

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zerit 15 mg trde kapsule
Zerit 20 mg trde kapsule
Zerit 30 mg trde kapsule
Zerit 40 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zerit 15 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 15 mg stavudina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 80,84 mg brezvodne laktoze.

Ena trda kapsula vsebuje 40,42 mg laktoze monohidrata.

Zerit 20 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 20 mg stavudina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 121,30 mg brezvodne laktoze.

Ena trda kapsula vsebuje 60,66 mg laktoze monohidrata.

Zerit 30 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 30 mg stavudina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 121,09 mg brezvodne laktoze.

Ena trda kapsula vsebuje 60,54 mg laktoze monohidrata.

Zerit 40 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 40 mg stavudina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 159,06 mg brezvodne laktoze.

Ena trda kapsula vsebuje 78,53 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Zerit 15 mg trde kapsule

Trda kapsula je rdeča in rumena, neprozorna, z oznako "BMS" nad BMS kodo "1964" na eni strani in "15" na drugi strani.

Zerit 20 mg trde kapsule

Trda kapsula je rjava, neprozorna, z oznako "BMS" nad BMS kodo "1965" na eni strani in "20" na drugi strani.

Zerit 30 mg trde kapsule

Trda kapsula je svetlo in temno oranžna, neprozorna, z oznako "BMS" nad BMS kodo "1966" na eni strani in "30" na drugi strani.

Zerit 40 mg trde kapsule

Trda kapsula je temno oranžna, neprozorna, z oznako "BMS" nad BMS kodo "1967" na eni strani in "40" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zerit je v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje okužbe z virusom HIV pri odraslih in otrocih (starejših od 3 mesecev), vendar le, če uporaba drugih protiretrovirusnih zdravil ni mogoča. Zdravljenje z zdravilom Zerit je treba omejiti na najkrajši možen čas (glejte poglavje 4.2).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora začeti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem okužbe s HIV (glejte tudi poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki zdravljenje začnejo z zdravilom Zerit, je treba zdravljenje omejiti na najkrajši možen čas in zdravljenje nato takoj, ko je mogoče, zamenjati z ustreznim alternativnim zdravljenjem. Bolnike, ki nadaljujejo zdravljenje z zdravilom Zerit, je treba pogosto nadzorovati in zdravljenje takoj, ko je mogoče, zamenjati z ustreznim alternativnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Odrasli: Priporočeno odmerjanje pri peroralni uporabi je

Bolnikova telesna masa	Odmerek zdravila Zerit
< 60 kg	30 mg dvakrat na dan (na 12 ur)
≥ 60 kg	40 mg dvakrat na dan (na 12 ur)

Pediatrična populacija

Mladostniki, otroci in dojenčki, starejši od treh mesecev: Priporočeno odmerjanje pri peroralni uporabi je

Bolnikova telesna masa	Odmerek zdravila Zerit
< 30 kg	1 mg/kg dvakrat na dan (na 12 ur)
≥ 30 kg	odmerjanje je enako kot za odrasle

Pri dojenčkih, mlajših od 3 mesecev, moramo uporabljati zdravilo Zerit v obliki praška. Odrasli bolniki, ki imajo težave s požiranjem kapsul, se morajo s svojim zdravnikom posvetovati o možnosti uporabe tega zdravila v obliki praška za peroralno raztopino.

Prosimo, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za prašek.

Prilagoditve odmerka

Periferna nevropatija: Če se pojavijo simptomi periferne nevropatije (njena značilnost so ponavadi dolgotrajna omrtvelost, mravljinčenje ali bolečine v stopalih in/ali dlaneh) (glejte poglavje 4.4), je treba zdravljenje zamenjati z alternativnim, če je to primerno. V redkih primerih, v katerih to ni primerno, se lahko razmisli o zmanjšanju odmerka stavudina, pri čemer je treba zagotoviti skrben nadzor nad simptomi periferne nevropatije in zagotoviti zadovoljivo zaviranje razmnoževanja virusa. Možne koristi zmanjšanja odmerka je v vsakem primeru treba primerjati s tveganji, ki so lahko posledica tovrstnega ukrepa (znižanje znotrajceličnih koncentracij).

