

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

## 1. NÁZOV LIEKU

Zerit 15 mg tvrdé kapsuly  
Zerit 20 mg tvrdé kapsuly  
Zerit 30 mg tvrdé kapsuly  
Zerit 40 mg tvrdé kapsuly

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

### Zerit 15 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 15 mg stavudínu.

Pomocné látky so známym účinkom  
Každá tvrdá kapsula obsahuje 80,84 mg bezvodkej laktózy.  
Každá tvrdá kapsula obsahuje 40,42 mg monohydrátu laktózy.

### Zerit 20 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 20 mg stavudínu.

Pomocné látky so známym účinkom  
Každá tvrdá kapsula obsahuje 121,30 mg bezvodkej laktózy.  
Každá tvrdá kapsula obsahuje 60,66 mg monohydrátu laktózy.

### Zerit 30 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 30 mg stavudínu.

Pomocné látky so známym účinkom  
Každá tvrdá kapsula obsahuje 121,09 mg bezvodkej laktózy.  
Každá tvrdá kapsula obsahuje 60,54 mg monohydrátu laktózy.

### Zerit 40 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 40 mg stavudínu.

Pomocné látky so známym účinkom  
Každá tvrdá kapsula obsahuje 121,00 mg bezvodkej laktózy.  
Každá tvrdá kapsula obsahuje 60,53 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

### Zerit 15 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá kapsula je červená a žltá, nepriehľadná a označená potlačou "BMS" nad BMS kódom "1964" na jednej strane a "15" na druhej strane.

### Zerit 20 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá kapsula je hnedá, nepriehľadná a označená potlačou "BMS" nad BMS kódom "1965" na jednej strane a "20" na druhej strane.

### Zerit 30 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá kapsula je svetlo a tmavooranžová, nepriehľadná a označená potlačou "BMS" nad BMS kódom "1966" na jednej strane a "30" na druhej strane.

Zerit 40 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá kapsula je tmavooranžová, nepriehľadná a označená potlačou "BMS" nad BMS kódom "1967" na jednej strane a "40" na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Zerit je indikovaný v kombinácii s inými antiretrovirusovými liekmi na liečbu HIV infikovaných dospelých pacientov a pediatrických pacientov (starších ako 3 mesiace) len vtedy, keď nemôžu byť použité iné antiretrovirotiká. Dĺžka liečby Zeritom má byť obmedzená na najkratší možný čas (pozri časť 4.2).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou infekcie HIV (pozri tiež časť 4.4).

U pacientov začínajúcich liečbu Zeritom má byť jej dĺžka obmedzená na najkratší možný čas, po ktorej nasleduje prechod na vhodnú alternatívnu liečbu, kedykoľvek je to možné. Pacienti pokračujúci v liečbe Zeritom sa majú často kontrolovať a majú prejsť na vhodnú alternatívnu liečbu, kedykoľvek je to možné (pozri časť 4.4).

#### Dávkovanie

*Dospelí:* odporúčané perorálne dávkovanie je

Hmotnosť pacienta	Dávkovanie Zeritu
< 60 kg	30 mg 2-krát denne (každých 12 hodín)
≥ 60 kg	40 mg 2-krát denne (každých 12 hodín)

#### *Pediatrická populácia*

*Dospievajúci, deti a dojčatá staršie ako 3 mesiace:* odporúčané perorálne dávkovanie je

Hmotnosť pacienta	Dávkovanie Zeritu
< 30 kg	1 mg/kg 2-krát denne (každých 12 hodín)
≥ 30 kg	dávka ako pre dospelých pacientov

Lieková forma Zeritu prášok sa má použiť pre dojčatá mladšie ako 3 mesiace. Dospelí pacienti, ktorí majú problémy s prehltnutím kapsúl, sa majú spýtať svojho lekára na možnosť prechodu na prášok, inú liekovú formu tohto lieku.

Pozri prílohu, súhrn charakteristických vlastností liekovej formy prášku.

#### *Úprava dávky*

*Periférna neuropatia:* ak sa objavia symptómy periférnej neuropatie (zvyčajne charakterizované pretrvávajúcou necitlivosťou, mravenčením alebo bolesťou nôh a/alebo rúk) (pozri časť 4.4), pacienti majú prejsť na alternatívny terapeutický režim, ak je to vhodné. V zriedkavých prípadoch, ak táto možnosť nie je vhodná, má sa zvážiť redukcia dávky stavudínu, zatiaľ čo symptómy periférnej neuropatie sú dôkladne monitorované a je zachovaná dostatočná virologická supresia. Možný úžitok z redukcie dávky sa má u každého prípadu zvlášť porovnať s rizikom, ktoré toto opatrenie prináša (nižšie vnútrobunkové koncentrácie).

#### *Osobitné skupiny pacientov*

*Starší pacienti:* Zerit sa neskúmal konkrétne u pacientov starších ako 65 rokov.

*Porucha funkcie pečene:* úprava úvodnej dávky nie je nevyhnutná.

*Porucha funkcie obličiek:* odporúčajú sa nasledujúce dávky

Hmotnosť pacienta	Dávkovanie Zeritu (podľa klirensu kreatinínu)	
	26-50 ml/min	≤ 25 ml/min (vrátane dialyzovaných pacientov*)
< 60 kg	15 mg 2-krát denne	15 mg každých 24 hodín
≥ 60 kg	20 mg 2-krát denne	20 mg každých 24 hodín

\* Hemodialyzovaní pacienti majú užívať Zerit po ukončení hemodialýzy v rovnakom čase ako v dňoch bez hemodialýzy.

Keďže hlavnou cestou eliminácie stavudínu u pediatrických pacientov je exkrécia močom, klirens stavudínu sa môže u pediatrických pacientov meniť v závislosti od poruchy funkcie obličiek. Hoci nie sú dostupné dostatočné údaje týkajúce sa odporúčania úpravy dávkovania Zeritu u tejto populácie pacientov, je potrebné zvážiť redukcii dávky a/alebo zväčšenie intervalu medzi dávkami proporcionálne k redukcii pre dospelých. Pre pediatrických pacientov mladších ako 6 mesiacov s poruchou funkcie obličiek nie sú žiadne odporúčania pre dávkovanie.

#### Spôsob podávania

Aby sa Zerit optimálne absorboval, má sa užívať nalačno (t.j. aspoň hodinu pred jedlom). Ak to však nie je možné, môže sa užívať spolu s ľahkým jedlom. Zerit sa tiež môže podávať po opatrnom otvorení tvrdej kapsuly a zmiešaním jej obsahu s jedlom.

#### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Súbežné podávanie s didanozínom z dôvodu možných závažných a/alebo život ohrozujúcich udalostí najmä laktátovej acidózy, abnormalít funkcie pečene, pankreatitídy a periférnej neuropatie (pozri časti 4.4 a 4.5).

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Hoci sa preukázalo, že účinná vírusová supresia dosiahnutá pri antiretrovírusovej terapii značne znižuje riziko prenosu HIV pohlavným stykom, reziduálne riziko nie je možné vylúčiť. Je potrebné prijať opatrenia na zabránenie prenosu HIV v súlade s národnými odporúčaniami.

Liečba stavudínom je spojená s výskytom niekoľkých závažných nežiaducich účinkov, ako sú laktátová acidóza, lipoatrofia a polyneuropatia, ktorých možným základným mechanizmom vzniku je mitochondriálna toxicita. Vzhľadom na tieto možné riziká sa má u každého pacienta zhodnotiť riziko a prínos liečby a starostlivo sa má zvážiť alternatívna antiretrovírusová terapia (pozri nižšie *Laktátová acidóza*, *Lipoatrofia* a *Periférna neuropatia* a časť 4.8).

**Laktátová acidóza:** laktátová acidóza, obvykle spojená s hepatomegáliou a steatózou pečene, bola zaznamenaná v súvislosti s užívaním stavudínu. Medzi jej včasné symptómy (symptomatická hyperlaktatémia) patria benigne digestívne symptómy (nauzea, vracanie, abdominálna bolesť), nešpecifická nevoľnosť, strata chuti do jedla, zníženie hmotnosti, respiračné symptómy (rýchle a/alebo hlboké dýchanie) alebo neurologické symptómy (vrátane svalovej ochabnutosti). Laktátová acidóza má vysokú mortalitu a je spojená s pankreatitídou, zlyhaním pečene, zlyhaním obličiek alebo motorickou paralýzou. Laktátová acidóza sa všeobecne prejaví po niekoľkých alebo viacerých mesiacoch liečby.

Liečba stavudínom sa má prerušiť, ak je prítomná symptomatická hyperlaktatémia a metabolická/laktátová acidóza, progresívna hepatomegália alebo pri rýchlom vzostupe hladiny aminotransferáz. Pozornosť je potrebná pri podávaní stavudínu pacientom (obzvlášť u obéznych žien) s hepatomegáliou, hepatitídou alebo inými známymi rizikovými faktormi vzniku ochorenia pečene a steatózy pečene (vrátane niektorých liekov a alkoholu). Mimoriadne riziko existuje u pacientov infikovaných hepatitídou C a liečených alfa interferónom a ribavirínom. Pacientov so zvýšeným rizikom je potrebné starostlivo sledovať (pozri tiež časť 4.6).

*Ochorenie pečene:* bol zaznamenaný vznik hepatitídy alebo zlyhania pečene, v niektorých prípadoch s fatálnym koncom. Bezpečnosť a účinnosť stavudínu nebola stanovená u pacientov so signifikantnými poruchami funkcie pečene. Pacienti s chronickou hepatitídou B alebo C a liečení kombinovanou antiretrovírusovou terapiou majú zvýšené riziko závažných a potenciálne fatálnych hepatálnych nežiaducich reakcií. V prípade súbežnej antivírusovej terapie hepatitídy B alebo C prosím, oboznámte s relevantnou informáciou o týchto liekoch.

Pacienti s existujúcou poruchou funkcie pečene zahŕňajúcou chronickú aktívnu hepatitídu majú zvýšený výskyt funkčných abnormalít pečene počas kombinovanej antiretrovírusovej terapie a majú byť monitorovaní podľa zásad správnej klinickej praxe. V prípade výskytu zhoršenia ochorenia pečene sa musí u týchto pacientov zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

Pri značnom zvýšení hladiny transamináz (ALT/AST > 5-krát nad hornú hranicu normálu, ULN) je potrebné zvážiť prerušenie podávania Zeritu a iných potenciálne hepatotoxických liekov.

*Lipoatrofia:* na základe mitochondriálnej toxicity sa preukázalo, že stavudín spôsobuje úbytok podkožného tuku, ktorý je najzjavnejší na tvári, končatinách a sedacom svale.

V randomizovaných kontrolovaných štúdiách pacientov bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby sa klinická lipoatrofia rozvinula vo väčšom rozsahu u pacientov liečených stavudínom v porovnaní s pacientami liečenými inými nukleozidmi (tenofovir alebo abakavir). Duálna röntgenová absorpciometria (DEXA) ukázala celkový úbytok telesného tuku na končatinách u pacientov liečených stavudínom v porovnaní so zvýšením alebo žiadnou zmenou telesného tuku na končatinách u pacientov liečených inými NRTI (abakavir, tenofovir alebo zidovudín). Výskyt a závažnosť lipoatrofie sa v režime obsahujúcom stavudín postupom času kumuluje. V klinických skúšaníach mala zmena liečby zo stavudínu na iné nukleozidy (tenofovir alebo abakavir) za následok zvýšenie telesného tuku na končatinách spolu s čiernou až bez zlepšenia klinickou lipoatrofiou. Vzhľadom k tomu, že užívanie Zeritu prináša možné riziká vrátane lipoatrofie, sa má u každého pacienta zhodnotiť prínos a riziko liečby a starostlivo sa má zvážiť alternatívna antiretrovírusová liečba. Pacientov užívajúcich Zerit je potrebné často vyšetrovať a pýtať sa ich na príznaky lipoatrofie. Keď sa zistí takýto vývoj, má sa zvážiť ukončenie liečby Zeritom.

*Telesná hmotnosť a metabolické parametre:* počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami liečby infekcie HIV. Poruchy lipidov sa majú klinicky vhodne liečiť.

*Periférna neuropatia:* až u 20 % pacientov liečených Zeritom sa rozvinie periférna neuropatia, často začínajúca po niekoľkých mesiacoch liečby. Pacienti s anamnézou neuropatie alebo inými rizikovými faktormi (napríklad alkohol, lieky ako izoniazid) sú vystavení osobitnému riziku. Pacienti majú byť monitorovaní pre symptómy (pretrvávajúca necitlivosť, mravenčenie alebo bolesť nôh/rúk) a ak sa prejavia, pacientom sa má zmeniť liečba na alternatívny liečebný režim (pozri časť 4.2 a nižšie Neodporúčané kombinácie).

*Pankreatitída:* u pacientov s pankreatitídou v anamnéze bol výskyt približne 5 % pri liečbe Zeritom v porovnaní s približne 2 % u pacientov bez takejto anamnézy. Pacienti s vysokým rizikom

pankreatitídy alebo tí, ktorí dostávajú lieky zvyšujúce riziko jej vzniku, majú byť starostlivo sledovaní, či nedochádza k rozvoju symptómov tohto ochorenia.

*Syndróm imunitnej reaktívácie:* u HIV-infikovaných pacientov so závažnou imunodeficienciou môže v čase začatia kombinovanej antiretrovírusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po začatí CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis carinii*. Akékoľvek zápalové symptómy sa majú zhodnotiť a v prípade potreby sa má začať liečba. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktívácie; avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

*Osteonekróza:* aj keď sa etiológia považuje za multifaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, závažnej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART). Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

*Intolerancia laktózy:* tvrdá kapsula obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-6-fosfátvej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

*Neodporúčané kombinácie:* pankreatitída (fatálna a nefatálna) a periférna neuropatia (závažná v niektorých prípadoch) sa vyskytla u HIV-infikovaných pacientov užívajúcich stavudín v spojení s hydroxyureou a didanozínom (pozri časť 4.3). Hepatotoxicita a zlyhanie pečene končiacie úmrtím sa zaznamenalo počas postmarketingového sledovania HIV-infikovaných pacientov liečených antiretrovírusovými liekmi a hydroxyureou; fatálne hepatálne príhody sa častejšie zaznamenali u pacientov liečených stavudínom, hydroxyureou a didanozínom. Hydroxyurea sa preto nemá používať v liečbe HIV infekcie.

*Starší pacienti:* Zerit nebol špeciálne skúšaný u pacientov nad 65 rokov.

#### Pediatrická populácia

*Dojčatá mladšie ako 3 mesiace:* údaje o bezpečnosti sú dostupné z klinických štúdií s liečbou trvajúcou do 6 týždňov u 179 novorodencov a dojčiat < 3 mesiace (pozri časť 4.8). Špeciálne sa má zmerať história antiretrovírusovej liečby a profil rezistencie HIV kmeňa matky.

*Mitochondriálna dysfunkcia po expozícii in utero:* nukleoz(t)idové analógy môžu rôznym stupňom ovplyvňovať mitochondriálnu funkciu, čo je najzreteľnejšie pri stavudíne, didanozíne a zidovudíne. Mitochondriálna dysfunkcia bola zaznamenaná u HIV-negatívnych dojčiat vystavených nukleoz(t)idovým analógom *in utero* a/alebo postnatálne (pozri tiež časť 4.8). Tieto hlásenia sa týkali prevažne liečebných režimov obsahujúcich zidovudín. Hlavné zaznamenané nežiaduce reakcie sú hematologické poruchy (anémia, neutropénia) a metabolické poruchy (hyperlaktatémia, hyperlipazémia). Tieto udalosti boli často prechodné. Zriedkavo boli zaznamenané neurologické poruchy s oneskoreným nástupom (hypertónia, kŕče, abnormálne správanie). V súčasnosti nie je známe, či sú tieto neurologické poruchy prechodné alebo trvalé. Tieto nálezy sa majú zohľadniť u každého dieťaťa a vystaveného nukleoz(t)idovým analógom *in utero*, u ktorého sa vyskytnú závažné klinické nálezy neznámej etiológie, predovšetkým neurologické nálezy. Tieto zistenia neovplyvňujú súčasné odporúčania pre použitie antiretrovírusovej terapie u gravidných žien na zabránenie vertikálneho prenosu HIV.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Kombinácia stavudínu s didanozínom je kontraindikovaná vzhľadom na to, že obe liečivá vykazujú vysoké riziko mitochondriálnej toxicity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Keďže sa stavudín aktívne vylučuje renálnymi tubulmi, sú možné interakcie s inými aktívne vylučovanými liekmi, napr. trimetoprimom. Žiadne klinicky relevantné farmakokinetické interakcie neboli zaznamenané pri podávaní s lamivudínom.

Zidovudín a stavudín sú fosforylované bunkovým enzýmom (tymidínkinázou), ktorý prednostne fosforyluje zidovudín, a preto je fosforylácia stavudínu na aktívny trifosfát znížená. Z tohto dôvodu neodporúča kombinácia zidovudínu so stavudínom.

*In vitro* štúdie dokazujú, že aktivácia stavudínu je inhibovaná doxorubicínom a ribavirínom, ale nie je ovplyvnená inými liekmi, ktoré sa používajú na liečbu HIV infekcie, a ktoré sú fosforylované podobným spôsobom (napr. didanozín, zalcitabín, ganciklovir a foskarnet), preto je pri súbežnom podávaní stavudínu s doxorubicínom alebo s ribavirínom potrebná opatrnosť. Vplyv stavudínu na kinetiku fosforylácie nukleozidových analógov iných ako zidovudínu nebol skúšaný.

Klinicky významné interakcie stavudínu alebo kombinácie stavudínu plus didanozín s nelfinavirom neboli pozorované.

Stavudín neinhibuje izoformy cytochrómu P450 CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4, preto je nepravdepodobné, že sa vyskytnú klinicky významné liekové interakcie s liekmi metabolizovanými ich prostredníctvom.

Stavudín sa neviaže na proteíny, a preto sa nepredpokladá ovplyvnenie farmakokinetiky liekov viazaných na proteíny.

Žiadne oficiálne štúdie interakcií s inými liekmi nie sú k dispozícii.

#### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Gravidita

Zerit sa má užívať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Klinické skúsenosti u gravidných žien sú limitované, avšak boli zaznamenané kongenitálne abnormality a potraty.

V štúdií A1455-094 vykonanej v Severnej Afrike, 362 párov matka-dojča bolo zahrnutých do štúdie zameranéj na prevenciu prenosu z matky na dieťa. Liečba gravidných žien bez predchádzajúcej liečby zaradených do štúdie začala v 34.-36. gestačnom týždni a antiretrovírusová liečba pokračovala až do pôrodu. Rovnaká antiretrovírusová profylaxia, ako bola poskytnutá matke, bola podaná aj novorodencovi do 36 hodín po pôrode a pokračovala 6 týždňov. V ramene so stavudínom boli novorodenci liečení stavudínom v dávke 1 mg/kg 2-krát denne 6 týždňov. Čas sledovania bol do 24 týždňov veku.

Páry matka-dojča boli randomizované v ramene dostávajúcom buď stavudín (N = 91), didanozín (N = 94), stavudín + didanozín (N = 88) alebo zidovudín (N = 89).

95% intervaly spoľahlivosti pomeru prenosu z matky na dieťa boli 5,4-19,3 % (stavudín), 5,2-18,7 % (didanozín); 1,3-11,2 % (stavudín + didanozín); a 1,9-12,6 % pre zidovudín.

Predbežné údaje o bezpečnosti z tejto štúdie (pozri tiež časť 4.8), preukázali zvýšenie dojčenskej mortality v skupine liečenej stavudínom + didanozínom (10 %) v porovnaní so skupinou liečenou stavudínom (2 %), didanozínom (3 %) alebo zidovudínom (6 %), s vyššou incidenciou narodenia mŕtveho plodu v skupine stavudín + didanozín. Údaje o hladine kyseliny mliečnej v sére neboli zahrnuté do tejto štúdie.

