut sănătos din organism), după ce începeți să luați medicamente pentru a trata infecția cu HIV. Afecțiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptom de infecție sau alte simptome, ca de exemplu slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremurături sau hiperactivitate, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră imediat să caute tratamentul necesar.

În timpul tratamentului cu Zerit, de multe ori are loc o pierdere treptată a grăsimii subcutanate (grăsimi găsite sub piele), pierdere care este cel mai notabilă la nivelul feței, a picioarelor și pe brațe. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă observați astfel de modificări.

#### *Afecțiuni osoase*

Unii dintre pacienții tratați cu Zerit pot prezenta o afecțiune osoasă numită osteonecroză (moartea țesutului osos provocată de pierderea vascularizației la nivelul osului). Durata terapiei combinate antiretrovirale, folosirea corticosteroizilor, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut, pot fi unii dintre multiplii factori de risc pentru apariția acestei afecțiuni. Semnele de osteonecroză sunt: rigiditate articulară, dureri articulare (în special a șoldului, a genunchilor și a umărului) și dificultate la mișcare. Dacă observați apariția oricărui simptom din cele menționate, vă rugăm să îl informați pe medicul dumneavoastră.

#### **Zerit împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Nu luați Zerit dacă administrați didanozină, folosit în tratamentul infecției cu HIV.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, deoarece pot apărea interacțiuni nedorite:

- zidovudină, folosit în tratamentul infecției cu HIV
- doxorubicină, folosit în tratamentul cancerului .
- ribavirină, folosit în tratamentul infecției cu virusul hepatitic C.

### **Zerit împreună cu alimente și băuturi**

Pentru a obține cel mai bun efect, Zerit trebuie luat pe stomacul gol și preferabil cu cel puțin o oră înainte de masă. Dacă nu este posibil, capsulele pot fi luate, de asemenea, cu o masă ușoară.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

#### *Sarcina*

Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră pentru a afla reacțiile adverse potențiale, beneficiile și riscurile terapiei antiretrovirale asupra dumneavoastră și a copilului. La femeile gravide care au fost tratate cu Zerit în asociere cu alte tratamente antiretrovirale, s-a raportat acidoză lactică (uneori letală). Dacă ați luat Zerit în timpul sarcinii, medicul dumneavoastră vă poate efectua analize de sânge și alte teste diagnostice regulate pentru a supraveghea dezvoltarea copilului. La copiii ale căror mame au luat NRTI în timpul sarcinii, beneficiul protecției împotriva HIV depășește riscul reacțiilor adverse.

#### *Alăptarea*

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați. Se recomandă ca femeile infectate cu HIV să nu alăpteze în niciun caz, pentru a evita transmiterea infecției cu HIV la sugar.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Zerit poate determina amețeli și somnolență.

Dacă apar astfel de simptome, nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje.

### **Zerit conține sucroză și conservanți**

După reconstituirea cu apă, soluția conține 50 mg zahăr pe ml. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții cu diabet zaharat. Dacă medicul dumneavoastră vă-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament. Poate dăuna dinților. Acest medicament conține metilparahidroxibenzoat (E218) și propilparahidroxibenzoat (E216) care pot provoca reacții alergice (posibil întârziate).

### **3. Cum să luați Zerit**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur. Medicul dumneavoastră v-a stabilit doza zilnică pe baza greutății corporale și a caracteristicilor individuale. Vă rugăm să respectați îndeaproape aceste recomandări, deoarece în acest fel veți avea cea mai mare șansă de a întârzia apariția rezistenței la medicament. Nu schimbați singur doza. Continuați să luați acest medicament până când medicul vă recomandă altfel.

Pentru adulții a căror greutate corporală este de 30 kg sau mai mult, doza uzuală de început este 30 sau 40 mg, de două ori pe zi (cu un interval de aproximativ 12 ore între fiecare doză).

Pentru a se obține absorbția optimă, Zerit trebuie luată, preferabil cu cel puțin o oră înainte de masă, pe stomacul gol. Dacă aceasta nu este posibil, Zerit poate fi, de asemenea, luat cu o masă ușoară.

Prepararea soluției pentru administrare se face amestecând 202 ml de apă adăugată în porțiuni mici până la semnul marginii de sus a etichetei flaconului, indicată de marcajele săgeată. Se înșurubează bine capacul și se agită puternic flaconul până la dizolvarea completă a pulberii, se administrează soluția obținută cu măsura dozatoare disponibilă în ambalaj. La copiii care necesită doze mai mici de 10 ml, cereți farmacistului o seringă pentru a asigura o dozare exactă. Nu vă faceți griji dacă soluția ramâne slab opalescentă după amestecarea cu apă, este normal. Dacă aveți nevoie, întrebați farmacistul cum să procedați.



## Utilizarea la copii și adolescenți

Pentru copiii a căror greutate corporală este de 30 kg sau mai mult, doza uzuală de început este 30 sau 40 mg, de două ori pe zi (cu un interval de aproximativ 12 ore între fiecare doză). Copiii nou născuți până la 13 zile trebuie să primească 0,5 mg/kg, de două ori pe zi. Copii de cel puțin 14 zile a căror greutate este mai mică de 30 kg, trebuie să primească 1 mg/kg, de două ori pe zi.