Posebne populacije

Starostniki: Zdravila Zerit niso posebej preučevali pri bolnikih, starejših od 65 let.

Okvara jeter: Začetnega odmerka ni treba prilagajati.

Okvara ledvic: Priporočeni so naslednji odmerki

Bolnikova telesna masa	Odmerek zdravila Zerit (glede na očistek kreatinina)	
	26-50 ml/min	≤ 25 ml/min (vključno z odvisnimi od dialize*)
< 60 kg	15 mg dvakrat na dan	15 mg na 24 ur
≥ 60 kg	20 mg dvakrat na dan	20 mg na 24 ur

*Bolniki na hemodializi naj zdravilo Zerit vzamejo po koncu hemodialize, v dneh ko nimajo dialize, pa ob istem času.

Izločanje stavudina v urinu je tudi ena glavnih poti eliminacije pri pediatričnih bolnikih, zato se lahko očistek stavudina pri pediatričnih bolnikih z okvaro ledvic spremeni. Priporočil za specifično prilagoditev odmerkov zdravila Zerit pri tej populaciji bolnikov zaradi pomanjkanja podatkov sicer ni mogoče dati, vendar je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka in/ali podalšanju intervala med odmerki, sorazmerno zmanjšanju pri odraslih. Za otroke z okvaro ledvic, mlajše od 3 mesecev, ni priporočil glede odmerjanja.

Način uporabe

Za optimalno absorpcijo mora bolnik zdravilo Zerit vzeti na prazen želodec (to je vsaj 1 uro pred obrokom), če pa to ni mogoče, ga lahko vzame tudi skupaj z lahkim obrokom. Bolnik lahko zdravilo Zerit jemlje tudi tako, da trdo kapsulo previdno odpre in njeno vsebino zmeša s hrano.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1. Sočasna uporaba z didanozinom, zaradi možnosti pojava resnih in/ali življenje ogrožujočih neželenih učinkov, zlasti laktacidoze, nepravilnega delovanja jeter, pankreatitisa ali periferne nevropatije (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Čeprav se je izkazalo, da učinkovita virusna supresija s protiretrovirusno terapijo bistveno zmanjša tveganje spolnega prenosa, preostalega tveganja ni mogoče izključiti. V skladu z nacionalnimi smernicami je treba sprejeti previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa.

Zdravljenje s stavudinom je povezano s številnimi hudimi neželenimi učinki, kot so laktacidoza, lipotrofija in polinevropatija, za katere je možen mehanizem nastanka mitohondrijska toksičnost. Zaradi teh možnih tveganj je potrebno pri vsakem bolniku oceniti koristi in tveganja ter natančno razmisliti o drugih možnostih protiretrovirusnega zdravljenja (glejte *Laktacidoza*, *Lipotrofija* ter *Periferna nevropatija* spodaj in poglavje 4.8).

Laktacidoza: Med uporabo stavudina je bila opisana laktacidoza, ponavadi skupaj s hepatomegalijo in steatozo jeter. Zgodnji simptomi (simptomatska hiperlaktatemija) vključujejo blage prebavne težave (navzeo, bruhanje in bolečine v trebuhu), nespecifično splošno slabo počutje, izgubo teka, hujšanje, respiratorne simptome (hitro in/ali globoko dihanje) ali nevrološke simptome (vključno z motorično šibkostjo). Umrljivost zaradi laktacidoze je visoka in je lahko povezana s pankreatitisom, odpovedjo jeter, odpovedjo ledvic ali motorično paralizo.

Praviloma se laktacidoza pojavi po nekajmesečnem ali večmesečnem zdravljenju.