Laktátová acidóza, niekedy fatálna, však bola zaznamenaná u gravidných žien liečených kombináciou didanozínu a stavudínu samostatne alebo v kombinácii s inou antiretrovírusovou liečbou (pozri časti 4.3 a 4.4). Embryo-fetálna toxicita sa preukázala iba po podaní vysokých dávok pokusným zvieratám. Predklinické štúdie preukázali prechod stavudínu cez placentu (pozri časť 5.3). Pokiaľ nie sú k dispozícii ďalšie údaje, Zerit sa má podávať počas gravidity iba po dôkladnom zvážení; nie sú dostupné dostatočné odporúčania na podávanie Zeritu v prevencii prenosu HIV z matky na dieťa.

#### Dojčenie

Dojčenie sa u HIV-infikovaných žien neodporúča za žiadnych okolností, aby sa predišlo prenosu HIV. Dostupné údaje o vylučovaní stavudínu do materského mlieka nie sú dostatočné na posúdenie rizika pre dojča. Štúdie na dojčiacich potkanoch ukázali, že stavudín sa vylučuje do materského mlieka. Preto majú byť matky poučené o prerušení dojčenia pred začatím liečby Zeritom.

#### Fertilita

Nepozorovala sa žiadna porucha fertility na potkanoch po expozícii vysokým hladinám (až do 216-násobku odporúčanej klinickej dávky).

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Stavudín môže spôsobiť závrat a/alebo somnolenciu. Pacienti majú byť poučení, že ak sa u nich objavia tieto symptómy, majú sa vyhnúť potenciálne nebezpečným činnostiam, ako je vedenie vozidiel alebo obsluha strojov.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Prehľad bezpečnostného profilu

Liečba stavudínom je spojená s výskytom niekoľkých závažných nežiaducich reakcií, ako sú laktátová acidóza, lipoatrofia a polineuropatia, ktorých možným základným mechanizmom vzniku je mitochondriálna toxicita. Vzhľadom na tieto možné riziká sa má u každého pacienta zhodnotiť riziko a prínos liečby a starostlivo sa má zvážiť alternatívna antiretrovírusová terapia (pozri časť 4.4 a nižšie).

U < 1 % pacientov užívajúcich stavudín v kombinácii s inými antiretrovírotikami boli zaznamenané prípady laktátovej acidózy, niekedy fatálne, obvykle spojené so závažnou hepatomegáliou a steatózou pečene (pozri časť 4.4).

Zriedkavo bola hlásená motorická slabosť u pacientov dostávajúcich kombinovanú antiretrovírusovú liečbu vrátane Zeritu. Väčšina z týchto prípadov sa vyskytla v pozadí symptomatickej hyperlaktatémie alebo syndrómu laktátovej acidózy (pozri časť 4.4). Vývoj motorickej slabosti môže napodobovať klinický prejav Guillainovho-Barrého syndrómu (vrátane zlyhania dýchania). Symptómy môžu pretrvávať alebo sa môžu zhoršiť po ukončení liečby.

Hepatitída alebo zlyhanie pečene, ktoré bolo v niektorých prípadoch fatálne, bolo pozorované pri užívaní stavudínu (pozri časť 4.4).

Lipoatrofia bola zvyčajne zaznamenaná u pacientov liečených stavudínom v kombinácii s inými antiretrovírotikami (pozri časť 4.4).



Periférna neuropatia bola zaznamenaná v štúdiách kombinácie Zeritu s lamivudínom a efavirenzom; frekvencia výskytu periférnych neurologických symptómov bola 19 % (6 % pre stredne závažné až závažné) s 2 % mierou ukončenia terapie vzhľadom na neuropatiu. Pacienti zvyčajne zaznamenali vymiznutie symptómov po znížení dávky alebo prerušení liečby stavudínom.

Pankreatitída, v niektorých prípadoch fatálna, sa zaznamenala u 2 – 3 % pacientov zaradených do klinických štúdií s monoterapiou (pozri časť 4.4). Pankreatitída sa zaznamenala u < 1 % pacientov v štúdiách kombinácie so Zeritom.

#### Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie strednej alebo väčšej závažnosti s najmenej pravdepodobným vzťahom k režimu liečby (založené na posúdení skúšajúceho) zaznamenané u 467 pacientov liečených Zeritom v kombinácii s lamivudínom a efavirenzom v dvoch randomizovaných klinických štúdiách a v pokračujúcej dlhodobej nadväzujúcej štúdií (celkové sledovanie: medián 56 týždňov, rozmedzi do 119 týždňov) sú uvedené nižšie. Tiež sú uvedené nežiaduce reakcie pozorované po uvedení lieku na trh súvisiace s antiretrovírusovou liečbou obsahujúcou stavudín. Frekvencia výskytu doleuvedených nežiaducich reakcií je definovaná pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ). V rámci jednotlivých skupín frekvencie sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Poruchy krvi a lymfatického systému:	zriedkavé: anémia* veľmi zriedkavé: neutropénia*, trombocytopenia*
Poruchy endokrinného systému:	menej časté: gynekomastia
Poruchy metabolizmu a výživy:	časté: lipoatrofia**, asymptomatická hyperlaktatémia menej časté: laktátová acidóza (v niektorých prípadoch zahŕňajúca motorickú slabosť), anorexia zriedkavé: hyperglykémia* veľmi zriedkavé: diabetes mellitus*
Psychické poruchy:	časté: depresia menej časté: anxieta, emočná labilita
Poruchy nervového systému:	časté: periférne neurologické symptómy zahŕňajúce parézu, neuropatiu, parestéziu a periférnu neuritídu; závraty a abnormálne sny; bolesť hlavy, nespavosť; abnormálne myslenie, somnolencia veľmi zriedkavé: motorická slabosť* (najčastejšie hlásená ako prejav sypomatickej laktatémie alebo syndrómu laktátovej acidózy)
Poruchy gastrointestinálneho traktu:	časté: hnačka, abdominálna bolesť, nauzea, dyspepsia menej časté: pankreatitída, vracanie
Poruchy pečene a žlčových ciest:	menej časté: hepatitída alebo žltička zriedkavé: steatóza pečene veľmi zriedkavé: zlyhanie pečene*
Poruchy kože a podkožného tkaniva:	časté: vyrážka, pruritus menej časté: urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:	menej časté: artralgia, myalgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:	časté: únava menej časté: asténia

\* Nežiaduce reakcie zaznamenané po uvedení lieku na trh v súvislosti s antiretrovírusovou liečbou obsahujúcou stavudin.

\*\* Viac informácií pozri časť Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

**Syndróm imunitnej reaktivácie:** u HIV-infikovaných pacientov so závažnou imunodeficienciou môže v čase začatia kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

**Lipoatrofia:** je preukázané, že stavudín spôsobuje úbytok podkožného tuku, ktorý je najzjavnejší na tvári, končatinách a sedacom svaloch. Výskyt a závažnosť lipoatrofie súvisia s kumulatívnou expozíciou a po ukončení liečby stavudínom, je často nereverzibilná. Pacientov liečených Zeritom treba často vyšetrovať kvôli prejavom lipoatrofie a pýtať sa ich na tieto prejavy. Keď sa zistí ich vznik, v liečbe Zeritom sa nemá pokračovať (pozri časť 4.4).

**Metabolické parametre:** počas antiretrovírusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

*Osteonekróza:* boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne potvrdenými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART). Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

*Laboratórne abnormality:* laboratórne abnormality zaznamenané v týchto dvoch štúdiách a v pokračujúcej štúdií zahŕňali zvýšenia ALT ( $> 5 \times \text{ULN}$ ) u 3 %, AST ( $> 5 \times \text{ULN}$ ) u 3 %, lipázy ( $\geq 2,1 \text{ ULN}$ ) u 3 % pacientov v skupine so Zeritom. Neutropénia ( $< 750 \text{ buniek/mm}^3$ ) sa zaznamenala u 5 %, trombocytopenia (trombocyty  $< 50\,000/\text{mm}^3$ ) u 2 % a nízky hemoglobín ( $< 8 \text{ g/dl}$ ) u  $< 1 \%$  pacientov užívajúcich Zerit.

Makrocytóza sa v týchto štúdiách nevyhodnocovala, avšak bola zistená v súvislosti s podávaním Zeritu na začiatku skúšania (MCV  $> 112 \text{ fl}$  zistené u 30 % pacientov liečených Zeritom).

#### Pediatrická populácia

*Dospievajúci, deti a dojčatá:* v klinických štúdiách zaznamenané nežiaduce reakcie a zväčšené laboratórne abnormality u pediatrických pacientov liečených stavudínom v období od narodenia do adolescentného veku boli typom a frekvenciou podobné ako u dospelých. Avšak menej často sa vyskytovala klinicky významná periférna neuropatia. Tieto štúdie zahŕňajú ACTG 240, kde 105 pediatrických pacientov vo veku 3 mesiace až 6 rokov užívalo Zerit v dávke 2 mg/kg/deň s mediánom 6,4 mesiaca; kontrolovanú klinickú štúdiu, do ktorej bolo zahrnutých 185 novorodencov užívajúcich Zerit v dávke 2 mg/kg/deň samostatne alebo v kombinácii s didanozínom od narodenia počas 6 týždňov a klinickú štúdiu, v ktorej 8 novorodencov užívalo Zerit v dávke 2 mg/kg/deň v kombinácii s didanozínom a nelfinavirom od narodenia počas 6 týždňov.

V štúdií AI455-094 (pozri tiež časť 4.6) bolo obdobie sledovania bezpečnosti obmedzené iba na šesť mesiacov, čo môže byť nedostatočné na zhodnotenie dlhodobých údajov týkajúcich sa neurologických nežiaducich udalostí a mitochondriálnej toxicity. Laboratórne abnormality stupňa 3-4 u 91 stavudínom liečených dojčiat zahŕňali nízku hladinu neutrofilov u 7 %, hemoglobínu u 1 %, zvýšenie ALT u 1 % a žiadne abnormality týkajúce sa lipázy. Údaje o hladine kyseliny mliečnej v sére neboli zaznamenané. Neboli zaznamenané pozoruhodné odlišnosti vo výskyte nežiaducich liekových reakcií medzi liečebnými skupinami. Bolo zaznamenané zvýšenie dojčenskej mortality v skupine liečenej stavudínom + didanozínom (10 %) v porovnaní so skupinami liečenými stavudínom (2 %), didanozínom (3 %) alebo zidovudínom (6 %) a vyššia incidencia narodenia mŕtveho plodu v skupine stavudín + didanozín.

*Mitochondriálna dysfunkcia:* preskúmanie postmarketingovej databázy bezpečnosti preukázalo, že nežiaduce reakcie indikujúce mitochondriálnu dysfunkciu boli zaznamenané u novorodencov a dojčiat vystavených jednému alebo viacerým nukleozidovým analógom (pozri tiež časť 4.4). HIV status pre novorodencov a dojčiat vo veku  $\leq 3$  mesiace bol negatívny, pre staršie dojčatá sa blížil k pozitívnemu. Profil nežiaducich udalostí pre novorodencov a dojčiat vo veku  $\leq 3$  mesiace preukázal zvýšenie hladiny kyseliny mliečnej, neutropéniu, anémiu, trombocytopeniu, zvýšenie hepatálnych transamináz a zvýšenie hladiny lipidov vrátane hypertriglyceridémie. Počet hlásení u starších dojčiat bol veľmi nízky pre stanovenie profilu.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

#### **4.9 Predávkovanie**

Skúsenosti s dospelými liečenými dávkou až 12-krát vyššou ako odporúčaná denná dávka neodhalili akútnu toxicitu. Komplikácie chronického predávkovania môžu zahŕňať periférnu neuropatiu a hepatálnu dysfunkciu. Priemerný hemodialyzačný klírens stavudínu je 120 ml/min. Ako sa to dá využiť pri celkovej eliminácii v prípade predávkovania nie je známe. Nie je známe, či je možné stavudín odstrániť peritoneálnou dialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: priamo pôsobiace antivirotiká, nukleozidové a nukleotidové inhibítory reverznej transkriptázy, ATC kód: J05AF04

#### Mechanizmus účinku

Stavudín, tymidínový analóg, sa fosforyluje bunkovými kinázami na stavudíntrifosfát, ktorý kompetíciou s prirodzeným substrátom tymidíntrifosfátom inhibuje reverznú transkriptázu HIV. Inhibuje tiež syntézu vírusovej DNA tým, že spôsobuje termináciu reťazca DNA následkom chýbajúcej 3'-hydroxyl skupiny nevyhnutnej pre DNA elongáciu. Bunková DNA polymeráza  $\gamma$  je tiež citlivá na inhibíciu stavudíntrifosfátom, kým bunkové polymerázy  $\alpha$  a  $\beta$  sú inhibované v koncentrácii 4 000-krát a 40-krát vyššej, ako je potrebné na inhibíciu HIV reverznej transkriptázy.

#### Rezistencia

Liečba stavudínom môže ovplyvniť a/alebo zachovať mutácie tymidínových analógu (TAM – thymidine analogue mutations) spojené s rezistenciou na zidovudín. Zníženie citlivosti *in vitro* je nepatrné, vyžaduje si dve alebo viac TAM (zvyčajne M41L a T215Y) a vedie k zníženiu citlivosti stavudínu (> 1,5-násobne).

Tieto TAM sa pozorujú s podobnou frekvenciou pri stavudíne a zidovudíne pri virologickej liečbe. Klinický význam týchto zistení nasvedčuje, že vo všeobecnosti je potrebné sa vyhýbať stavudínu v prítomnosti TAM, najmä M41L a T215Y.

Aktivita stavudínu je tiež ovplyvnená multiliekovou rezistenciou spojenou s mutáciami, ako je Q151M. Okrem toho bola zaznamenaná K65R u pacientov užívajúcich stavudín/didanozín alebo stavudín/lamivudín, nie však u pacientov užívajúcich stavudín v monoterapii. V75T je vybraná *in vitro* stavudínom a znižuje citlivosť na stavudín 2,5-násobne. Vyskytuje sa u ~ 1 % pacientov užívajúcich stavudín.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Zerit bol sledovaný v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami, napr. didanozínom, lamivudínom, ritonavírom, indinavírom, sachinavírom, efavirenzom a nelfinavírom.

#### *U pacientov bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby*

Štúdia AI455-099 bola 48-týždňová, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia so Zeritom (40 mg dvakrát denne) v kombinácii s lamivudínom (150 mg dvakrát denne) plus efavirenzom (600 mg raz denne) u 89 predtým neliečených pacientov s mediánom počtu CD4 buniek 272 buniek/mm<sup>3</sup> (rozpätie 61 až 1 215 buniek/mm<sup>3</sup>) a mediánom plazmatickej koncentrácie HIV-1 RNA 4,80 log<sub>10</sub> kópií/ml (rozpätie 2,6 až 5,9 log<sub>10</sub> kópií/ml) vo východiskovej hodnote. Pacienti boli prevažne muži (70 %) a menej ako bielej rasy (58 %) s mediánom veku 33 rokov (rozpätie 18 až 68 rokov).

Štúdia AI455-096 bola 48-týždňová, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia so Zeritom (40 mg dvakrát denne) v kombinácii s lamivudínom (150 mg dvakrát denne) plus efavirenzom (600 mg raz denne) u 76 predtým neliečených pacientov s mediánom počtu CD4 buniek 261 buniek/mm<sup>3</sup> (rozpätie 63 až 962 buniek/mm<sup>3</sup>) a mediánom plazmatickej HIV-1 RNA 4,63 log<sub>10</sub> kópií/ml (rozpätie 3,0 až 5,9 log<sub>10</sub> kópií/ml) vo východiskovej hodnote. Pacienti boli prevažne muži (76 %) a belosi (66 %) s mediánom veku 34 rokov (rozpätie 22 až 67 rokov).

Výsledky štúdií AI455-099 a AI455-096 sú uvedené v tabuľke 1. Obe štúdie boli navrhnuté tak, aby porovnali dve liekové formy Zeritu, z ktorých jedna bola lieková forma dostupná na trhu

dávovaná v súlade so schválenou informáciou o lieku. Uvedené údaje pochádzajú len od liekovej formy, ktorá je na trhu.

**Tabuľka 1: Výsledky účinnosti v 48. týždni (štúdie AI455-099 a AI455-096)**

Parameter	AI455-099	AI455-096
	Zerit + lamivudín + efavirenz n=391	Zerit + lamivudín + efavirenz n=76
<b>HIV RNA &lt; 400 kópií/ml, odpoveď na liečbu, %</b>		
Všetci pacienti	73	66
<b>HIV RNA &lt; 50 kópií/ml, odpoveď na liečbu, %</b>		
Všetci pacienti	55	38
<b>HIV RNA priemerná zmena oproti východiskovej hodnote, log<sub>10</sub> kópie/ml</b>		
Všetci pacienti	-2,83 (n=321 <sup>a</sup> )	-2,64 (n=58)
<b>CD4 priemerná zmena oproti východiskovej hodnote, bunky/mm<sup>3</sup></b>		
Všetci pacienti	182 (n=314)	195 (n=55)

<sup>a</sup> Počet hodnotených pacientov.

### Pediatrická populácia

Používanie stavudínu u dospelých, detí a dojčiat je potvrdené farmakokinetickými a bezpečnostnými údajmi u pediatrických pacientov (pozri tiež časti 4.8 a 5.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť je  $86 \pm 18\%$ . Po intravenóznom perorálnom podaní dávok 0,50-0,67 mg/kg sa dosiahla hodnota  $C_{max}$  810-1175 ng/ml.  $C_{max}$  a AUC sa zvyšovali proporcionálne s dávkou v rozmedzí intravenózne podanej dávky 0,0625-0,75 mg/kg a perorálne 0,033-4,0 mg/kg.

U ôsmich pacientov užívajúcich 40 mg dvakrát denne nalačno bola  $AUC_{0-12h}$  v rovnovážnom stave  $1284 \pm 227$  ng·h/ml (18 %) (priemer  $\pm$  SD, % CV),  $C_{max}$  bola  $536 \pm 146$  ng/ml (27 %) a  $C_{min}$  bola  $9 \pm 8$  ng/ml (89 %). Štúdia u asymptomatických pacientov preukázala, že systémová expozícia je podobná, kým  $C_{max}$  je nižšia a  $T_{max}$  je predĺžený, keď sa stavudín podáva so štandardným jedlom s vysokým obsahom tuku v porovnaní so stavom nalačno. Klinický význam tejto súvislosti nie je známy.

### Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem v rovnovážnom stave je  $46 \pm 21$  l. V cerebrospinálnej tekutine sa podarilo stanoviť stavudín najskôr o 2 hodiny po perorálnom podaní. Štyri hodiny po podaní bol pomer CSF/plazma  $0,09 \pm 0,06$ . Nepozorovala sa významná akumulácia stavudínu po opakovanom podaní každých 8 alebo 12 hodín.

Väzba stavudínu na sérové proteíny bola zanedbateľná pri koncentrácii presahujúcej rozpätie 0,01-11,4 µg/ml. Stavudín je distribuovaný rovnomerne medzi červené krvinky a plazmu.

### Metabolizmus

Po podaní perorálnej dávky 80 mg <sup>14</sup>C-stavudínu u zdravých jedincov hlavnou zložkou súvisiacou s liekom v celkovej cirkulujúcej plazmatickej rádioaktivite bol nezmenený stavudín. Hodnota  $AUC_{(inf)}$  pre stavudín bola 61 % hodnoty  $AUC_{(inf)}$  celkovej cirkulujúcej rádioaktivity. Medzi metabolity patria oxidovaný stavudín, glukuronidové konjugáty stavudínu a jeho oxidovaný metabolit a N-acetylcysteínový konjugát ribózy po glykozidovom štiepení, čo svedčí o tom, že tymín je tiež metabolitom stavudínu.

### Eliminácia

Po podaní perorálnej dávky 80 mg <sup>14</sup>C-stavudínu u zdravých jedincov sa približne 95 % celkovej rádioaktivity zistilo v moči a 3 % v stolici. Približne 70 % perorálne podanej dávky stavudínu sa vylúčilo v nezmenenej forme v moči. Priemerný renálny klírens východiskovej látky je približne 272 ml/min, čo zodpovedá približne 67 % zdanlivého perorálneho klírnsu, čo svedčí popri glomerulárnej filtrácii o aktívnej tubulárnej sekrécii.