### **Dacă luați mai mult Zerit decât trebuie**

Dacă ați luat o cantitate prea mare de soluție sau cineva a înghițit accidental o cantitate, nu există un pericol imediat. Totuși, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră sau celui mai apropiat spital pentru recomandări.

### **Dacă uitați să luați Zerit**

Dacă în mod accidental omiteți o doză, luați următoarea doză la momentul când trebuie administrată. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

### **Dacă încetați să luați Zerit**

Decizia de a înceta utilizarea Zerit trebuie discutată cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În timpul tratamentului infecției cu HIV nu este posibil întotdeauna să se facă diferența între reacțiile adverse produse de Zerit, cele provocate de oricare alte medicamente pe care le puteți lua în același timp sau de complicațiile infecției. De aceea, este important să vă informați medicul despre orice schimbare a stării dumneavoastră de sănătate.

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutății corporale, a concentrației lipidelor plasmatiche și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și stilului de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmatiche, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Tratamentul cu stavudină, determină, de cele mai multe ori, pierderea grăsimii la nivelul picioarelor, brațelor și feței (lipoatrofie). Această pierdere a grăsimii corporale s-a dovedit a nu fi complet reversibilă după întreruperea tratamentului cu stavudină. Medicul dumneavoastră trebuie să vă supravegheze pentru semnele lipoatrofiei. Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați pierderea țesutului adipos la nivelul picioarelor, brațelor și feței. Când apar aceste semne, trebuie întrerupt tratamentul cu ZERIT și tratamentul dumneavoastră pentru infecția cu HIV trebuie schimbat.

Pacienții tratați cu Zerit au raportat următoarele reacții adverse:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- hiperlactacidemie asimptomatică (acumulare de acid în sânge)
- lipoatrofie
- depresie
- simptome neurologice periferice, incluzând neuropatie periferică, parestezie sau nevrită periferică (amorțeli, slăbiciune, furnicături sau durere la nivelul mâinilor și picioarelor)
- amețeli, vise anormale, cefalee
- insomnie (dificultăți la adormire), somnolență, tulburări de gândire
- diaree, durere abdominală (durere de stomac care determină disconfort),
- greață, dispepsie (indigestie)
- erupție trecătoare pe piele, prurit (mâncărime)

- fatigabilitate (oboseală extremă)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- acidoză lactică (acumulare de acid în sânge) care în unele cazuri implică slăbiciune motorie (slăbiciune a brațelor, picioarelor sau mâinilor)
- ginecomastie (dezvoltare a sânilor la bărbați)
- anorexie (pierdere a poftei de mâncare), anxietate, labilitate emoțională
- pancreatită (inflamație a pancreasului), vărsături
- hepatită (inflamație a ficatului), icter (îngălbenire a pielii sau albului ochilor)
- urticarie (erupție pe piele însoțită de mâncărime), artralgie (durere la nivelul articulațiilor)
- mialgie (durere musculară), astenie (oboseală sau slăbiciune neobișnuită)

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- anemie
- hiperglicemie (concentrații mari de zahăr în sânge)
- steatoză hepatică (acumulare de grăsimi în ficat)

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)

- trombocitopenie, neutropenie (tulburări ale sângelui)
- diabet zaharat
- slăbiciune musculară (cel mai frecvent raportată în asociere cu hiperglicemia simptomatică sau sindrom de acidoză lactică)
- insuficiență hepatică

#### Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

#### 5. Cum se păstrează Zerit

Nu lăsați acest medicament la vedere și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și eticheta de flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu păstrați pulberea ascuțită la temperaturi peste 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate excesivă.

Soluția orală preparată este stabilă timp de 30 de zile păstrată la frigider (2°C - 8°C).

Păstrați flaconul bine închis.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

#### Conținutul ambalajului și alte informații

##### Ce conține Zerit

- Substanța activă este stavudina (200 mg).
- Celelalte componente ale pulberii conținute în flacon sunt: aromă de cireșe, metilhidroxibenzoat (E 218), propilhidroxibenzoat (E 216), silicon dioxid, simeticon, carmeloză sodică, acid sorbic, emulgator stearat și zahăr.

### Cum arată Zerit și conținutul ambalajului

Pulberea conține 200 mg de stavudină. Soluția reconstituită conține 1 mg de stavudină pe ml. Înainte de reconstituire Zerit, pulberea are o culoare alb spre roz pal, pulbere grunjoasă. La reconstituire cu 202 ml de apă, se obțin 210 ml de soluție opalescentă, slab colorată în roz. Zerit 200 mg pulbere pentru soluție orală este disponibilă în flacon ce conține 200 ml de soluție.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Irlanda

Fabricantul

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Contrada Fontana del Ceraso

03012 Anagni (FR)

Italia

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **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: +36 1 301 9700

#### **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 00

#### **Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

#### **Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Tel: + 49 69 12 142-0

#### **Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.

Tel: + 31 (0)30 300 2222

#### **Est**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 280

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

Acest prospect a fost revizuit în {L1/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>.