U pacientov infikovaných HIV je celkový klírens stavudínu 594 ± 164 ml/min a renálny klírens je 237±98 ml/min. Zdá sa, že celkový klírens stavudínu je vyšší u pacientov infikovaných HIV, kým renálny klírens je podobný u zdravých jedincov a pacientov infikovaných HIV. Mechanizmus a klinický význam tohto rozdielu nie je známy. Po intravenóznom podaní sa 42 % (rozmedzie: 13 % až 87 %) dávky vylúči v nezmenenej forme močom. Zodpovedajúce hodnoty po perorálnom jednorazovom podaní sú 35 % (rozmedzie: 8 % až 72 %) a po viacnásobnom podaní dávky 40 % (rozmedzie: 12 % až 82 %). Priemerný terminálny eliminačný polčas stavudínu je 1,3 až 2,3 hodiny po podaní jednorazovej dávky alebo viacnásobných dávok a je nezávislý od dávky. *In vitro* na človečej stavudínu intracelulárny polčas v CEM T-bunkách (ľudskej T-lymfoblastoidnej bunkovej línii) a mononukleárných bunkách periférnej krvi, čo potvrdzuje dávkovanie dvakrát denne. Farmakokinetika stavudínu nie je závislá od času, kým pomer medzi AUC<sub>(ss)</sub> v rovnovážnom stave a AUC<sub>(0-1)</sub> po prvej dávke je približne 1. Intra- a interindividuálna zmena vo farmakokinetickej charakteristike stavudínu je nízka, približne 15 % a 25 % po perorálnom podaní.

#### Osobitné skupiny pacientov

**Porucha funkcie obličiek:** klírens stavudínu sa znižuje spolu s klírensom kreatinínu, preto sa odporúča upraviť dávkovanie Zeritu u pacientov so zníženou funkciou obličiek (pozri časť 4.2).

**Porucha funkcie pečene:** farmakokinetika stavudínu u pacientov s poruchou funkcie pečene je podobná ako u pacientov s normálnou funkciou pečene.

#### Pediatrická populácia

**Dospievajúci, deti a dojčatá:** celková expozícia stavudínom bola porovnateľná medzi dospievajúcimi, deťmi a dojčatami ≥ 14 dní užívajúcich dávku 2 mg/kg/deň a dospelými užívajúcimi 1 mg/kg/deň. Zdanlivý perorálny klírens bol približne 14 ml/min/kg u dojčiat vo veku 5 týždňov až 15 rokov, 12 ml/min/kg u dojčiat vo veku 14 až 23 dní a 5 ml/min/kg u detí v deň narodenia. Dve až tri hodiny po užití dávky, pomer CSF/plazma stavudínu bol v rozmedzí 16 % až 125 % (priemer 59 % ± 35 %).

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Údaje na zvieratách preukázali embryofetálnu toxicitu pri veľmi vysokých dávkach. V *ex vivo* štúdií s modelom ľudskej placenty bolo preukázané, že stavudín prestupuje do fetálnej cirkulácie jednoducho difúziou. V štúdiách na potkanoch sa tiež preukázal prestup stavudínu placentou do fetálneho tkaniva v koncentrácii približne 50 % maternálnej plazmatickej koncentrácie. Stavudín bol genotoxický pri *in vitro* testoch na ľudských lymfocytoch s trifosforylačnou aktivitou (u ktorých nebola stanovená žiadna hladina bez účinkov), na fibroblastoch myši a pri *in vivo* teste sledujúcom chromozomálne aberácie. Podobné účinky boli pozorované aj u iných nukleozidových analógov.

Stavudín bol karcinogénny u myši (pečeňové tumory) a potkanov (pečeňové tumory; cholangiocelulárne, hepatocelulárne, zmiešané hepatocholangiocelulárne a/alebo vaskulárne; a karcinómy močového mechúra) pri veľmi vysokých expozičných hladinách. Nezistila sa karcinogenita pri dávkach 400 mg/kg/deň u myši a 600 mg/kg/deň u potkanov, čo zodpovedá expozičiam ~ 39 a 168-násobku predpokladanej expozície u človeka, preto sa u stavudínu nepredpokladá signifikantný karcinogénny potenciál pri klinickej liečbe.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

## 6.1 Zoznam pomocných látok

### Obsah kapsuly

Laktóza  
Magnéziumstearát  
Mikrokryštalická celulóza  
Sodná soľ karboxymetyľškrobu

### Obal kapsuly

Želatína  
Farbivo oxidu železitého (E172)  
Oxid kremičitý  
Nátriumlaurylsulfát  
Oxid titaničitý (E171)

### Čierny atrament obsahuje

Šelak  
Propylénglykol  
Purifikovaná voda  
Hydroxid draselný  
Oxid železitý (E172)

## 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

## 6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C (aclar/Al blistre)  
Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C (HDPE fľaše)  
Uchovávajúte v pôvodnom obale.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

HDPE fľaše so skrutkovacím uzáverom bezpečným pred deťmi (60 tvrdých kapsúl v jednej fľaši).

Aclar/alumíniové blistre so 14 tvrdými kapsulami v jednom blistri a 4 blistre (56 tvrdých kapsúl) v škatuli.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

D15 T867  
Írsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/96/009/001 - 008

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 8. mája 1996

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. apríla 2011

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie



## 1. NÁZOV LIEKU

Zerit 200 mg prášok na perorálny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá fľaša obsahuje 200 mg stavudínu.  
Pripravený roztok obsahuje 1 mg stavudínu na ml.

### Pomocné látky so známym účinkom

Každá fľaša obsahuje 31,5 mg propylhydroxybenzoátu (E216)  
Každá fľaša obsahuje 315 mg metylhydroxybenzoátu (E218)  
Každá fľaša obsahuje 10,15 g sacharózy

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na perorálny roztok.

Sivobiely až bledoružový zrnitý prášok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Zerit je indikovaný v kombinácii s inými antiretrovirovými liekmi na liečbu HIV infikovaných dospelých pacientov a pediatrických pacientov (od narodenia) len vtedy, keď nemôžu byť použité iné antiretrovirovité. Dĺžka liečby Zeritom má byť obmedzená na najkratší možný čas (pozri časť 4.2).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou infekcie HIV (pozri tiež časť 4.4).

U pacientov začínajúcich liečbu Zeritom má byť jej dĺžka obmedzená na najkratší možný čas, po ktorej nasleduje prechod na vhodnú alternatívnu liečbu, kedykoľvek je to možné. Pacienti pokračujúci v liečbe Zeritom sa majú často kontrolovať a majú prejsť na vhodnú alternatívnu liečbu, kedykoľvek je to možné (pozri časť 4.4).

### Dávkovanie

*Dospelí:* odporúčané perorálne dávkovanie je

Hmotnosť pacienta	Dávkovanie Zeritu
< 60 kg	30 mg 2-krát denne (každých 12 hodín)
≥ 60 kg	40 mg 2-krát denne (každých 12 hodín)

*Pediatrická populácia*

*Dospievajúci, deti a dojčatá:* odporúčané perorálne dávkovanie je

Vek a/alebo hmotnosť pacienta	Dávkovanie Zeritu
Od narodenia* až vo veku 13 dní	0,5 mg/kg 2-krát denne (každých 12 hodín)
Najmenej vo 14 dní a < 30 kg	1 mg/kg 2-krát denne (každých 12 hodín)

≥ 30 kg	dávkovanie ako dospelí
---------	------------------------

\* Redukcia dávkovania u novorodencov vo veku 0 až 13 dní je založená na priemerných údajoch zo štúdií a nemusí súvisieť s individuálnou zmenou v dozrievaní obličiek. Nie sú dostupné odporúčania týkajúce sa dávkovania u novorodencov s gestačným vekom < 37 týždňov.

Lieková forma Zeritu prášok sa má použiť pre dojčatá mladšie ako 3 mesiace. Dospelí pacienti, ktorí majú problémy s prehltnutím kapsúl, sa majú spýtať svojho lekára na možnosť prechodu na prášok, inú liekovú formu tohto lieku.

Pokyny na prípravu, pozri časť 6.6.

#### Úpravy dávkovania

*Periférna neuropatia:* ak sa objavia symptómy periférnej neuropatie (zvyčajne charakterizované pretrvávajúcou necitlivosťou, mravenčením alebo bolesťou nôh a/alebo rúk) (pozri časť 4.4), pacienti majú prejsť na alternatívny terapeutický režim, ak je to vhodné. V zriedkavých prípadoch, ak táto možnosť nie je vhodná, má sa zväžiť redukcia dávky stavudínu, zatiaľ čo symptómy periférnej neuropatie sú dôkladne monitorované a je zachovaná dostatočná virologická supresia. Možný úžitok z redukcie dávky sa má u každého prípadu zvlášť porovnať s rizikom, ktoré toto opatrenie prináša (nižšie vnútrobunkové koncentrácie).

#### Osobitné skupiny pacientov

*Starší pacienti:* Zerit sa neskúmal konkrétne u pacientov starších ako 65 rokov.

*Porucha funkcie pečene:* úprava úvodnej dávky nie je nevyhnutná.

*Porucha funkcie obličiek:* odporúčajú sa nasledujúce dávky.

Hmotnosť pacienta	Dávkovanie Zeritu (podľa klirensu kreatinínu)	
	26-50 ml/min	≤ 25 ml/min (vrátane dialyzovaných pacientov*)
< 60 kg	15 mg 2-krát denne	15 mg každých 24 hodín
≥ 60 kg	20 mg 2-krát denne	20 mg každých 24 hodín

\* Hemodialyzovaní pacienti majú užívať Zerit po ukončení hemodialýzy v rovnakom čase ako v dňoch bez hemodialýzy.

Keďže hlavnou cestou eliminácie stavudínu u pediatrických pacientov je exkrécia močom, klirens stavudínu sa môže u pediatrických pacientov meniť v závislosti od poruchy funkcie obličiek. Hoci nie sú dostupné dostatočné údaje týkajúce sa odporúčania úpravy dávkovania Zeritu v tejto populácii pacientov, je potrebné zväžiť redukciu dávky a/alebo zväčšenie intervalu medzi dávkami proporcionálne k redukcii pre dospelých. Pre pediatrických pacientov mladších ako 3 mesiace s poruchou funkcie obličiek nie sú žiadne odporúčania pre dávkovanie.

#### Spôsob podávania

Aby sa Zerit optimálne absorboval, má sa užívať nalačno (t.j. aspoň 1 hodinu pred jedlom). Ak to však nie je možné, môže sa užívať spolu s ľahkým jedlom.

#### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie s didanozínom z dôvodu možných závažných a/alebo život ohrozujúcich udalostí najmä laktátovej acidózy, abnormalít funkcie pečene, pankreatitídy a periférnej neuropatie (pozri časti 4.4 a 4.5).

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hoci sa preukázalo, že účinná vírusová supresia dosiahnutá pri antiretrovírusovej terapii značne znižuje riziko prenosu HIV pohlavným stykom, reziduálne riziko nie je možné vylúčiť. Je potrebné prijať opatrenia na zabránenie prenosu HIV v súlade s národnými odporúčaniami.

Liečba stavudínom je spojená s výskytom niekoľkých závažných nežiaducich účinkov, ako sú laktátová acidóza, lipoatrofia a polyneuropatia, ktorých možným základným mechanizmom vzniku je mitochondriálna toxicita. Vzhľadom na tieto možné riziká sa má u každého pacienta zhodnotiť riziko a prínos liečby a starostlivo sa má zvážiť alternatívna antiretrovírusová terapia (pozri nižšie *Laktátová acidóza, Lipoatrofia a Periférna neuropatia* a časť 4.8).

**Laktátová acidóza:** laktátová acidóza, obvykle spojená s hepatomegáliou a steatózou pečene, bola zaznamenaná v súvislosti s užívaním stavudínu. Medzi jej včasné symptómy (symptomatically hyperlaktatémia) patria benígne digestívne symptómy (nauzea, vracanie, abdominálna bolesť), nešpecifická nevoľnosť, strata chuti do jedla, zníženie hmotnosti, respiračné symptómy (rýchle a/alebo hlboké dýchanie) alebo neurologické symptómy (vrátane svalovej ochabnutosti). Laktátová acidóza má vysokú mortalitu a je spojená s pankreatitídou, zlyhaním pečene, zlyhaním obličiek alebo motorickou paralýzou. Laktátová acidóza sa všeobecne prejaví po niekoľkých alebo viacerých mesiacoch liečby. Liečba stavudínom sa má prerušiť, ak je prítomná symptomatická hyperlaktatémia a metabolická/laktátová acidóza, progresívna hepatomegália alebo prudkým vzostupom hladiny aminotransferáz. Pozornosť je potrebná pri podávaní stavudínu pacientom (obzvlášť u obéznych žien) s hepatomegáliou, hepatitídou alebo inými známymi rizikovými faktormi vzniku ochorenia pečene a steatózy pečene (vrátane niektorých liekov a alkoholu). Následne riziko existuje u pacientov infikovaných hepatitídou C a liečených alfa interferónom a ribavirínom. Pacientov so zvýšeným rizikom je potrebné starostlivo sledovať (pozri tiež časť 4.6).

**Ochorenie pečene:** bol zaznamenaný vznik hepatitídy alebo zlyhania pečene, v niektorých prípadoch s fatálnym koncom. Bezpečnosť a účinnosť stavudínu nebola stanovená u pacientov so signifikantnými poruchami funkcie pečene. Pacienti s chronickou hepatitídou B alebo C a liečení kombinovanou antiretrovírusovou terapiou majú zvýšené riziko závažných a potenciálne fatálnych hepatálnych nežiaducich reakcií. V prípade súbežnej antivírusovej terapie hepatitídy B alebo C sa, prosím, oboznámte s relevantnou informáciou o týchto liekoch.

Pacienti s existujúcou poruchou funkcie pečene zahŕňajúcou chronickú aktívnu hepatitídu majú zvýšený výskyt funkčných abnormalít pečene počas kombinovanej antiretrovírusovej terapie a majú byť monitorovaní podľa zásad správnej klinickej praxe. V prípade výskytu zhoršenia ochorenia pečene sa musí u týchto pacientov zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

Pri značnom zvýšení hladiny transamináz (ALT/AST > 5-krát nad hornú hranicu normálu, ULN) je potrebné zvážiť prerušenie podávania Zeritu a iných potenciálne hepatotoxických liekov.

**Lipoatrofia:** na základe mitochondriálnej toxicity sa preukázalo, že stavudín spôsobuje úbytok podkožného tuku, ktorý je najzjavnejší na tvári, končatinách a sedacom svale.

V randomizovaných kontrolovaných štúdiách pacientov bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby sa klinická lipoatrofia rozvinula vo väčšom rozsahu u pacientov liečených stavudínom v porovnaní s pacientami liečenými inými nukleozidmi (tenofovir alebo abakavir). Duálna röntgenová absorpciometria (DEXA) ukázala celkový úbytok telesného tuku na končatinách u pacientov liečených stavudínom v porovnaní so zvýšením alebo žiadnou zmenou telesného tuku na končatinách u pacientov liečených inými NRTI (abakavir, tenofovir alebo zidovudín). Výskyt a závažnosť lipoatrofie sa v režime obsahujúcom stavudín postupom času kumuluje. V klinických skúšaníach mala zmena liečby zo stavudínu na iné nukleozidy (tenofovir alebo abakavir) za následok zvýšenie telesného tuku na končatinách spolu s miernou až bez zlepšenia klinickou lipoatrfiou. Vzhľadom k tomu, že užívanie Zeritu prináša možné riziká vrátane lipoatrofie, sa má u každého pacienta

zhodnotiť prínos a riziko liečby a starostlivo sa má zväziť alternatívna antiretrovírusová liečba. Pacientov užívajúcich Zerit je potrebné často vyšetrovať a pýtať sa ich na príznaky lipoatrofie. Keď sa zistí takýto vývoj, má sa zväziť ukončenie liečby Zeritom.

*Telesná hmotnosť a metabolické parametre:* počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami liečby infekcie HIV. Poruchy lipidov sa majú klinicky vhodne liečiť.

*Periférna neuropatia:* až u 20 % pacientov liečených Zeritom sa rozvinie periférna neuropatia, často začínajúca po niekoľkých mesiacoch liečby. Pacienti s anamnézou neuropatie alebo inými rizikovými faktormi (napríklad alkohol, lieky ako izoniazid) sú vystavení osobitnému riziku. Pacienti majú byť monitorovaní pre symptómy (pretrvávajúca necitlivosť, mravenčenie alebo bolesť nôh/rúk), ak sa prejavia, pacientom sa má zmeniť liečba na alternatívny liečebný režim (pozri časť 4.2 a zistiť Neodporúčané kombinácie).

*Pankreatitída:* u pacientov s pankreatitídou v anamnéze bol výskyt približne 5 % pri liečbe Zeritom v porovnaní s približne 2 % u pacientov bez takejto anamnézy. Pacienti s vysokým rizikom pankreatitídy alebo tí, ktorí dostávajú lieky zvyšujúce riziko jej vzniku, majú byť sledovaní, či nedochádza k rozvoju symptómov tohto ochorenia.

*Syndróm imunitnej reaktívácie:* u HIV-infikovaných pacientov so závažnou imunodeficienciou môže v čase začatia kombinovanej antiretrovírusovej terapie (“Combination Antiretroviral Therapy”, CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po začatí CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis carinii*. Akékoľvek zápalové symptómy sa majú zhodnotiť a v prípade potreby sa má začať liečba. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktívácie; avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

*Osteonekróza:* aj keď sa etiológia považuje za multifaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, závažnej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART). Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

*Pomocné látky:* pripravený perorálny roztok obsahuje 50 mg sacharózy v 1 ml pripraveného roztoku. Má sa to zohľadniť u pacientov s diabetom mellitus. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózyovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek. Môže škodiť zubom.

Tento liek obsahuje metylhydroxybenzoát (E218) a propylhydroxybenzoát (E216), ktoré môžu spôsobiť alergické reakcie (možné oneskorenie).

*Neodporúčané kombinácie:* pankreatitída (fatálna a nefatálna) a periférna neuropatia (závažná v niektorých prípadoch) sa vyskytla u HIV-infikovaných pacientov užívajúcich stavudín v spojení s hydroxyureou a didanozínom (pozri časť 4.3). Hepatotoxicity a zlyhanie pečene končiacie úmrtím sa zaznamenalo počas postmarketingového sledovania HIV-infikovaných pacientov liečených antiretrovírusovými liekmi a hydroxyureou; fatálne hepatálne príhody sa častejšie zaznamenali u pacientov liečených stavudínom, hydroxyureou a didanozínom. Hydroxyurea sa preto nemá používať v liečbe HIV infekcie.

*Starší pacienti:* Zerit nebol špeciálne skúmaný u pacientov nad 65 rokov.

## Pediatrická populácia

*Dojčatá mladšie ako 3 mesiace:* údaje o bezpečnosti sú dostupné z klinických štúdií s liečbou trvajúcou do 6 týždňov u 179 novorodencov a dojčiat < 3 mesiace (pozri časť 4.8). Špeciálne sa má zväziť história antiretrovírusovej liečby a profil rezistencie HIV kmeňa matky.

*Mitochondriálna dysfunkcia po expozícii in utero:* nukleoz(t)idové analógy môžu rôznym stupňom ovplyvňovať mitochondriálnu funkciu, čo je najzreteľnejšie pri stavudíne, didanozíne a zidovudíne. Mitochondriálna dysfunkcia bola zaznamenaná u HIV-negatívnych dojčiat vystavených nukleozidovým analógom *in utero* a/alebo postnatálne (pozri tiež časť 4.8). Tieto hlásenia sa týkali prevažne liečebných režimov obsahujúcich zidovudín. Hlavné zaznamenané nežiaduce reakcie sú hematologické poruchy (anémia, neutropénia) a metabolické poruchy (hyperlaktatémia, hyperlipazémia). Tieto udalosti boli často prechodné. Zriedkavo boli zaznamenané neurologické poruchy s oneskoreným nástupom (hypertónia, kŕče, abnormálne správanie). V súčasnosti nie je známe, či sú tieto neurologické poruchy prechodné alebo trvalé. Tieto nálezy sa majú zohľadniť u každého dieťaťa vystaveného nukleoz(t)idovým analógom *in utero*, u ktorého sa vyskytnú závažné klinické nálezy neznámej etiológie, predovšetkým neurologické nálezy. Tieto zistenia neovplyvňujú súčasné odporúčania pre použitie antiretrovírusovej terapie u gravidných žien na zabránenie vertikálneho prenosu HIV.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Kombinácia stavudínu s didanozínom je kontraindikovaná vzhľadom na to, že obe liečivá vykazujú vysoké riziko mitochondriálnej toxicity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Keďže sa stavudín aktívne vylučuje renálnymi tubulmi, sú možné interakcie s inými aktívne vylučovanými liekmi, napr. trimetoprimom. Žiadne klinicky relevantné farmakokinetické interakcie neboli zaznamenané pri podávaní s lamivudínom.

Zidovudín a stavudín sú fosforylované bunkovým enzýmom (tymidínkinázou), ktorý prednostne fosforyluje zidovudín, a preto je fosforylácia stavudínu na aktívny trifosfát znížená. Z tohto dôvodu sa neodporúča kombinácia zidovudínu so stavudínom.

*In vitro* štúdie dokazujú, že aktivácia stavudínu je inhibovaná doxorubicínom a ribavirínom, ale nie je ovplyvnená inými liekmi, ktoré sa používajú na liečbu HIV infekcie, a ktoré sú fosforylované podobným spôsobom (napr. didanozín, zalcitabín, ganciklovir a foskarnet), preto je pri súbežnom podávaní stavudínu s doxorubicínom alebo s ribavirínom potrebná opatrnosť. Vplyv stavudínu na kinetiku fosforylácie nukleozidových analógov iných ako zidovudínu nebol skúmaný.

Klinicky významné interakcie stavudínu alebo kombinácie stavudín plus didanozín s nelfinavirom neboli pozorované.

Stavudín inhibuje izoformy cytochrómu P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4, preto je nepravdepodobné, že sa vyskytnú klinicky významné liekové interakcie s liekmi metabolizovanými ich prostredníctvom.

Stavudín sa neviaže na proteíny, a preto sa nepredpokladá ovplyvnenie farmakokinetiky liekov viazaných na proteíny.

Žiadne oficiálne štúdie interakcií s inými liekmi nie sú k dispozícii.

## Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Zerit sa má užívať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Klinické skúsenosti u gravidných žien sú limitované, avšak boli zaznamenané kongenitálne abnormality a potraty.

V štúdií AI455-094 vykonanej v Severnej Afrike, 362 párov matka-dojča bolo zahrnutých do štúdie zameranej na prevenciu prenosu z matky na dieťa. Liečba gravidných žien bez predchádzajúcej liečby zaradených do štúdie začala v 34.-36. gestačnom týždni a antiretrovírusová liečba pokračovala až do pôrodu. Rovnaká antiretrovírusová profylaxia, ako bola poskytnutá matke, bola podaná aj novorodencovi do 36 hodín po pôrode a pokračovala 6 týždňov. V ramene so stavudínom boli novorodenci liečení stavudínom v dávke 1 mg/kg 2-krát denne 6 týždňov. Čas sledovania bol do 24 týždňov veku.

Páry matka-dojča boli randomizované v ramene dostávajúcom buď stavudín (N= 91), didanozín (N= 94), stavudín + didanozín (N= 88) alebo zidovudín (N= 89).

95% intervaly spoľahlivosti pomeru prenosu z matky na dieťa boli 5,4-19,3 % (stavudín), 5,2-18,7 % (didanozín); 1,3-11,2 % (stavudín + didanozín) a 1,9-12,6 % pre zidovudín.

Predbežné údaje o bezpečnosti z tejto štúdie (pozri tiež časť 4.8), preukázali zvýšenie dojčenskej mortality v skupine liečenej stavudínom + didanozínom (10 %) v porovnaní so skupinou liečenou stavudínom (2 %), didanozínom (3 %) alebo zidovudínom (6 %), s rovnakou incidenciou narodenia mŕtveho plodu v skupine stavudín + didanozín. Údaje o hladine kyseliny mliečnej v sére neboli zahrnuté do tejto štúdie.

Laktátová acidóza niekedy fatálna, však bola zaznamenaná u gravidných žien liečených kombináciou didanozínu a stavudínu samostatne alebo v kombinácii s inou antiretrovírusovou liečbou (pozri časti 4.3 a 4.4). Embryo-fetálna toxicita sa preukázala iba po podaní vysokých dávok pokusným zvieratám. Predklinické štúdie preukázali prechod stavudínu cez placentu (pozri časť 5.3). Pokiaľ nie sú k dispozícii ďalšie údaje, Zerit sa má podávať počas gravidity iba po dôkladnom zvážení; nie sú dostupné dostatočné odporúčania na podávanie Zeritu v prevencii prenosu HIV z matky na dieťa.

### Dojčenie

Dojčenie sa u HIV-infikovaných žien neodporúča za žiadnych okolností, aby sa predišlo prenosu HIV. Dostupné údaje o vylučovaní stavudínu do materského mlieka nie sú dostatočné na posúdenie rizika pre dojča. Štúdie na dojčiacich potkanoch ukázali, že stavudín sa vylučuje do materského mlieka. Preto majú byť matky poučené o prerušení dojčenia pred začatím liečby Zeritom.

### Fertilita

Nepozorovala sa žiadna porucha fertility na potkanoch po expozícii vysokým hladinám (až do 216-násobnou odporúčanej klinickej dávky).

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Stavudín môže spôsobiť závrat a/alebo somnolenciu. Pacienti majú byť poučení, že ak sa u nich objavia tieto symptómy, majú sa vyhnúť potenciálne nebezpečným činnostiam, ako je vedenie vozidiel alebo obsluha strojov.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Prehľad bezpečnostného profilu

Liečba stavudínom je spojená s výskytom niekoľkých závažných nežiaducich reakcií, ako sú laktátová acidóza, lipoatrofia a polyneuropatia, ktorých možným základným mechanizmom vzniku je mitochondriálna toxicita. Vzhľadom na tieto možné riziká sa má u každého pacienta zhodnotiť riziko a prínos liečby a starostlivo sa má zvážiť alternatívna antiretrovírusová terapia (pozri časť 4.4 a nižšie).

U < 1 % pacientov užívajúcich stavudín v kombinácii s inými antiretrovírotikami boli zaznamenané prípady laktátovej acidózy, niekedy fatálne, obvykle spojené so závažnou hepatomegáliou a steatózou pečene (pozri časť 4.4).

Zriedkavo bola hlásená motorická slabosť u pacientov dostávajúcich kombinovanú antiretrovírusovú liečbu vrátane Zeritu. Väčšina z týchto prípadov sa vyskytla v pozadí symptomatickej hyperlaktatémie alebo syndrómu laktátovej acidózy (pozri časť 4.4). Vývoj motorickej slabosti môže napodobovať klinický prejav Guillainovho-Barrého syndróm (vrátane zlyhania dýchania). Symptómy môžu pretrvávať alebo sa môžu zhoršiť po ukončení liečby.

Hepatitída alebo zlyhanie pečene, ktoré bolo v niektorých prípadoch fatálne, bolo pozorované pri užívaní stavudínu (pozri časť 4.4).

Lipoatrofia bola zvyčajne zaznamenaná u pacientov liečených stavudínom v kombinácii s inými antiretrovírotikami (pozri časť 4.4).

Periférna neuropatia bola zaznamenaná v štúdiách kombinácie Zeritu s stavudínom a efavirenzom, frekvencia výskytu periférnych neurologických symptómov bola 15 % (6 % pre stredne závažné až závažné) s 2 % mierou ukončenia terapie vzhľadom na neuropátiu. Pacienti zvyčajne zaznamenali vymiznutie symptómov po znížení dávky alebo prerušení liečby stavudínom.

Pankreatitída, v niektorých prípadoch fatálna, sa zaznamenala u 2 – 3 % pacientov zaradených do klinických štúdií s monoterapiou (pozri časť 4.4). Pankreatitída sa zaznamenala u < 1 % pacientov v štúdiách kombinácie so Zeritom.

#### Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie strednej alebo väčšej závažnosti s najmenej pravdepodobným vzťahom k režimu liečby (založené na posúdení skúsenej) zaznamenané u 467 pacientov liečených Zeritom v kombinácii s lamivudínom a efavirenzom v dvoch randomizovaných klinických štúdiách a v pokračujúcej dlhodobej navyžujúcej štúdií (celkové sledovanie: medián 56 týždňov v rozmedzí do 119 týždňov) sú uvedené nižšie. Tiež sú uvedené nežiaduce reakcie pozorované po uvedení lieku na trh súvisiace s antiretrovírusovou liečbou obsahujúcou stavudínom.

Frekvencia výskytu dôležitých nežiaducich reakcií je definovaná pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Poruchy krvi a lymfatického systému:	zriedkavé: anémia* veľmi zriedkavé: neutropénia*, trombocytopenia*
Poruchy endokrinného systému:	menej časté: gynekomastia
Poruchy metabolizmu a výživy:	časté: lipoatrofia**, asymptomatická hyperlaktatémia menej časté: laktátová acidóza (v niektorých prípadoch zahŕňajúca motorickú slabosť), anorexia zriedkavé: hyperglykémia* veľmi zriedkavé: diabetes mellitus*
Psychické poruchy:	časté: depresia menej časté: anxieta, emočná labilita
Poruchy nervového systému:	časté: periférne neurologické symptómy zahŕňajúce paréznu neuropatiu, parestéziu a periférnu neuritídu; závraty a abnormálne sny; bolesť hlavy, nespavosť; abnormálne myslenie, somnolencia veľmi zriedkavé: motorická slabosť* (najčastejšie hlásená ako prejav sypomatickej laktatémie alebo syndrómu laktátovej acidózy)
Poruchy gastrointestinálneho traktu:	časté: hnačka, abdominálna bolesť, nauzea, dyspepsia menej časté: pankreatitída, vracanie
Poruchy pečene a žlčových ciest:	menej časté: hepatitída alebo žltička zriedkavé: steatóza pečene veľmi zriedkavé: zlyhanie pečene*
Poruchy kože a podkožného tkaniva:	časté: vyrážka, pruritus menej časté: urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:	menej časté: artralgia, myalgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:	časté: únava menej časté: asténia

\* Nežiaduce reakcie zaznamenané po uvedení lieku na trh v súvislosti s antiretrovírusovou liečbou obsahujúcou stavudin.

\*\* Viac informácií pozri časť Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

**Syndróm imunitnej reaktívacie:** u HIV-infikovaných pacientov so závažnou imunodeficienciou môže v čase začatia kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

**Lipoatrofia:** je preukázané, že stavudín spôsobuje úbytok podkožného tuku, ktorý je najzjavnejší na tvári, končatinách a sedacom svaloch. Výskyt a závažnosť lipoatrofie súvisia s kumulatívnou expozíciou a po ukončení liečby stavudínom, je často nereverzibilná. Pacientov liečených Zeritom treba často vyšetrovať kvôli prejavom lipoatrofie a pýtať sa ich na tieto prejavy. Keď sa zistí ich vznik, v liečbe Zeritom sa nemá pokračovať (pozri časť 4.4).

**Metabolické parametre:** počas antiretrovírusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).



*Osteonekróza:* boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne potvrdenými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovirovej terapie (CART). Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

*Laboratórne abnormality:* laboratórne abnormality zaznamenané v týchto dvoch štúdiách a v pokračujúcej štúdií zahŕňali zvýšenia ALT ( $> 5 \times \text{ULN}$ ) u 3 %, AST ( $> 5 \times \text{ULN}$ ) u 3 %, lipázy ( $\geq 2,1 \text{ ULN}$ ) u 3 % pacientov v skupine so Zeritom. Neutropénia ( $< 750$  buniek/ $\text{mm}^3$ ) sa zaznamenala u 5 %, trombocytopenia (trombocyty  $< 50\,000/\text{mm}^3$ ) u 2 % a nízky hemoglobín ( $< 8 \text{ g/dl}$ ) u  $< 1$  % pacientov užívajúcich Zerit.

Makrocytóza sa v týchto štúdiách nevyhodnocovala, avšak bola zistená v súvislosti s podávaním Zeritu na začiatku skúšania (MCV  $> 112 \text{ fl}$  zistené u 30 % pacientov liečených Zeritom).

#### Pediatrická populácia

*Dospievajúci, deti a dojčatá:* v klinických štúdiách zaznamenané nežiaduce reakcie a zistené laboratórne abnormality u pediatrických pacientov liečených stavudínom v období od narodenia do adolescentného veku boli typom a frekvenciou podobné ako u dospelých. Avšak menej často sa vyskytovala klinicky významná periférna neuropatia. Tieto štúdie zahŕňajú ACTG 240, kde 105 pediatrických pacientov vo veku 3 mesiace až 6 rokov užívalo Zerit v dávke 2 mg/kg/deň s mediánom 6,4 mesiaca; kontrolovanú klinickú štúdiu, do ktorej bolo zahrnutých 185 novorodencov užívajúcich Zerit v dávke 2 mg/kg/deň samostatne alebo v kombinácii s didanozínom od narodenia počas 6 týždňov a klinickú štúdiu, v ktorej 8 novorodencov užívalo Zerit v dávke 2 mg/kg/deň v kombinácii s didanozínom a nelfinavirom od narodenia počas 6 týždňov.

V štúdií AI455-094 (pozri tiež časť 4.6) bolo obdobie sledovania bezpečnosti obmedzené iba na šesť mesiacov, čo môže byť nedostatočné na zhodnotenie dlhodobých údajov týkajúcich sa neurologických nežiaducich udalostí a mitochondriálnej toxicity. Laboratórne abnormality stupňa 3-4 u 91 stavudínom liečených dojčiat zahŕňali nízku hladinu neutrofilov u 7 %, hemoglobínu u 1 %, zvýšenie ALT u 1 % a žiadne abnormality týkajúce sa lipázy. Údaje o hladine kyseliny mliečnej v sére neboli zaznamenané. Neboli zaznamenané pozoruhodné odlišnosti vo výskyte nežiaducich liekových reakcií medzi liečebnými skupinami. Bolo zaznamenané zvýšenie dojčenskej mortality v skupine liečenej stavudínom + didanozínom (10 %) v porovnaní so skupinami liečenými stavudínom (2 %), didanozínom (3 %) alebo zidovudínom (6 %) a vyššia incidencia narodenia mŕtveho plodu v skupine stavudín + didanozín.

*Mitochondriálna dysfunkcia:* preskúmanie postmarketingovej databázy bezpečnosti preukázalo, že nežiaduce reakcie indikujúce mitochondriálnu dysfunkciu boli zaznamenané u novorodencov a dojčiat vystavených jednému alebo viacerým nukleozidovým analógom (pozri tiež časť 4.4). HIV status pre novorodencov a dojčiat vo veku  $\leq 3$  mesiace bol negatívny, pre staršie dojčatá sa blížil k pozitívnemu. Profil nežiaducich udalostí pre novorodencov a dojčiat vo veku  $\leq 3$  mesiace preukázal zvýšenie hladiny kyseliny mliečnej, neutropéniu, anémiu, trombocytopeniu, zvýšenie hepatálnych transamináz a zvýšenie hladiny lipidov vrátane hypertriglyceridémie. Počet hlásení u starších dojčiat bol veľmi nízky pre stanovenie profilu.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

#### **4.9 Predávkovanie**

Skúsenosti s dospelými liečenými dávkou až 12-krát vyššou ako odporúčaná denná dávka neodhalili akútnu toxicitu. Komplikácie chronického predávkovania môžu zahŕňať periférnu neuropatiu a hepatálnu dysfunkciu. Priemerný hemodialyzačný klírens stavudínu je 120 ml/min. Ako sa to dá využiť pri celkovej eliminácii v prípade predávkovania nie je známe. Nie je známe, či je možné stavudín odstrániť peritoneálnou dialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: priamo pôsobiace antivirotiká, nukleozidové a nukleotidové inhibítory reverznej transkriptázy, ATC kód: J05AF04

#### Mechanizmus účinku

Stavudín, tymidínový analóg, sa fosforyluje bunkovými kinázami na stavudíntrifosfát, ktorý kompetíciou s prirodzeným substrátom tymidíntrifosfátom inhibuje reverznú transkriptázu HIV. Inhibuje tiež syntézu vírusovej DNA tým, že spôsobuje termináciu reťazca DNA následkom chýbajúcej 3'-hydroxyl skupiny nevyhnutnej pre DNA elongáciu. Bunková DNA polymeráza  $\gamma$  je tiež citlivá na inhibíciu stavudíntrifosfátom, kým bunkové polymerázy  $\alpha$  a  $\beta$  sú inhibované v koncentrácii 4 000-krát a 40-krát vyššej, ako je potrebné na inhibíciu HIV reverznej transkriptázy.

#### Rezistencia

Liečba stavudínom môže ovplyvniť a/alebo zachovať mutácie tymidínového analógu (TAM – thymidine analogue mutations) spojené s rezistenciou na zidovudín. Zníženie citlivosti *in vitro* je nepatrné, vyžaduje si dve alebo viac TAM (zvyčajne M41L a T215Y) a od znížením citlivosti stavudínu (> 1,5-násobne).

Tieto TAM sa pozorujú s podobnou frekvenciou pri stavudíne a zidovudíne pri virologickej liečbe. Klinický význam týchto zistení nasvedčuje, že vo všeobecnosti je potrebné sa vyhýbať stavudínu v prítomnosti TAM, najmä M41L a T215Y.

Aktivita stavudínu je tiež ovplyvnená multiliekovou rezistenciou spojenou s mutáciami, ako je Q151M. Okrem toho bola zaznamenaná K65R u pacientov užívajúcich stavudín/didanozín alebo stavudín/lamivudín, nie však u pacientov užívajúcich stavudín v monoterapii. V75T je vybraná *in vitro* stavudínom a znižuje citlivosť na stavudín 25-násobne. Vyskytuje sa u ~ 1 % pacientov užívajúcich stavudín.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Zerit bol sledovaný v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami, napr. didanozínom, lamivudínom, ritonavírom, indinavírom, sachinavírom, efavirenzom a nelfinavírom.

#### *U pacientov bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby*

Štúdia AI455-099 bola 48-týždňová, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia so Zeritom (40 mg dvakrát denne) v kombinácii s lamivudínom (150 mg dvakrát denne) plus efavirenzom (600 mg raz denne) u 89 predtým neliečených pacientov s mediánom počtu CD4 buniek 272 buniek/mm<sup>3</sup> (rozpätie 61 až 1 215 buniek/mm<sup>3</sup>) a mediánom plazmatickej koncentrácie HIV-1 RNA 4,80 log<sub>10</sub> kópií/ml (rozpätie 2,6 až 5,9 log<sub>10</sub> kópií/ml) vo východiskovej hodnote. Pacienti boli prevažne muži (70 %) a inej ako bielej rasy (58 %) s mediánom veku 33 rokov (rozpätie 18 až 68 rokov).

Štúdia AI455-096 bola 48-týždňová, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia so Zeritom (40 mg dvakrát denne) v kombinácii s lamivudínom (150 mg dvakrát denne) plus efavirenzom (600 mg raz denne) u 76 predtým neliečených pacientov s mediánom počtu CD4 buniek 261 buniek/mm<sup>3</sup> (rozpätie 63 až 962 buniek/mm<sup>3</sup>) a mediánom plazmatickej HIV-1 RNA 4,63 log<sub>10</sub> kópií/ml (rozpätie 3,0 až 5,9 log<sub>10</sub> kópií/ml) vo východiskovej hodnote. Pacienti boli prevažne muži (76 %) a belosi (66 %) s mediánom veku 34 rokov (rozpätie 22 až 67 rokov).

Výsledky štúdií AI455-099 a AI455-096 sú uvedené v tabuľke 1. Obidve štúdie boli navrhnuté tak, aby porovnali dve liekové formy Zeritu, z ktorých jedna bola lieková forma dostupná na trhu

dávovaná v súlade so schválenou informáciou o lieku. Uvedené údaje pochádzajú len od liekovej formy, ktorá je na trhu.

**Tabuľka 1: Výsledky účinnosti v 48. týždni (štúdie AI455-099 a AI455-096)**

Parameter	AI455-099	AI455-096
	Zerit + lamivudín + efavirenz n=391	Zerit + lamivudín + efavirenz n=76
<b>HIV RNA &lt; 400 kópií/ml, odpoveď na liečbu, %</b>		
Všetci pacienti	73	66
<b>HIV RNA &lt; 50 kópií/ml, odpoveď na liečbu, %</b>		
Všetci pacienti	55	38
<b>HIV RNA priemerná zmena oproti východiskovej hodnote, log<sub>10</sub> kópie/ml</b>		
Všetci pacienti	-2,83 (n=321 <sup>a</sup> )	-2,64 (n=58)
<b>CD4 priemerná zmena oproti východiskovej hodnote, bunky/mm<sup>3</sup></b>		
Všetci pacienti	182 (n=314)	195 (n=55)

<sup>a</sup> Počet hodnotených pacientov.

### Pediatrická populácia

Používanie stavudínu u dospievajúcich, detí a dojčiat je potvrdené farmakokinetickými a bezpečnostnými údajmi u pediatrických pacientov (pozri tiež časti 4.8 a 5.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť je  $86 \pm 18\%$ . Po viacnásobnom perorálnom podaní dávok 0,50-0,67 mg/kg sa dosiahla hodnota  $C_{max}$  810-1075 ng/ml.  $C_{max}$  a AUC sa zvyšovali proporcionálne s dávkou v rozmedzí intravenózne podanej dávky 0,0625-0,75 mg/kg a perorálne 0,033-4,0 mg/kg.

U ôsmich pacientov užívajúcich 40 mg dvakrát denne nalačno bola  $AUC_{2-12h}$  v rovnovážnom stave  $1284 \pm 227$  ng·h/ml (18 %) (priemer  $\pm$  SD (% CV)),  $C_{max}$  bola  $536 \pm 146$  ng/ml (27 %) a  $C_{min}$  bola  $9 \pm 8$  ng/ml (89 %). Štúdia u asymptomatických pacientov preukázala, že systémová expozícia je podobná, kým  $C_{max}$  je nižšia a  $T_{max}$  je predĺžený, keď sa stavudín podáva so štandardným jedlom s vysokým obsahom tuku v porovnaní so stavom nalačno. Klinický význam tejto súvislosti nie je známy.

### Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem v rovnovážnom stave je  $46 \pm 21$  l. V cerebrospinálnej tekutine sa podarilo stanoviť stavudín najskôr o 2 hodiny po perorálnom podaní. Štyri hodiny po podaní bol pomer CSF/plazma  $0,39 \pm 0,06$ . Nepozorovala sa významná akumulácia stavudínu po opakovanom podaní každých 8 alebo 12 hodín.

Väzba stavudínu na sérové proteíny bola zanedbateľná pri koncentrácii presahujúcej rozpätie 0,01-11,4 µg/ml. Stavudín je distribuovaný rovnomerne medzi červené krvinky a plazmu.

### Metabolizmus

Po podaní perorálnej dávky 80 mg <sup>14</sup>C-stavudínu u zdravých jedincov hlavnou zložkou súvisiacou s liekom v celkovej cirkulujúcej plazmatickej rádioaktivite bol nezmenený stavudín. Hodnota  $AUC(inf)$  pre stavudín bola 61 % hodnoty  $AUC(inf)$  celkovej cirkulujúcej rádioaktivity. Medzi metabolity patria oxidovaný stavudín, glukuronidové konjugáty stavudínu a jeho oxidovaný metabolit a N-acetylcysteínový konjugát ribózy po glykozidovom štiepení, čo svedčí o tom, že tymín je tiež metabolitom stavudínu.

### Eliminácia

Po podaní perorálnej dávky 80 mg <sup>14</sup>C-stavudínu u zdravých jedincov sa približne 95 % celkovej rádioaktivity zistilo v moči a 3 % v stolici. Približne 70 % perorálne podanej dávky stavudínu sa vylúčilo v nezmenenej forme v moči. Priemerný renálny klírens východiskovej látky je približne 272 ml/min, čo zodpovedá približne 67 % zdanlivého perorálneho klírnsu, čo svedčí popri glomerulárnej filtrácii o aktívnej tubulárnej sekrécii.

U pacientov infikovaných HIV je celkový klírens stavudínu 594 ± 164 ml/min a renálny klírens je 237 ± 98 ml/min. Zdá sa, že celkový klírens stavudínu je vyšší u pacientov infikovaných HIV, kým renálny klírens je podobný u zdravých jedincov a pacientov infikovaných HIV. Mechanizmus a klinický význam tohto rozdielu nie je známy. Po intravenóznom podaní sa 42 % (rozmedzie: 13 % až 87 %) dávky vylúči v nezmenenej forme močom. Zodpovedajúce hodnoty po perorálnom jednorazovom podaní sú 35 % (rozmedzie: 8 % až 72 %) a po viacnásobnom podaní dávky 40 % (rozmedzie: 12 % až 82 %). Priemerný terminálny eliminačný polčas stavudínu je 1,3 až 2,3 hodiny po podaní jednorazovej dávky alebo viacnásobných dávok a je nezávislý od dávky. *In vitro* na človečej stavudínu intracelulárny polčas v CEM T-bunkách (ľudskej T-lymfoblastoidnej bunkovej línii) a mononukleárných bunkách periférnej krvi, čo potvrdzuje dávkovanie dvakrát denne. Farmakokinetika stavudínu nie je závislá od času, kým pomer medzi AUC<sub>(ss)</sub> v rovnovážnom stave a AUC<sub>(0-1)</sub> po prvej dávke je približne 1. Intra- a interindividuálna zmena vo farmakokinetickej charakteristike stavudínu je nízka, približne 15 % a 25 % po perorálnom podaní.

#### Osobitné skupiny pacientov

**Porucha funkcie obličiek:** klírens stavudínu sa znižuje spolu s klírensom kreatinínu, preto sa odporúča upraviť dávkovanie Zeritu u pacientov so zníženou funkciou obličiek (pozri časť 4.2).

**Porucha funkcie pečene:** farmakokinetika stavudínu u pacientov s poruchou funkcie pečene je podobná ako u pacientov s normálnou funkciou pečene.

#### Pediatrická populácia

**Dospievajúci, deti a dojčatá:** celková expozícia stavudínom bola porovnateľná medzi dospievajúcimi, deťmi a dojčatami vo veku ≥ 14 dní užívajúcimi dávku 2 mg/kg/deň a dospelými užívajúcimi 1 mg/kg/deň. Zdanlivý perorálny klírens bol približne 14 ml/min/kg u dojčiat vo veku 5 týždňov až 15 rokov, 12 ml/min/kg u dojčiat vo veku 14 až 28 dní a 5 ml/min/kg u detí v deň narodenia. Dve až tri hodiny po troch dávkach, pomer CSF/plazma stavudínu bol v rozmedzí 16 % až 125 % (priemer 59 % ± 35 %).

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Údaje na zvieratkách preukázali embryofetálnu toxicitu pri veľmi vysokých dávkach. V *ex vivo* štúdií s modelom ľudskej placenty bolo preukázané, že stavudín prestupuje do fetálnej cirkulácie jednoduchou difúziou. V štúdiách na potkanoch sa tiež preukázal prestup stavudínu placentou do fetálneho potkaníka v koncentrácii približne 50% maternálnej plazmatickej koncentrácie.

Stavudín bol genotoxický pri *in vitro* testoch na ľudských lymfocytoch s trifosforylačnou aktivitou (u ktorých nebola stanovená žiadna hladina bez účinkov), na fibroblastoch myši a pri *in vivo* teste sledujúcom chromozomálne aberácie. Podobné účinky boli pozorované aj u iných nukleozidových analógov.

Stavudín bol karcinogénny u myši (pečeňové tumory) a potkanov (pečeňové tumory; cholangiocelulárne, hepatocelulárne, zmiešané hepatocholangiocelulárne a/alebo vaskulárne; a karcinómy močového mechúra) pri veľmi vysokých expozičných hladinách. Nezistila sa karcinogenita pri dávkach 400 mg/kg/deň u myši a 600 mg/kg/deň u potkanov, čo zodpovedá expozičiam ~ 39 a 168-násobku predpokladanej expozície u človeka, preto sa u stavudínu nepredpokladá signifikantný karcinogénny potenciál pri klinickej liečbe.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Čerešňová aróma  
Metylhydroxybenzoát (E218)  
Propylhydroxybenzoát (E216)  
Oxid kremičitý  
Simetikon  
Sodná soľ karmelózy  
Kyselina sorbová  
Emulgátor  
Sacharóza

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Po rekonštitúcii uchovávajúce pripravený perorálny roztok v chladničke (pri teplote 2 °C - 8 °C) po dobu 30 dní.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Suchý prášok uchovávajúce pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Uchovávajúce v pôvodnom obale.

Fľašu udržiavajúce dôkladne uzatvorenú na ochranu pred nadmernou vlhkosťou.

Podmienky na uchovávanie pripraveného lieku pozri časť 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

HDPE fľaša so skrutkovacím uzáverom bezpečným pred deťmi so značkou (200 ml roztoku po príprave) a odmerkou.

### 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

#### Pokyny na prípravu

Zerit sa má pripraviť s vodou na 200 ml roztoku pripraveného na použitie (koncentrácia stavudínu je 1 mg/ml).

Na prípravu Zeritu pridajte 202 ml vody do pôvodnej fľaše (ak roztok pripravuje pacient, má byť poučený na naplnení po horný okraj štítka fľaše, označený značkami šípok). Fľašu uzavrite.

Fľaša sa má dobre pretrepať, kým sa prášok úplne nerozpustí. Roztok sa javí ako bezfarebný až slaboružový, mierne zakalený.

Roztok sa má podávať pomocou priloženej odmerky, alebo množstvo menšie ako 10 ml je možné podať injekčnou striekačkou. Pacient má byť poučený, aby pred odmeraním každej dávky fľašu dobre pretrepať.

#### Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/96/009/009

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 8. mája 1996  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. apríla 2011

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENENIE SARŽE
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

## **A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

Aesica Queenborough Limited, North Road, Queenborough, Kent, ME11 5EL, Veľká Británia

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu 1.8.2 súbuh charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

### **• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EUDRD) súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

### **• Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykonáva požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie, vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dohľadov a dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).



Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**TEXT NA ŠKATULI (BLISTER)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Zerit 15 mg tvrdé kapsuly  
stavudín

**2. LIEČIVO**

Každá tvrdá kapsula obsahuje 15 mg stavudínu.

**3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK**

Laktóza

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

56 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLEDU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNE**

**8. DATUM EXSPIRÁCIE**

EXPI

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/96/009/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJ**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zerit 15 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
<NN:>

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**TEXT NA BLISTRI**

**1. NÁZOV LIEKU**

Zerit 15 mg tvrdé kapsuly  
stavudín

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A NA VNÚTORNOM OBALE**

**TEXT NA ŠKATULI A NA ŠTÍTKU NA FEAŠI (BALENIE VO FEAŠI)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Zerit 15 mg tvrdé kapsuly  
stavudín

**2. LIEČIVO**

Každá tvrdá kapsula obsahuje 15 mg stavudínu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Laktóza

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLEDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DATUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.  
Uchovávajte v pôvodnom obale.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/96/009/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJ**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Vonkajší obal: Zerit 15 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
<NN:>

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**TEXT NA ŠKATULI (BLISTER)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Zerit 20 mg tvrdé kapsuly  
stavudín

**2. LIEČIVO**

Každá tvrdá kapsula obsahuje 20 mg stavudínu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Laktóza

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

56 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLEDU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNE**

**8. DATUM EXSPIRÁCIE**

EXPI

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.  
Uchovávajte v pôvodnom obale.



**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/96/009/004

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJ**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zerit 20 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
<NN:>

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**TEXT NA BLISTRI**

**1. NÁZOV LIEKU**

Zerit 20 mg tvrdé kapsuly  
stavudín

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A NA VNÚTORNOM OBALE**

**TEXT NA ŠKATULI A NA ŠTÍTKU NA FEAŠI (BALENIE VO FEAŠI)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Zerit 20 mg tvrdé kapsuly  
stavudín

**2. LIEČIVO**

Každá tvrdá kapsula obsahuje 20 mg stavudínu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Laktóza

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLEDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DATUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.  
Uchovávajte v pôvodnom obale.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/96/009/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJ**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Vonkajší obal: Zerit 20 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
<NN:>

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**TEXT NA ŠKATULI (BLISTER)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Zerit 30 mg tvrdé kapsuly  
stavudín

**2. LIEČIVO**

Každá tvrdá kapsula obsahuje 30 mg stavudínu.

**3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK**

Laktóza

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

56 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLEDU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNE**

**8. DATUM EXSPIRÁCIE**

EXPI

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.  
Uchovávajte v pôvodnom obale.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/96/009/006

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJE**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zerit 30 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
<NN:>

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**TEXT NA BLISTRI**

**1. NÁZOV LIEKU**

Zerit 30 mg tvrdé kapsuly  
stavudín

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A NA VNÚTORNOM OBALE**

**TEXT NA ŠKATULI A NA ŠTÍTKU NA FEAŠI (BALENIE VO FEAŠI)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Zerit 30 mg tvrdé kapsuly  
stavudín

**2. LIEČIVO**

Každá tvrdá kapsula obsahuje 30 mg stavudínu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Laktóza

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLEDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DATUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.  
Uchovávajte v pôvodnom obale.



**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/96/009/005

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJ**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Vonkajší obal: Zerit 30 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
<NN:>

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**TEXT NA ŠKATULI (BLISTER)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Zerit 40 mg tvrdé kapsuly  
stavudín

**2. LIEČIVO**

Každá tvrdá kapsula obsahuje 40 mg stavudínu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Laktóza

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

56 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNE**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.  
Uchovávajte v pôvodnom obale.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/96/009/008

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zerit 40 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód s jediným identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
<NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**TEXT NA BLISTRI**

**1. NÁZOV LIEKU**

Zerit 40 mg tvrdé kapsuly  
stavudín

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A NA VNÚTORNOM OBALE**

**TEXT NA ŠKATULI A NA ŠTÍTKU NA FEAŠI (BALENIE VO FEAŠI)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Zerit 40 mg tvrdé kapsuly  
stavudín

**2. LIEČIVO**

Každá tvrdá kapsula obsahuje 40 mg stavudínu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Laktóza

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLEDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DATUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.  
Uchovávajte v pôvodnom obale.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/96/009/007

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJ**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Vonkajší obal: Zerit 40 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
<NN:>

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A NA VNÚTORNOM OBALE**

**TEXT NA ŠKATULI A NA ŠTÍTKU FLAŠE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Zerit 200 mg prášok na perorálny roztok stavudín

**2. LIEČIVO**

Každá fľaša obsahuje 200 mg stavudínu  
Pripravený roztok obsahuje 1 mg stavudínu v 1 ml.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Sacharóza a konzervačné látky (E218 a E216)

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Prášok na perorálny roztok, 200 mg

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLEDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

Pred použitím dobre pretrepať.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.  
Po príprave je roztok stabilný 30 dní, ak sa uchováva v chladničke.  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred nadmernou vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/96/009/009

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝRAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILOVOM PÍSME**

Vonkajší obal: Zerit 200 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
<NN:>



Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Zerit 15 mg tvrdé kapsuly stavudín

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Zerit a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zerit
3. Ako užívať Zerit
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zerit
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Zerit a na čo sa používa

Zerit patrí do špecifickej skupiny protívírusových liekov, známych tiež ako antiretrovírusové lieky nazývané nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI).

Tieto lieky sa používajú na liečbu infekcie spôsobenej vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV).

Tento liek v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi znižuje HIV vírusovú záťaž organizmu a udržuje ju na nízkom stupni. Takisto zvyšuje počet CD4 buniek. Tieto CD4 bunky hrajú dôležitú úlohu pri zachovaní zdravého imunitného systému, čo pomáha bojovať proti infekciám. Odpoveď pacientov na liečbu Zeritom je rovná. Váš lekár bude preto sledovať účinnosť vašej liečby.

Zerit môže zlepšiť váš stav, ale nevylieči vašu HIV infekciu. Infekciu HIV môžete preniesť napriek tomu, že užívate tento liek, hoci účinná antiretrovírusová liečba toto riziko znižuje. Porozprávajte sa so svojim lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie nakazeniu iných ľudí.

Počas liečby sa môžu objaviť iné infekcie v súvislosti s oslabenou imunitou (oportúnne infekcie). Budú vyžadovať špecifickú a niekedy preventívnu liečbu.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zerit

##### Neužívajte Zerit

- ak ste alergický na stavudín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Poradte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.
- ak užívate didanozín, používaný na liečbu infekcie HIV.

##### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Zerit, obráťte sa na svojho lekára.

Skôr ako začnete liečbu Zeritom, oznámte svojmu lekárovi:

- ak máte ochorenie obličiek alebo pečene (ako je hepatitída)

- ak ste mali v minulosti periférnu neuropatiu (pretrvávajúce mravenčenie, necitlivosť alebo bolesť nôh a/alebo rúk)
- ak ste prekonalí pankreatitídu (zápal podžalúdkovej žľazy).

Zerit môže niekedy vyvolať stav so smrteľnými následkami spojený so zväčšením pečene, ktorý sa volá laktátová acidóza. Tento stav sa zvyčajne neprejaví do niekoľkých mesiacov po začatí liečby. Tento zriedkavý, ale veľmi závažný vedľajší účinok sa objavuje častejšie u žien, najmä obéznych. Okrem toho boli zaznamenané zriedkavé prípady zlyhania pečene/zlyhania obličiek alebo hepatitídy končiacej úmrtím.

Pacienti s chronickou hepatitídou B alebo C a liečení antiretrovírusovými látkami majú zvýšené riziko vzniku závažných a potenciálne smrteľných vedľajších účinkov na pečeň a môžu vyžadovať krvné testy na kontrolu pečefných funkcií.

Ak sa u vás objaví jeden z nasledovných príznakov, vyhľadajte svojho lekára:

- pretrvávajúca necitlivosť, pálenie alebo bolesť nôh a/alebo rúk (toto môže naznačovať začiatok periférnej neuropatie, vedľajšieho účinku na nervy), svalová slabosť
- bolesť brucha, nevoľnosť alebo vracanie
- zrýchlený a prehĺbený dych, malátnosť (môžu naznačovať zápal podžalúdkovej žľazy, poruchu pečene, ako je hepatitída alebo laktátová acidóza).

U niektorých pacientov s pokročilou HIV infekciou (AIDS) a oportúnnou infekciou v anamnéze sa v krátkom čase po začatí liečby proti HIV môžu vyskytnúť znaky alebo príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede tela, ktorá mu umožňuje bojovať s infekciami, ktoré môžu byť prítomné bez akýchkoľvek zjavných príznakov. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie, okamžite informujte o tom, prosím, svojho lekára. Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorou trpíte, sa môžu okrem oportunistických infekcií objaviť poruchy imunitného systému (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Poruchy imunitného systému sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, palpitácie, tremor alebo hyperaktivitu, informujte o tom, prosím, bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.

Počas liečby Zeritom je častá postupná strata podkožného tuku (tuk vyskytujúci sa pod kožou), čo je najviditeľnejšie na tvári a na nohách a rukách. Ak zaznamenáte takéto zmeny, kontaktujte lekára.

#### *Problémy s kosťami*

U niektorých pacientov užívajúcich Zerit sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené prerušením prísunu krvi do kosti). Niektoré z mnohých rizikových faktorov pre rozvoj tohto ochorenia môžu byť okrem iného dĺžka kombinovanej protívirusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, závažné potlačenie imunitných reakcií, vyšší index telesnej hmotnosti. Znakmi osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesť kĺbov (najmä boky, kolena a ramena) a ťažkosti pri pohybe. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, informujte, prosím, svojho lekára.

#### **Iné lieky a Zerit**

Ak ste už užívali, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak užívate didanozín, používaný na liečbu infekcie HIV, neužívajte Zerit.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate ktorýkoľvek z nasledovných liekov, pretože sa môžu objaviť nežiaduce interakcie.

- zidovudín, používaný na liečbu infekcie HIV
- doxorubicín, používaný na liečbu nádora
- ribavirín, používaný na liečbu hepatitídy C

### **Zerit a jedlo a nápoje**

Na dosiahnutie maximálneho účinku sa má Zerit užívať nalačno, najlepšie aspoň jednu hodinu pred jedlom. Ak to nie je možné, kapsuly sa môžu tiež užiť spolu s ľahkým jedlom.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

#### *Tehotenstvo*

Musíte sa skontaktovať so svojim lekárom, aby ste prediskutovali možné vedľajšie účinky a prínosy a riziká antiretrovírusovej liečby pre vás a vaše dieťa. Laktátová acidóza (niekedy smrteľná) bola hlásená u tehotných žien, ktoré užívali Zerit v kombinácii s inou antiretrovírusovou liečbou.

Ak ste počas tehotenstva užívali Zerit, váš lekár môže požadovať pravidelné krvné vyšetrenia alebo ďalšie diagnostické vyšetrenia na sledovanie vývoja vášho dieťaťa. U detí, ktorých matky počas tehotenstva užívali NRTI, prevážil prínos ochrany pred HIV riziko vedľajších účinkov.

#### *Dojčenie*

Povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte. HIV-infikovaným ženám sa odporúča, aby sa žiadnych okolností nedočkali v snahe zabrániť prenosu HIV na dieťa.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Zerit môže spôsobiť závrat a ospalosť.

Ak sa vás to týka, nevedzte vozidlá a nepoužívajte žiadne nástroje alebo stroje.

### **Zerit obsahuje laktózu**

Kapsuly obsahujú laktózu. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

## **3. Ako užívať Zerit**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára. Lekár vám určil dennú dávku na základe vašej hmotnosti a vašich individuálnych vlastností. Dodržujte, prosím, tieto odporúčania presne, pretože je to najvhodnejší spôsob ako oddialiť vývoj rezistencie na liek. Nemeňte dávkovanie. Pokračujte v užívaní tohto lieku, pokiaľ váš lekár nerozhodne inak.

Pre dospelých, ktorých telesná hmotnosť presahuje 30 kg, je zvyčajná úvodná dávka 30 alebo 40 mg podávaná dvakrát denne (približne s 12-hodinovým odstupom medzi každou dávkou).

Pre získanie optimálneho výsledku sa majú kapsuly zapíť pohárom vody, najlepšie najmenej jednu hodinu pred jedlom a nalačno. Ak to nie je možné, Zerit sa tiež môže užiť spolu s ľahkým jedlom.

Ak máte problémy s prehĺtaním kapsúl, požiadať svojho lekára o zmenu liekovej formy tohto lieku na roztok alebo tiež môžete kapsulu opatrne otvoriť a jej obsah zmiešať s malým množstvom nejakého jedla.

#### **Použitie u detí**

Pre deti, ktorých telesná hmotnosť je 30 kg alebo viac, je zvyčajná úvodná dávka 30 mg alebo 40 mg podávaná dvakrát denne (približne s 12-hodinovým odstupom medzi každou dávkou).

Deti staršie ako 3 mesiace, u ktorých je telesná hmotnosť nižšia ako 30 kg, majú dostávať dávku 1 mg/kg dvakrát denne.

#### **Ak užijete viac Zeritu, ako máte**

Ak užijete viac kapsúl alebo ich niekto prehltnie omylom, nehrozí bezprostredné nebezpečenstvo. Požiadajte však o radu svojho lekára alebo najbližšiu nemocnicu.

#### **Ak zabudnete užiť Zerit**

Ak náhodou vynecháte dávku, potom jednoducho užite obvyklú dávku vo zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

### **Ak prestanete užívať Zerit**

Rozhodnutie ukončiť užívanie Zeritu prekonzultujte so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Pri liečení infekcie HIV nie je vždy možné rozlíšiť vedľajšie účinky vyvolané užívaním Zeritu, súčasným užívaním iných liekov alebo komplikáciami, ktoré môžu sprevádzať infekciu. Preto je dôležité, aby ste informovali svojho lekára o akýchkoľvek zmenách vášho zdravotného stavu.

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Liečba stavudínom (Zeritom) často spôsobuje stratu tuku z nôh, rúk a tváre (lipoatrofia). Ukázalo sa, že tento úbytok telesného tuku po ukončení liečby stavudínom nie je úplne vratný. Váš lekár má sledovať znaky lipoatrofie (straty tuku). Povedzte svojmu lekárovi, ak pozorujete akýkoľvek úbytok tuku z vašich nôh, rúk a tváre. Ak sa tieto znaky objavajú, liečba Zeritom sa má ukončiť a vaša liečba HIV sa má zmeniť.

U pacientov liečených Zeritom sa zaznamenali nasledovné vedľajšie účinky:

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- asymptomatická laktatémia (hromadenie kyseliny v krvi)
- lipoatrofia
- depresia
- periférne neurologické príznaky zahŕňajúce periférnu neuropatiu, parestéziu a periférnu neuritídu (zníženie citlivosti, slabosť, trpnutie alebo bolesť rúk a nôh)
- závrat, neobvyklé sny, bolesť hlavy
- insomniá (ťažkosť so spankom), somnolencia (ospanlivosť), neobvyklé myslenie
- hnačka, bolesť brucha (bolesť žalúdka alebo nepríjemný pocit)
- nevoľnosť, dyspepsia (porucha trávenia)
- vyrážka, pruritus (svrbenie)
- únava (nie prírodná únava)

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- laktátová acidóza (hromadenie kyseliny v krvi) v niektorých prípadoch zahŕňajúca motorickú slabosť (slabosť ramien, rúk alebo nôh)
- gynekomastia (zväčšenie prsníkov u mužov)
- anorexia (strata chuti do jedla), úzkosť, emočná labilita
- pankreatitída (zápal podžalúdkovej žľazy), vracanie
- hepatitída (zápal pečene), žltáčka (zožltnutie kože alebo očí)
- žihľavka (svrbiaca vyrážka), artralgia (bolesť kĺbov)
- myalgia (svalová bolesť), asténia (neobvyklá únava alebo slabosť)

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- anémia
- hyperglykémia (vysoká hladina cukru v krvi)
- steatóza pečene (tuk v pečeni)

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 ľudí)

- trombocytopenia, neutropénia (poruchy krvi)
- diabetes mellitus (cukrovka)
- motorická slabosť (najčastejšie zaznamenaná ako prejav symptomatickej hyperlaktatémie alebo syndrómu laktátovej acidózy)
- zlyhanie pečene

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárničku. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V](#).

Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

#### **5. Ako uchovávať Zerit**

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli, štítku na fľaši a/alebo na blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať pri teplote do 25 °C (aclar/Al blistre).

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C (HDPE fľaše).

Uchovávať v pôvodnom obale.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

#### **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

##### **Čo Zerit obsahuje**

- Liečivo je stavudín (15 mg)
- Ďalšie zložky prášku obsiahnutého v tvrdej kapsule sú: laktóza (120 mg), magnéziumstearát, mikrokryštalická celulóza a sodná soľ karboxymetylškrobu.
- Zložky obalu kapsule sú: želatína, farbivo oxidu železitého (E172), oxid kremičitý, natriumlaurylsulfát a farbivo oxidu titaničitého (E171).
- Obal kapsuly je označený jedným čiernym tlačiarenským atramentom obsahujúcim šelak, propylén glykol, čistenú vodu, hydroxid draselný a oxid železitý (E172).

##### **Ako vyzerá Zerit a obsah balenia**

Zerit 15 mg tvrdé kapsuly sú červené a žlté s označením “BMS 1964” na jednej strane a “15” na druhej strane kapsuly.

Zerit 15 mg tvrdé kapsuly sú dodávané v blistroch v počte 56 tvrdých kapsúl alebo vo fľaši v počte 60 tvrdých kapsúl. Fľaša obsahuje vysúšadlo z dôvodu ochrany kapsúl pred nadmernou vlhkosťou.

##### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

###### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

D15 T867

Írsko

Výrobca

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

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough  
Kent, ME11 5EL  
Veľká Británia

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**Belgique/België/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 372 640 1000

**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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**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

**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) 7311736

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 7311736

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {mesiac rok}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu/>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie



## Písomná informácia pre používateľa

### Zerit 20 mg tvrdé kapsuly stavudín

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Zerit a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zerit
3. Ako užívať Zerit
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zerit
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Zerit a na čo sa používa

Zerit patrí do špecifickej skupiny protívírusových liekov, známych tiež ako antiretrovírusové lieky nazývané nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI).

Tieto lieky sa používajú na liečbu infekcie spôsobenej vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV).

Tento liek v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi znižuje HIV vírusovú záťaž organizmu a udržuje ju na nízkom stupni. Takisto zvyšuje počet CD4 buniek. Tieto CD4 bunky hrajú dôležitú úlohu pri zachovaní zdravého imunitného systému, čo pomáha bojovať proti infekciám. Odpoveď pacientov na liečbu Zeritom je rovná. Váš lekár bude preto sledovať účinnosť vašej liečby.

Zerit môže zlepšiť váš stav, ale nevylieči vašu HIV infekciu. Infekciu HIV môžete preniesť napriek tomu, že užívate tento liek, hoci účinná antiretrovírusová liečba toto riziko znižuje. Porozprávajte sa so svojím lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie nakazeniu iných ľudí.

Počas liečby sa môžu objaviť iné infekcie v súvislosti s oslabenou imunitou (oportúnne infekcie). Budú vyžadovať špecifickú a niekedy preventívnu liečbu.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zerit

##### Neužívajte Zerit

- ak ste alergický na stavudín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.
- ak užívate didanozín, používaný na liečbu infekcie HIV.

##### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Zerit, obráťte sa na svojho lekára.

Skôr ako začnete liečbu Zeritom, oznámte svojmu lekárovi:

- ak máte ochorenie obličiek alebo pečene (ako je hepatitída)

- ak ste mali v minulosti periférnu neuropatiu (pretrvávajúce mravenčenie, necitlivosť alebo bolesť nôh a/alebo rúk)
- ak ste prekonalí pankreatitídu (zápal podžalúdkovej žľazy).

Zerit môže niekedy vyvolať stav so smrteľnými následkami spojený so zväčšením pečene, ktorý sa volá laktátová acidóza. Tento stav sa zvyčajne neprejaví do niekoľkých mesiacov po začatí liečby. Tento zriedkavý, ale veľmi závažný vedľajší účinok sa objavuje častejšie u žien, najmä obéznych. Okrem toho boli zaznamenané zriedkavé prípady zlyhania pečene/zlyhania obličiek alebo hepatitídy končiacej úmrtím.

Pacienti s chronickou hepatitídou B alebo C a liečení antiretrovírusovými látkami majú zvýšené riziko vzniku závažných a potenciálne smrteľných vedľajších účinkov na pečeň a môžu vyžadovať krvné testy na kontrolu pečefných funkcií.

Ak sa u vás objaví jeden z nasledovných príznakov, vyhľadajte svojho lekára:

- pretrvávajúca necitlivosť, pálenie alebo bolesť nôh a/alebo rúk (toto môže naznačovať začiatok periférnej neuropatie, vedľajšieho účinku na nervy), svalová slabosť
- bolesť brucha, nevoľnosť alebo vracanie
- zrýchlený a prehĺbený dych, malátnosť (môžu naznačovať zápal podžalúdkovej žľazy, poruchu pečene, ako je hepatitída alebo laktátová acidóza).

U niektorých pacientov s pokročilou HIV infekciou (AIDS) a oportúnnou infekciou v anamnéze sa v krátkom čase po začatí liečby proti HIV môžu vyskytnúť znaky alebo príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede tela, ktorá mu umožňuje bojovať s infekciami, ktoré môžu byť prítomné bez akýchkoľvek zjavných príznakov. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie, okamžite informujte o tom, prosím, svojho lekára. Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorou trpíte, sa môžu okrem oportunistických infekcií objaviť poruchy imunitného systému (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Poruchy imunitného systému sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, palpitácie, tremor alebo hyperaktivitu, informujte o tom, prosím, bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.

Počas liečby Zeritom je častá postupná strata podkožného tuku (tuk vyskytujúci sa pod kožou), čo je najviditeľnejšie na tvári a na nohách a rukách. Ak zaznamenáte takéto zmeny, kontaktujte lekára.

#### Problémy s kosťami:

U niektorých pacientov užívajúcich Zerit sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené prerušením prísunu krvi do kosti). Niektoré z mnohých rizikových faktorov pre rozvoj tohto ochorenia môžu byť okrem iného dĺžka kombinovanej protívirusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, závažné potlačenie imunitných reakcií, vyšší index telesnej hmotnosti. Znakmi osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesť kĺbov (najmä boky, kolena a ramena) a ťažkosti pri pohybe. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, informujte, prosím, svojho lekára.

#### **Iné lieky a Zerit**

Ak ste uživateľ, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak užívate didanozín, používaný na liečbu infekcie HIV, neužívajte Zerit.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate ktorýkoľvek z nasledovných liekov, pretože sa môžu objaviť nežiaduce interakcie.

- zidovudín, používaný na liečbu infekcie HIV
- doxorubicín, používaný na liečbu nádora
- ribavirín, používaný na liečbu hepatitídy C

### **Zerit a jedlo a nápoje**

Na dosiahnutie maximálneho účinku sa má Zerit užívať nalačno, najlepšie aspoň jednu hodinu pred jedlom. Ak to nie je možné, kapsuly sa môžu tiež užiť spolu s ľahkým jedlom.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

#### *Tehotenstvo*

Musíte sa skontaktovať so svojim lekárom, aby ste prediskutovali možné vedľajšie účinky a prínosy a riziká antiretrovirusovej liečby pre vás a vaše dieťa. Laktátová acidóza (niekedy smrteľná) bola hlásená u tehotných žien, ktoré užívali Zerit v kombinácii s inou antiretrovirusovou liečbou.

**Ak ste počas tehotenstva užívali Zerit, váš lekár môže požadovať pravidelné krvné vyšetrenia alebo ďalšie diagnostické vyšetrenia na sledovanie vývoja vášho dieťaťa. U detí, ktorých matky počas tehotenstva užívali NRTI, prevážil prínos ochrany pred HIV rizikom z užívania lieku pred vedľajších účinkov.**

#### *Dojčenie*

Povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte. HIV-infikovaným ženám sa odporúča, aby za žiadnych okolností nedojčili v snahe zabrániť prenosu HIV na dieťa.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Zerit môže spôsobiť závrat a ospalosť.

Ak sa vás to týka, nevedzte vozidlá a nepoužívajte žiadne nástroje alebo stroje.

### **Zerit obsahuje laktózu**

Kapsuly obsahujú laktózu. Ak vám váš lekár povedal, že nemôžete užívať niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

## **3. Ako užívať Zerit**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára. Lekár vám určil dennú dávku na základe vašej hmotnosti a vašich individuálnych vlastností. Dodržujte, prosím, tieto odporúčania presne, pretože je to najvhodnejší spôsob ako oddialiť vývoj rezistencie na liek. Nepremeňujte dávkovanie. Pokračujte v užívaní tohto lieku, pokiaľ váš lekár nerozhodne inak.

Pre dospelých, ktorých telesná hmotnosť presahuje 30 kg, je zvyčajná úvodná dávka 30 alebo 40 mg podávaná dvakrát denne (približne s 12-hodinovým odstupom medzi každou dávkou).

Pre získanie optimálneho vystrebávania sa majú kapsuly zapíť pohárom vody, najlepšie najmenej jednu hodinu pred jedlom a nalačno. Ak to nie je možné, Zerit sa tiež môže užiť spolu s ľahkým jedlom.

Ak máte problémy s prehĺtaním kapsúl, požiadať svojho lekára o zmenu liekovej formy tohto lieku na roztok alebo tiež môžete kapsulu opatrne otvoriť a jej obsah zmiešať s malým množstvom nejakého jedla.

#### **Použitie u detí**

Pre deti, ktorých telesná hmotnosť je 30 kg alebo viac, je zvyčajná úvodná dávka 30 mg alebo 40 mg podávaná dvakrát denne (približne s 12-hodinovým odstupom medzi každou dávkou).

Deti staršie ako 3 mesiace, u ktorých je telesná hmotnosť nižšia ako 30 kg, majú dostávať dávku 1 mg/kg dvakrát denne.

#### **Ak užijete viac Zeritu, ako máte**

Ak užijete viac kapsúl alebo ich niekto prehltnie omylom, nehrozí bezprostredné nebezpečenstvo. Požiadať však o radu svojho lekára alebo najbližšiu nemocnicu.

#### **Ak zabudnete užiť Zerit**

Ak náhodou vynecháte dávku, potom jednoducho užite obvyklú dávku vo zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

#### **Ak prestanete užívať Zerit**

Rozhodnutie ukončiť užívanie Zeritu prekonzultujte so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Pri liečení infekcie HIV nie je vždy možné rozlíšiť vedľajšie účinky vyvolané užívaním Zeritu, súčasným užívaním iných liekov alebo komplikáciami, ktoré môžu sprevádzať infekciu. Preto je dôležité, aby ste informovali svojho lekára o akýchkoľvek zmenách vášho zdravotného stavu.

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Liečba stavudínom (Zeritom) často spôsobuje stratu tuku z nôh, rúk a tváre (lipoatrofia). Ukázalo sa, že tento úbytok telesného tuku po ukončení liečby stavudínom je úplne vratný. Váš lekár má sledovať znaky lipoatrofie (straty tuku). Povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete akýkoľvek úbytok tuku z vašich nôh, rúk a tváre. Ak sa tieto znaky objavia, liečba Zeritom sa má ukončiť a vaša liečba HIV sa má zmeniť.

U pacientov liečených Zeritom sa zaznamenali nasledovné vedľajšie účinky:

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- asymptomatická laktatémia (hromadenie kyseliny v krvi)
- lipoatrofia
- depresia
- periférne neuroplogické príznaky zahŕňajúce periférnu neuropatiu, parestéziu a periférnu neuritídu (zníženie citlivosti, slabosť, trpnutie alebo bolesť rúk a nôh)
- závrat, neobvyklé sny, bolesť hlavy
- insomnie (ťažkosti so spánkom), somnolencia (ospanlivosť), neobvyklé myslenie
- hnačka, bolesť brucha (bolesť žalúdka alebo nepríjemný pocit)
- nevoľnosť, dyspepsia (porucha trávenia)
- žihľavka, pruritus (svrbenie)
- únava (mimoriadna únava)

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- laktátová acidóza (hromadenie kyseliny v krvi) v niektorých prípadoch zahŕňajúca motorickú slabosť (slabosť ramien, rúk alebo nôh)
- gynekomastia (zväčšenie prsníkov u mužov)
- anorexia (strata chuti do jedla), úzkosť, emočná labilita
- pankretitída (zápal podžalúdkovej žľazy), vracanie
- hepatitída (zápal pečene), žltacka (zožltnutie kože alebo očí)
- žihľavka (svrbiaca vyrážka), artralgia (bolesť kĺbov)
- myalgia (svalová bolesť), asténia (neobvyklá únava alebo slabosť)

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- anémia
- hyperglykémia (vysoká hladina cukru v krvi)
- steatóza pečene (tuk v pečeni)

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 ľudí)

- trombocytopénia, neutropénia (poruchy krvi)
- diabetes mellitus (cukrovka)
- motorická slabosť (najčastejšie zaznamenaná ako prejav symptomatickej hyperlaktatémie alebo syndrómu laktátovej acidózy)
- zlyhanie pečene

#### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V](#).

Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

#### 5. Ako uchovávať Zerit

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku, štítku na fľaši a/alebo na blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote do 25 °C (aclar/Al blistre).

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C (HDPE Blistre).

Uchovávajte v pôvodnom obale.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

#### 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

##### Čo Zerit obsahuje

- Liečivo je stavudin (20 mg)
- Ďalšie zložky prášku obsiahnutého v tvrdej kapsule sú: laktóza (180 mg), magnéziumstearát, mikrokryštalická celulóza a sodná soľ karboxymetylškrobu.
- Zložky obalu kapsuly sú želatína, farbivo oxidu železitého (E172), oxid kremičitý, natriumlaurylsulfát a farbivo oxidu titaničitého (E171).
- Každá kapsula je označený jedným čiernym tlačiarenským atramentom obsahujúcim šelak, propylénglykol, čistenú vodu, hydroxid draselný a oxid železitý (E172).

##### Ako vyzerá Zerit a obsah balenia

Zerit 20 mg tvrdé kapsuly sú hnedé s označením “BMS 1965” na jednej strane a “20” na druhej strane kapsuly.

Zerit 20 mg tvrdé kapsuly sú dodávané v blistroch v počte 56 tvrdých kapsúl alebo vo fľaši v počte 60 tvrdých kapsúl. Fľaša obsahuje vysušadlo z dôvodu ochrany kapsúl pred nadmernou vlhkosťou.

##### Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough  
Kent, ME11 5EL  
Veľká Británia

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**Belgique/België/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Тел/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 49-0

**Nederland**

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

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tel: + 370 52 369140 Tlf: + 47 67 55 53 50

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 220

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {mesiac rok}.**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## Písomná informácia pre používateľa

### Zerit 30 mg tvrdé kapsuly stavudín

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Zerit a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zerit
3. Ako užívať Zerit
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zerit
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Zerit a na čo sa používa

Zerit patrí do špecifickej skupiny protívírusových liekov, známych tiež ako antiretrovírusové lieky nazývané nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI).

Tieto lieky sa používajú na liečbu infekcie spôsobenej vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV).

Tento liek v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi znižuje HIV vírusovú záťaž organizmu a udržuje ju na nízkom stupni. Takisto zvyšuje počet CD4 buniek. Tieto CD4 bunky hrajú dôležitú úlohu pri zachovaní zdravého imunitného systému, čo pomáha bojovať proti infekciám. Odpoveď pacientov na liečbu Zeritom je rôzna. Váš lekár bude preto sledovať účinnosť vašej liečby.

Zerit môže zlepšiť váš stav, ale nevylieči vašu HIV infekciu. Infekciu HIV môžete preniesť napriek tomu, že užívate tento liek, hoci účinná antiretrovírusová liečba toto riziko znižuje. Porozprávajte sa so svojím lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie nakazeniu iných ľudí.

Počas liečby sa môžu objaviť iné infekcie v súvislosti s oslabenou imunitou (oportúnne infekcie). Budú vyžadovať špecifickú a niekedy preventívnu liečbu.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zerit

##### Neužívajte Zerit

- ak ste alergický na stavudín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.
- ak užívate didanozín, používaný na liečbu infekcie HIV.

##### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Zerit, obráťte sa na svojho lekára.

Skôr ako začnete liečbu Zeritom, oznámte svojmu lekárovi:

- ak máte ochorenie obličiek alebo pečene (ako je hepatitída)



- ak ste mali v minulosti periférnu neuropatiu (pretrvávajúce mravenčenie, necitlivosť alebo bolesť nôh a/alebo rúk)
- ak ste prekonalí pankreatitídu (zápal podžalúdkovej žľazy).

Zerit môže niekedy vyvolať stav so smrteľnými následkami spojený so zväčšením pečene, ktorý sa volá laktátová acidóza. Tento stav sa zvyčajne neprejaví do niekoľkých mesiacov po začatí liečby. Tento zriedkavý, ale veľmi závažný vedľajší účinok sa objavuje častejšie u žien, najmä obéznych. Okrem toho boli zaznamenané zriedkavé prípady zlyhania pečene/zlyhania obličiek alebo hepatitídy končiacej úmrtím.

Pacienti s chronickou hepatitídou B alebo C a liečení antiretrovírusovými látkami majú zvýšené riziko vzniku závažných a potenciálne smrteľných vedľajších účinkov na pečeň a môžu vyžadovať krvné testy na kontrolu pečefných funkcií.

Ak sa u vás objaví jeden z nasledovných príznakov, vyhľadajte svojho lekára:

- pretrvávajúca necitlivosť, pálenie alebo bolesť nôh a/alebo rúk (toto môže naznačovať začiatok periférnej neuropatie, vedľajšieho účinku na nervy), svalová slabosť
- bolesť brucha, nevoľnosť alebo vracanie
- zrýchlený a prehĺbený dych, malátnosť (môžu naznačovať zápal podžalúdkovej žľazy, poruchu pečene, ako je hepatitída alebo laktátová acidóza).

U niektorých pacientov s pokročilou HIV infekciou (AIDS) a oportúnnou infekciou v anamnéze sa v krátkom čase po začatí liečby proti HIV môžu vyskytnúť znaky alebo príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede tela, ktorá mu umožňuje bojovať s infekciami, ktoré môžu byť prítomné bez akýchkoľvek zjavných príznakov. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie, okamžite informujte o tom, prosím, svojho lekára. Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorou trpíte, sa môžu okrem oportunistických infekcií objaviť poruchy imunitného systému (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Poruchy imunitného systému sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, palpitácie, tremor alebo hyperaktivitu, informujte o tom, prosím, bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.

Počas liečby Zeritom je častá postupná strata podkožného tuku (tuk vyskytujúci sa pod kožou), čo je najviditeľnejšie na tvári a na nohách a rukách. Ak zaznamenáte takéto zmeny, kontaktujte lekára.

#### *Problémy s kosťami*

U niektorých pacientov užívajúcich Zerit sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené prerušením prísunu krvi do kosti). Niektoré z mnohých rizikových faktorov pre rozvoj tohto ochorenia môžu byť okrem iného dĺžka kombinovanej protívirusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, závažné potlačenie imunitných reakcií, vyšší index telesnej hmotnosti. Znakmi osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesť kĺbov (najmä boky, kolena a ramena) a ťažkosti pri pohybe. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, informujte, prosím, svojho lekára.

#### **Iné lieky a Zerit**

Ak ste už užívali, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak užíвате didanozín, používaný na liečbu infekcie HIV, neužívajte Zerit.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užíвате ktorýkoľvek z nasledovných liekov, pretože sa môžu objaviť nežiaduce interakcie.

- zidovudín, používaný na liečbu infekcie HIV
- doxorubicín, používaný na liečbu nádora
- ribavirín, používaný na liečbu hepatitídy C

### **Zerit a jedlo a nápoje**

Na dosiahnutie maximálneho účinku sa má Zerit užívať nalačno, najlepšie aspoň jednu hodinu pred jedlom. Ak to nie je možné, kapsuly sa môžu tiež užiť spolu s ľahkým jedlom.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

#### *Tehotenstvo*

Musíte sa skontaktovať so svojim lekárom, aby ste prediskutovali možné vedľajšie účinky a prínosy a riziká antiretrovirusovej liečby pre vás a vaše dieťa. Laktátová acidóza (niekedy smrteľná) bola hlásená u tehotných žien, ktoré užívali Zerit v kombinácii s inou antiretrovirusovou liečbou.

**Ak ste počas tehotenstva užívali Zerit, váš lekár môže požadovať pravidelné krvné vyšetrenia alebo ďalšie diagnostické vyšetrenia na sledovanie vývoja vášho dieťaťa. U detí, ktorých matky počas tehotenstva užívali NRTI, prevážil prínos ochrany pred HIV rizikom z užívania lieku pred vedľajších účinkov.**

#### *Dojčenie*

Povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte. HIV-infikovaným ženám sa odporúča, aby za žiadnych okolností nedojčili v snahe zabrániť prenosu HIV na dieťa.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Zerit môže spôsobiť závrat a ospalosť.

Ak sa vás to týka, nevedzte vozidlá a nepoužívajte žiadne nástroje alebo stroje.

### **Zerit obsahuje laktózu**

Kapsuly obsahujú laktózu. Ak vám váš lekár povedal, že nemôžete užívať niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

## **3. Ako užívať Zerit**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára. Lekár vám určil dennú dávku na základe vašej hmotnosti a vašich individuálnych vlastností. Dodržujte, prosím, tieto odporúčania presne, pretože je to najvhodnejší spôsob ako oddialiť vývoj rezistencie na liek. Nepremeňte dávkovanie. Pokračujte v užívaní tohto lieku, pokiaľ váš lekár nerozhodne inak.

Pre dospelých, ktorých telesná hmotnosť presahuje 30 kg, je zvyčajná úvodná dávka 30 alebo 40 mg podávaná dvakrát denne (približne s 12-hodinovým odstupom medzi každou dávkou).

Pre získanie optimálneho vstrebávania sa majú kapsuly zapíť pohárom vody, najlepšie najmenej jednu hodinu pred jedlom a nalačno. Ak to nie je možné, Zerit sa tiež môže užiť spolu s ľahkým jedlom.

Ak máte problémy s prehĺtaním kapsúl, požiadať svojho lekára o zmenu liekovej formy tohto lieku na roztok alebo tiež môžete kapsulu opatrne otvoriť a jej obsah zmiešať s malým množstvom nejakého jedla.

#### **Použitie u detí**

Pre deti, ktorých telesná hmotnosť je 30 kg alebo viac, je zvyčajná úvodná dávka 30 mg alebo 40 mg podávaná dvakrát denne (približne s 12-hodinovým odstupom medzi každou dávkou).

Deti staršie ako 3 mesiace, u ktorých je telesná hmotnosť nižšia ako 30 kg, majú dostávať dávku 1 mg/kg dvakrát denne.

#### **Ak užijete viac Zeritu, ako máte**

Ak užijete viac kapsúl alebo ich niekto prehltnie omylom, nehrozí bezprostredné nebezpečenstvo. Požiadať však o radu svojho lekára alebo najbližšiu nemocnicu.

#### **Ak zabudnete užiť Zerit**

Ak náhodou vynecháte dávku, potom jednoducho užite obvyklú dávku vo zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

#### **Ak prestanete užívať Zerit**

Rozhodnutie ukončiť užívanie Zeritu prekonzultujte so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Pri liečení infekcie HIV nie je vždy možné rozlíšiť vedľajšie účinky vyvolané užívaním Zeritu, súčasným užívaním iných liekov alebo komplikáciami, ktoré môžu sprevádzať infekciu. Preto je dôležité, aby ste informovali svojho lekára o akýchkoľvek zmenách vášho zdravotného stavu.

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Liečba stavudínom (Zeritom) často spôsobuje stratu tuku z nôh, rúk a tváre (lipoatrofia). Ukázalo sa, že tento úbytok telesného tuku po ukončení liečby stavudínom je úplne vratný. Váš lekár má sledovať znaky lipoatrofie (straty tuku). Povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete akýkoľvek úbytok tuku z vašich nôh, rúk a tváre. Ak sa tieto znaky objavia, liečba Zeritom sa má ukončiť a vaša liečba HIV sa má zmeniť.

U pacientov liečených Zeritom sa zaznamenali nasledovné vedľajšie účinky:

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- asymptomatická laktatémia (hromadenie kyseliny v krvi)
- lipoatrofia
- depresia
- periférne neuroplogické príznaky zahŕňajúce periférnu neuropatiu, parestéziu a periférnu neuritídu (zníženie citlivosti, slabosť, trpnutie alebo bolesť rúk a nôh)
- závrat, neobvyklé sny, bolesť hlavy
- insomnie (ťažkosti so spánkom), somnolencia (ospanlivosť), neobvyklé myslenie
- hnačka, bolesť brucha (bolesť žalúdka alebo nepríjemný pocit)
- nevoľnosť, dyspepsia (porucha trávenia)
- žihľavka, pruritus (svrbenie)
- únava (mimoriadna únava)

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- laktátová acidóza (hromadenie kyseliny v krvi) v niektorých prípadoch zahŕňajúca motorickú slabosť (slabosť ramien, rúk alebo nôh)
- gynekomastia (zväčšenie prsníkov u mužov)
- anorexia (strata chuti do jedla), úzkosť, emočná labilita
- pankreatitída (zápal podžalúdkovej žľazy), vracanie
- hepatitída (zápal pečene), žltavka (zožltnutie kože alebo očí)
- žihľavka (svrbiaca vyrážka), artralgia (bolesť kĺbov)
- myalgia (svalová bolesť), asténia (neobvyklá únava alebo slabosť)

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- anémia
- hyperglykémia (vysoká hladina cukru v krvi)
- steatóza pečene (tuk v pečeni)

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 ľudí)

- trombocytopénia, neutropénia (poruchy krvi)
- diabetes mellitus (cukrovka)
- motorická slabosť (najčastejšie zaznamenaná ako prejav symptomatickej hyperlaktatémie alebo syndrómu laktátovej acidózy)
- zlyhanie pečene

#### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V](#).

Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

#### 5. Ako uchovávať Zerit

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku, štítku na fľaši a/alebo na blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote do 25 °C (aclar/Al blistre).

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C (HDPE blistre).

Uchovávajte v pôvodnom obale.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

#### 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

##### Čo Zerit obsahuje

- Liečivo je stavudin (30 mg)
- Ďalšie zložky prášku obsiahnutého v tvrdej kapsule sú: laktóza (180 mg), magnéziumstearát, mikrokryštalická celulóza a sodná soľ karboxymetylškrobu.
- Zložky obalu kapsuly sú želatína, farbivo oxidu železitého (E172), oxid kremičitý, natriummetárylsulfát a farbivo oxidu titaničitého (E171).
- Obal kapsuly je označený jedným čiernym tlačiarenským atramentom obsahujúcim šelak, polyglýkol, čistenú vodu, hydroxid draselný a oxid železitý (E172).

##### Ako vyzerá Zerit a obsah balenia

Zerit 30 mg tvrdé kapsuly sú svetlo a tmavooranžové s označením “BMS 1966” na jednej strane a “30” na druhej strane kapsuly.

Zerit 30 mg tvrdé kapsuly sú dodávané v blistroch v počte 56 tvrdých kapsúl alebo vo fľaši v počte 60 tvrdých kapsúl. Fľaša obsahuje vysúšadlo z dôvodu ochrany kapsúl pred nadmernou vlhkosťou.

##### Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

##### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough  
Kent, ME11 5EL  
Veľká Británia

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**Belgique/België/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Тел/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 49-0

**Nederland**

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

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tel: + 370 52 369140 Tlf: + 47 67 55 53 50

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 220

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {mesiac rok}.**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## Písomná informácia pre používateľa

### Zerit 40 mg tvrdé kapsuly stavudín

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Zerit a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zerit
3. Ako užívať Zerit
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zerit
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Zerit a na čo sa používa

Zerit patrí do špecifickej skupiny protívírusových liekov, známych tiež ako antiretrovírusové lieky nazývané nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI).

Tieto lieky sa používajú na liečbu infekcie spôsobenej vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV).

Tento liek v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi znižuje HIV vírusovú záťaž organizmu a udržuje ju na nízkom stupni. Takisto zvyšuje počet CD4 buniek. Tieto CD4 bunky hrajú dôležitú úlohu pri zachovaní zdravého imunitného systému, čo pomáha bojovať proti infekciám. Odpoveď pacientov na liečbu Zeritom je rovná. Váš lekár bude preto sledovať účinnosť vašej liečby.

Zerit môže zlepšiť váš stav, ale nevylieči vašu HIV infekciu. Infekciu HIV môžete preniesť napriek tomu, že užívate tento liek, hoci účinná antiretrovírusová liečba toto riziko znižuje. Porozprávajte sa so svojim lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie nakazeniu iných ľudí.

Počas liečby sa môžu objaviť iné infekcie v súvislosti s oslabenou imunitou (oportúnne infekcie). Budú vyžadovať špecifickú a niekedy preventívnu liečbu.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zerit

##### Neužívajte Zerit

- ak ste alergický na stavudín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Poradte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.
- ak užívate didanozín, používaný na liečbu infekcie HIV.

##### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Zerit, obráťte sa na svojho lekára.

Skôr ako začnete liečbu Zeritom, oznámte svojmu lekárovi:

- ak máte ochorenie obličiek alebo pečene (ako je hepatitída)

- ak ste mali v minulosti periférnu neuropatiu (pretrvávajúce mravenčenie, necitlivosť alebo bolesť nôh a/alebo rúk)
- ak ste prekonalí pankreatitídu (zápal podžalúdkovej žľazy).

Zerit môže niekedy vyvolať stav so smrteľnými následkami spojený so zväčšením pečene, ktorý sa volá laktátová acidóza. Tento stav sa zvyčajne neprejaví do niekoľkých mesiacov po začatí liečby. Tento zriedkavý, ale veľmi závažný vedľajší účinok sa objavuje častejšie u žien, najmä obéznych. Okrem toho boli zaznamenané zriedkavé prípady zlyhania pečene/zlyhania obličiek alebo hepatitídy končiacej úmrtím.

Pacienti s chronickou hepatitídou B alebo C a liečení antiretrovírusovými látkami majú zvýšené riziko vzniku závažných a potenciálne smrteľných vedľajších účinkov na pečeň a môžu vyžadovať krvné testy na kontrolu pečefných funkcií.

Ak sa u vás objaví jeden z nasledovných príznakov, vyhľadajte svojho lekára:

- pretrvávajúca necitlivosť, pálenie alebo bolesť nôh a/alebo rúk (toto môže naznačovať začiatok periférnej neuropatie, vedľajšieho účinku na nervy), svalová slabosť
- bolesť brucha, nevoľnosť alebo vracanie
- zrýchlený a prehĺbený dych, malátnosť (môžu naznačovať zápal podžalúdkovej žľazy, poruchu pečene, ako je hepatitída alebo laktátová acidóza).

U niektorých pacientov s pokročilou HIV infekciou (AIDS) a oportúnnou infekciou v anamnéze sa v krátkom čase po začatí liečby proti HIV môžu vyskytnúť znaky alebo príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede tela, ktorá mu umožňuje bojovať s infekciami, ktoré môžu byť prítomné bez akýchkoľvek zjavných príznakov. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie, okamžite informujte o tom, prosím, svojho lekára. Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorou trpíte, sa môžu okrem oportunistických infekcií objaviť poruchy imunitného systému (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Poruchy imunitného systému sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, palpitácie, tremor alebo hyperaktivitu, informujte o tom, prosím, bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.

Počas liečby Zeritom je častá postupná strata podkožného tuku (tuk vyskytujúci sa pod kožou), čo je najviditeľnejšie na tvári a na nohách a rukách. Ak zaznamenáte takéto zmeny, kontaktujte lekára.

#### Problémy s kosťami

U niektorých pacientov užívajúcich Zerit sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené prerušením prísunu krvi do kosti). Niektoré z mnohých rizikových faktorov pre rozvoj tohto ochorenia môžu byť okrem iného dĺžka kombinovanej protívirusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, závažné potlačenie imunitných reakcií, vyšší index telesnej hmotnosti. Znakmi osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesť kĺbov (najmä boky, kolena a ramena) a ťažkosti pri pohybe. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, informujte, prosím, svojho lekára.

#### **Iné lieky a Zerit**

Ak ste teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak užívate didanozín, používaný na liečbu infekcie HIV, neužívajte Zerit.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate ktorýkoľvek z nasledovných liekov, pretože sa môžu objaviť nežiaduce interakcie.

- zidovudín, používaný na liečbu infekcie HIV
- doxorubicín, používaný na liečbu nádora
- ribavirín, používaný na liečbu hepatitídy C



### **Zerit a jedlo a nápoje**

Na dosiahnutie maximálneho účinku sa má Zerit užívať nalačno, najlepšie aspoň jednu hodinu pred jedlom. Ak to nie je možné, kapsuly sa môžu tiež užiť spolu s ľahkým jedlom.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

#### *Tehotenstvo*

Musíte sa skontaktovať so svojim lekárom, aby ste prediskutovali možné vedľajšie účinky a prínosy a riziká antiretrovirusovej liečby pre vás a vaše dieťa. Laktátová acidóza (niekedy smrteľná) bola hlásená u tehotných žien, ktoré užívali Zerit v kombinácii s inou antiretrovirusovou liečbou.

**Ak ste počas tehotenstva užívali Zerit, váš lekár môže požadovať pravidelné krvné vyšetrenia alebo ďalšie diagnostické vyšetrenia na sledovanie vývoja vášho dieťaťa. U detí, ktorých matky počas tehotenstva užívali NRTI, prevážil prínos ochrany pred HIV rizikom vedľajších účinkov.**

#### *Dojčenie*

Povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte. HIV-infikovaným ženám sa odporúča, aby za žiadnych okolností nedojčili v snahe zabrániť prenosu HIV na dieťa.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Zerit môže spôsobiť závrat a ospalosť.

Ak sa vás to týka, nevedzte vozidlá a nepoužívajte žiadne nástroje alebo stroje.

### **Zerit obsahuje laktózu**

Kapsuly obsahujú laktózu. Ak vám váš lekár povedal, že nepijete niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

## **3. Ako užívať Zerit**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára. Lekár vám určil dennú dávku na základe vašej hmotnosti a vašich individuálnych vlastností. Dodržujte, prosím, tieto odporúčania presne, pretože je to najvhodnejší spôsob ako oddialiť vývoj rezistencie na liek. Nepremeňte dávkovanie. Pokračujte v užívaní tohto lieku, pokiaľ váš lekár nerozhodne inak.

Pre dospelých, ktorých telesná hmotnosť presahuje 30 kg, je zvyčajná úvodná dávka 30 alebo 40 mg podávaná dvakrát denne (približne s 12-hodinovým odstupom medzi každou dávkou).

Pre získanie optimálneho vstrebávania sa majú kapsuly zapíť pohárom vody, najlepšie najmenej jednu hodinu pred jedlom a nalačno. Ak to nie je možné, Zerit sa tiež môže užiť spolu s ľahkým jedlom.

Ak máte problémy s prehĺtaním kapsúl, požiadaajte svojho lekára o zmenu liekovej formy tohto lieku na roztok alebo tiež môžete kapsulu opatrne otvoriť a jej obsah zmiešať s malým množstvom nejakého jedla.

#### **Použitie u detí**

Pre deti, ktorých telesná hmotnosť je 30 kg alebo viac, je zvyčajná úvodná dávka 30 mg alebo 40 mg podávaná dvakrát denne (približne s 12-hodinovým odstupom medzi každou dávkou).

Deti staršie ako 3 mesiace, u ktorých je telesná hmotnosť nižšia ako 30 kg, majú dostávať dávku 1 mg/kg dvakrát denne.

#### **Ak užijete viac Zeritu, ako máte**

Ak užijete viac kapsúl alebo ich niekto prehltnie omylom, nehrozí bezprostredné nebezpečenstvo. Požiadaajte však o radu svojho lekára alebo najbližšiu nemocnicu.

#### **Ak zabudnete užiť Zerit**

Ak náhodou vynecháte dávku, potom jednoducho užite obvyklú dávku vo zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

#### **Ak prestanete užívať Zerit**

Rozhodnutie ukončiť užívanie Zeritu prekonzultujte so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Pri liečení infekcie HIV nie je vždy možné rozlíšiť vedľajšie účinky vyvolané užívaním Zeritu, súčasným užívaním iných liekov alebo komplikáciami, ktoré môžu sprevádzať infekciu. Preto je dôležité, aby ste informovali svojho lekára o akýchkoľvek zmenách vášho zdravotného stavu.

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Liečba stavudínom (Zeritom) často spôsobuje stratu tuku z nôh, rúk a tváre (lipoatrofia). Ukázalo sa, že tento úbytok telesného tuku po ukončení liečby stavudínom je úplne vratný. Váš lekár má sledovať znaky lipoatrofie (straty tuku). Povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete akýkoľvek úbytok tuku z vašich nôh, rúk a tváre. Ak sa tieto znaky objavia, liečba Zeritom sa má ukončiť a vaša liečba HIV sa má zmeniť.

U pacientov liečených Zeritom sa zaznamenali nasledovné vedľajšie účinky:

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- asymptomatická laktatémia (hromadenie kyseliny v krvi)
- lipoatrofia
- depresia
- periférne neuroplogické príznaky zahŕňajúce periférnu neuropatiu, parestéziu a periférnu neuritídu (zníženie citlivosti, slabosť, trpnutie alebo bolesť rúk a nôh)
- závrat, neobvyklé sny, bolesť hlavy
- insomnie (ťažkosti so spánkom), somnolencia (ospanlivosť), neobvyklé myslenie
- hnačka, bolesť brucha (bolesť žalúdka alebo nepríjemný pocit)
- nevoľnosť, dyspepsia (porucha trávenia)
- vyrážka, pruritus (svrbenie)
- únava (mimoriadna únava)

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- laktátová acidóza (hromadenie kyseliny v krvi) v niektorých prípadoch zahŕňajúca motorickú slabosť (slabosť ramien, rúk alebo nôh)
- gynekomastia (zväčšenie prsníkov u mužov)
- anorexia (strata chuti do jedla), úzkosť, emočná labilita
- pankretitída (zápal podžalúdkovej žľazy), vracanie
- hepatitída (zápal pečene), žltacka (zožltnutie kože alebo očí)
- žihľavka (svrbiaca vyrážka), artralgia (bolesť kĺbov)
- myalgia (svalová bolesť), asténia (neobvyklá únava alebo slabosť)

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- anémia
- hyperglykémia (vysoká hladina cukru v krvi)
- steatóza pečene (tuk v pečeni)

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 ľudí)

- trombocytopénia, neutropénia (poruchy krvi)
- diabetes mellitus (cukrovka)
- motorická slabosť (najčastejšie zaznamenaná ako prejav symptomatickej hyperlaktatémie alebo syndrómu laktátovej acidózy)
- zlyhanie pečene

#### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárničku. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V](#).

Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

#### 5. Ako uchovávať Zerit

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku, štítku na fľaši a/alebo na blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte pri teplote do 25 °C (aclar/Al blistre).

Uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C (HDPE blistre).

Uchováajte v pôvodnom obale.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

#### 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

##### Čo Zerit obsahuje

- Liečivo je staťudín (40 mg)
- Ďalšie zložky prášku obsiahnutého v tvrdej kapsule sú: laktóza (240 mg), magnéziumstearát, mikrokryštalická celulóza a sodná soľ karboxymetylškrobu.
- Zložky obalu kapsuly sú želatína, farbivo oxidu železitého (E172), oxid kremičitý, natriummetárylsulfát a farbivo oxidu titaničitého (E171).
- Obal kapsuly je označený jedným čiernym tlačiarenským atramentom obsahujúcim šelak, polyglýkol, čistenú vodu, hydroxid draselný a oxid železitý (E172).

##### Ako vyzerá Zerit a obsah balenia

Zerit 40 mg tvrdé kapsuly sú tmavooranžové s označením “BMS 1967” na jednej strane a “40” na druhej strane kapsuly.

Zerit 40 mg tvrdé kapsuly sú dodávané v blistroch v počte 56 tvrdých kapsúl alebo vo fľaši v počte 60 tvrdých kapsúl. Fľaša obsahuje vysúšadlo z dôvodu ochrany kapsúl pred nadmernou vlhkosťou.

##### Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

##### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough  
Kent, ME11 5EL  
Veľká Británia

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**Belgique/België/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Тел/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 49-0

**Nederland**

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

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tel: + 372 640 1030  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 220

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {mesiac rok}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu/>

## Písomná informácia pre používateľa

### Zerit 200 mg prášok na perorálny roztok stavudín

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Zerit a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zerit
3. Ako užívať Zerit
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zerit
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Zerit a na čo sa používa

Zerit patrí do špecifickej skupiny protívírusových liekov, známych tiež ako antiretrovírusové lieky nazývané nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI).

Tieto lieky sa používajú na liečbu infekcie spôsobenej vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV).

Tento liek v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi znižuje HIV vírusovú záťaž organizmu a udržuje ju na nízkom stupni. Takisto zvyšuje počet CD4 buniek. Tieto CD4 bunky hrajú dôležitú úlohu pri zachovaní zdravého imunitného systému, čo pomáha bojovať proti infekciám. Odpoveď pacientov na liečbu Zeritom je rovná. Váš lekár bude preto sledovať účinnosť vašej liečby.

Zerit môže zlepšiť váš stav, ale nevylieči vašu HIV infekciu. Infekciu HIV môžete preniesť napriek tomu, že užívate tento liek, hoci účinná antiretrovírusová liečba toto riziko znižuje.

Porozprávajte sa so svojím lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie nakazeniu iných ľudí.

Počas liečby sa môžu objaviť iné infekcie v súvislosti s oslabenou imunitou (oportúnne infekcie). Budú vyžadovať špecifickú a niekedy preventívnu liečbu.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zerit

##### Neužívajte Zerit

- ak ste alergický na stavudín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.
- ak užívate didanozín, používaný na liečbu infekcie HIV.

##### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Zerit, obráťte sa na svojho lekára.

Skôr ako začnete liečbu Zeritom, oznámte svojmu lekárovi:

- ak máte ochorenie obličiek alebo pečene (ako je hepatitída)

- ak ste mali v minulosti periférnu neuropatiu (pretrvávajúce mravenčenie, necitlivosť alebo bolesť nôh a/alebo rúk)
- ak ste prekonalí pankreatitídu (zápal podžalúdkovej žľazy).

Zerit môže niekedy vyvolať stav so smrteľnými následkami spojený so zväčšením pečene, ktorý sa volá laktátová acidóza. Tento stav sa zvyčajne neprejaví do niekoľkých mesiacov po začatí liečby. Tento zriedkavý, ale veľmi závažný vedľajší účinok sa objavuje častejšie u žien, najmä obéznych. Okrem toho boli zaznamenané zriedkavé prípady zlyhania pečene/zlyhania obličiek alebo hepatitídy končiacej úmrtím.

Pacienti s chronickou hepatitídou B alebo C a liečení antiretrovírusovými látkami majú zvýšené riziko vzniku závažných a potenciálne smrteľných vedľajších účinkov na pečeň a môžu vyžadovať krvné testy na kontrolu pečefných funkcií.

Ak sa u vás objaví jeden z nasledovných príznakov, vyhľadajte svojho lekára:

- pretrvávajúca necitlivosť, pálenie alebo bolesť nôh a/alebo rúk (toto môže naznačovať začiatok periférnej neuropatie, vedľajšieho účinku na nervy), svalová slabosť
- bolesť brucha, nevoľnosť alebo vracanie
- zrýchlený a prehĺbený dych, malátnosť (môžu naznačovať zápal podžalúdkovej žľazy, poruchu pečene, ako je hepatitída alebo laktátová acidóza).

U niektorých pacientov s pokročilou HIV infekciou (AIDS) a oportúnnou infekciou v anamnéze sa v krátkom čase po začatí liečby proti HIV môžu vyskytnúť znaky alebo príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede tela, ktorá mu umožňuje bojovať s infekciami, ktoré môžu byť prítomné bez akýchkoľvek zjavných príznakov. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie, okamžite informujte o tom, prosím, svojho lekára. Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorou trpíte, sa môžu okrem oportunistických infekcií objaviť poruchy imunitného systému (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Poruchy imunitného systému sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, palpitácie, tremor alebo hyperaktivitu, informujte o tom, prosím, bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.

Počas liečby Zeritom je častá postupná strata podkožného tuku (tuk vyskytujúci sa pod kožou), čo je najviditeľnejšie na tvári a na nohách a rukách. Ak zaznamenáte takéto zmeny, kontaktujte lekára.

#### Problémy s kosťami

U niektorých pacientov užívajúcich Zerit sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené prerušením prísunu krvi do kosti). Niektoré z mnohých rizikových faktorov pre rozvoj tohto ochorenia môžu byť okrem iného dĺžka kombinovanej protívirusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, závažné potlačenie imunitných reakcií, vyšší index telesnej hmotnosti. Znakmi osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesť kĺbov (najmä boky, kolena a ramena) a ťažkosti pri pohybe. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, informujte, prosím, svojho lekára.

#### **Iné lieky a Zerit**

Ak ste už užívali, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak užívate didanozín, používaný na liečbu infekcie HIV, neužívajte Zerit.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate ktorýkoľvek z nasledovných liekov, pretože sa môžu objaviť nežiaduce interakcie.

- zidovudín, používaný na liečbu infekcie HIV
- doxorubicín, používaný na liečbu nádora
- ribavirín, používaný na liečbu hepatitídy C

### **Zerit a jedlo a nápoje**

Na dosiahnutie maximálneho účinku sa má Zerit užívať nalačno, najlepšie aspoň jednu hodinu pred jedlom. Ak to nie je možné, Zerit sa môže tiež užiť spolu s ľahkým jedlom.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

#### *Tehotenstvo*

Musíte sa skontaktovať so svojim lekárom, aby ste prediskutovali možné vedľajšie účinky a prínosy a riziká antiretrovírusovej liečby pre vás a vaše dieťa. Laktátová acidóza (niekedy smrteľná) bola hlásená u tehotných žien, ktoré užívali Zerit v kombinácii s inou antiretrovírusovou liečbou.

**Ak ste počas tehotenstva užívali Zerit, váš lekár môže požadovať pravidelné krvné vyšetrovanie alebo ďalšie diagnostické vyšetrenia na sledovanie vývoja vášho dieťaťa. U detí, ktorých matky počas tehotenstva užívali NRTI, prevážil prínos ochrany pred HIV rizikom z vedľajších účinkov.**

#### *Dojčenie*

Povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte. HIV-infikovaným ženám sa odporúča, aby za žiadnych okolností nedojčili v snahe zabrániť prenosu HIV na dieťa.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Zerit môže spôsobiť závrat a ospalosť.

Ak sa vás to týka, nevedzte vozidlá a nepoužívajte žiadne nástroje alebo stroje.

### **Zerit obsahuje sacharózu a konzervačné látky**

Po príprave s vodou obsahuje roztok 50 mg sacharózy v jednom ml roztoku. To sa má vziať do úvahy u pacientov s diabetom mellitus (cukrovkou). Ak váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku. Môže škodiť zubom.

Tento liek obsahuje metylhydroxybenzoát (E218) a propylhydroxybenzoát (E216), ktoré môžu spôsobiť alergické reakcie (možné oneskorenie).

### **3. Ako užívať Zerit**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára. Lekár vám určí dennú dávku na základe vašej hmotnosti a vašich individuálnych vlastností. Dodržujte presne tieto odporúčania presne, pretože je to najvhodnejší spôsob ako oddialiť vývoj rezistencie na liek. Neveďte dávkovanie. Pokračujte v užívaní tohto lieku, pokiaľ váš lekár nerozhodne inak.

Pre dospelých, ktorých telesná hmotnosť presahuje 30 kg, je zvyčajná úvodná dávka 30 alebo 40 mg podávaná dvakrát denne (približne 12-hodinovým odstupom medzi každou dávkou).

Pre získanie optimálneho vstrebávania sa má Zerit užiť najmenej jednu hodinu pred jedlom a nalačno. Ak to nie je možné, Zerit sa tiež môže užiť spolu s ľahkým jedlom.

Roztok pripravíte zmiešaním prášku s 202 ml vody alebo pomalým pridávaním vody po horný okraj štítiku fľaše, označený značkami šípok. Dôkladne uzatvorte fľašu uzáverom a dobre ňou potrate, kým sa prášok úplne nerozpustí a užite alebo nalejte roztok do priloženej odmerky. Požiadajte lekárničku, aby vám poskytla injekčnú striekačku na presné odmeranie perorálnej dávky pre deti, ktorým sa podáva dávka menšia ako 10 ml. Neobávajte sa, ak je roztok po zmiešaní s vodou mierne zakalený; je to normálne. V prípade potreby sa poraďte s lekárnikom, aby vám pomohol s touto prípravou.

### **Použitie u detí**

Pre deti, ktorých telesná hmotnosť je 30 kg alebo viac, je zvyčajná úvodná dávka 30 alebo 40 mg podávaná dvakrát denne (približne s 12-hodinovým odstupom medzi každou dávkou).



Deti mladšie ako 13 dní od narodenia majú dostať dávku 0,5 mg/kg dvakrát denne. Deti staršie ako 14 dní, ktorých telesná hmotnosť je nižšia ako 30 kg, majú dostať dávku 1 mg/kg dvakrát denne.

**Ak užijete viac Zeritu, ako máte**

Ak ste užili väčšie množstvo roztoku alebo ak ho niekto prehltné omylom, nehrozí bezprostredné nebezpečenstvo. Požiadajte však o radu svojho lekára alebo najbližšiu nemocnicu.

**Ak zabudnete užiť Zerit**

Ak náhodou vynecháte dávku, potom jednoducho užite obvyklú dávku vo zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

**Ak prestanete užívať Zerit**

Rozhodnutie ukončiť užívanie Zeritu prekonzultujte so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

**4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Pri liečení infekcie HIV nie je vždy možné rozlíšiť vedľajšie účinky vyplývajúce z užívania Zeritu, súčasným užívaním iných liekov alebo komplikáciami, ktoré môže spôsobovať infekcia. Preto je dôležité, aby ste informovali svojho lekára o akýchkoľvek zmenách vášho zdravotného stavu.

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Liečba stavudínom (Zeritom) často spôsobuje stratu tuku z nôh, rúk a tváre (lipoatrofia). Ukázalo sa, že tento úbytok telesného tuku po ukončení liečby stavudínom nie je úplne vratný. Váš lekár má sledovať znaky lipoatrofie (straty tuku). Povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete akýkoľvek úbytok tuku z vašich nôh, rúk a tváre. Ak sa tieto znaky objavia, liečba Zeritom sa má ukončiť a vaša liečba HIV sa má zmeniť.

U pacientov liečených Zeritom sa zaznamenali nasledovné vedľajšie účinky:

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- asymptomatické laktatémia (hromadenie kyseliny v krvi)
- lipoatrofia
- deprezia
- periférne neurologické príznaky zahŕňajúce periférnu neuropatiu, parestéziu a periférnu neuropatiu (zníženie citlivosti, slabosť, trpnutie alebo bolesť rúk a nôh)
- závrat, abnormálne sny, bolesť hlavy
- insomnia (ťažkosti so spánkom), somnolencia (ospanlivosť), neobvyklé myslenie
- hnačka, bolesť brucha (bolesť žalúdka alebo nepríjemný pocit)
- nevoľnosť, dyspepsia (porucha trávenia)
- vyrážka, pruritus (svrbenie)
- únava (mimoriadna únava)

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- laktátová acidóza (hromadenie kyseliny v krvi) v niektorých prípadoch zahŕňajúca motorickú slabosť (slabosť ramien, rúk alebo nôh)
- gynekomastia (zväčšenie prsníkov u mužov)
- anorexia (strata chuti do jedla), úzkosť, emočná labilita

- pankreatitída (zápal podžalúdkovej žľazy), vracanie
- hepatitída (zápal pečene), žltacka (zožltnutie kože alebo očí)
- žihľavka (svrbiaca vyrážka), artralgia (bolesť kĺbov)
- myalgia (svalová bolesť), asténia (neobvyklá únava alebo slabosť)

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- anémia
- hyperglykémia (vysoká hladina cukru v krvi)
- steatóza pečene (tuk v pečeni)

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 ľudí)

- trombocytopénia, neutropénia (poruchy krvi)
- diabetes mellitus (cukrovka)
- motorická slabosť (najčastejšie zaznamenaná ako prejav symptomatickej hyperlaktatémie alebo syndrómu laktátovej acidózy)
- zlyhanie pečene

#### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárničku. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v prílohe 2](#).

Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

#### 5. Ako uchovávať Zerit

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši a na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Suchý prášok uchovávajú pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred nadmernou vlhkosťou.

Pripravený perorálny roztok je stále použitelný 30 dní v chladničke (pri teplote 2 °C - 8 °C).

Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

#### 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Zerit obsahuje

- Liečivo je stavudín (200 mg)
- Ďalšie zložky prášku sú: čerešňová aróma, metylhydroxybenzoát (E218), propylhydroxybenzoát (E216), oxid kremičitý, simetikon, sodná soľ karmelózy, kyselina sorbová, emulgátor a sacharóza.

#### Ako vyzerá Zerit a obsah balenia

Prášok obsahuje 200 mg stavudínu. Pripravený roztok obsahuje 1 mg stavudínu v jednom ml. Pred prípravou je Zerit prášok sivobiely až bledoružový zrnitý prášok. Po príprave s 202 ml vody vznikne 210 ml bezfarebného až slaboružového mierne zakaleného roztoku.

Zerit 200 mg prášok na perorálny roztok je dodávaný vo fľašiach obsahujúcich 200 ml roztoku.

#### Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii  
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Írsko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**Belgique/België/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tel: + 372 640 1000 Tlf: + 47 67 55 53 50

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 371 67708347 Tel: + 44 (0800) 7311736

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 7311736

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {mesiac rok}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu/>.