Če se pojavijo simptomatska hiperlaktatemija in metabolična acidoza/laktacidoza, napredujoča hepatomegalija ali hitro zviševanje aminotransferaz, je treba zdravljenje s stavudinom prekiniti.

Previdnost je potrebna med uporabo stavudina pri bolnikih (predvsem pri ženskah s prekomerno telesno težo) s hepatomegalijo, hepatitisom ali drugimi znanimi dejavniki tveganja za bolezen jeter ali steatozo jeter (vključno z določenimi zdravili in alkoholom). Še posebej ogroženi utegnejo biti bolniki, ki so hkrati okuženi z virusom hepatitisa C in se zdravijo z interferonom alfa in ribavirinom.

Bolj ogrožene bolnike je treba natančno spremljati (glejte tudi poglavje 4.6).

Bolezni jeter: Opisani so primeri hepatitisa ali odpovedi jeter, ki je bila v nekaterih primerih usodna. Varnost in učinkovitost stavudina nista ugotovljeni pri bolnikih s pomembno osnovno boleznijo jeter. Bolnike s kroničnim hepatitisom B ali C, ki dobivajo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, bolj ogrožajo hudi in potencialno usodni neželeni učinki na jetrih. V primeru sočasne protivirusne terapije proti hepatitisu B in C je treba upoštevati tudi relevantne informacije o teh zdravilih.

Pri bolnikih z že obstoječo disfunkcijo jeter (s kroničnim aktivnim hepatitisom vred) se med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem pogosteje pojavljajo nepravilnosti v delovanju jeter, zato jih je treba nadzirati v skladu s standardno prakso. Če se bolniki jeter pri takšnih bolnikih poslabša, je treba razmisliti o prekinitvi ali prenehanju zdravljenja.

Če raven transaminaz hitro poraste ($ALT/AST > 5$ -kratna zgornja normalna meja, (ZNM)), je treba razmisliti o prenehanju uporabe zdravila Zerit in morebitnih drugih hepatotoksičnih zdravil.

Lipoatrofija: V povezavi s toksičnostjo za mitochondrije se je pokazalo, da stavudin povzroča izgubo podkožnega maščevja, ki je najbolj opazna na obrazu, udih in zadnjici.

V randomiziranih, nadzorovanih preskušanjih pri bolnikih, ki se še niso zdravili, se je klinična lipoatrofija pogosteje razvila pri bolnikih, ki so se zdravili s stavudinom, kot pri bolnikih, ki so se zdravili z drugimi nukleozidi (tenofovir ali abakavir). Slikanje z dvoenergijsko rentgensko absorpciometrijo (DEXA) je pokazalo, da se je pri bolnikih, ki se zdravijo s stavudinom, v celoti zmanjšala količina maščevja na okončinah v primerjavi z bolniki, ki se zdravijo z drugimi nukleozidnimi in nukleotidnimi zaviralci reverzne transkriptaze (abakavir, tenofovir ali zidovudin), pri katerih se je količina maščevja na okončinah povečala ali pa se ni spremenila. Incidenca in resnost lipoatrofije se pri zdravljenju s stavudinom povečujeta s časom. V kliničnih preskušanjih je pri prehodu iz zdravljenja s stavudinom na zdravljenje z drugimi nukleozidi (tenofovir ali abakavir) prišlo do povečanja količine maščevja na okončinah, medtem ko se je klinična lipoatrofija izboljšala le malo ali pa sploh ni. Zaradi možnih tveganj pri uporabi zdravila Zerit, vključno z lipoatrofijo, je treba pri vsakem bolniku oceniti koristi in tveganja ter natančno razmisliti o uporabi drugih protiretrovirusnih zdravil. Bolnike, ki prejemajo zdravilo Zerit, je treba pogosto spremljati zaradi možnosti pojava simptomov lipoatrofije. Če se ti simptomi pojavijo, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Zerit.

Telesna masa in presnovni parametri: Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

Periferna nevropatija: Pri do 20% bolnikov, ki se zdravijo z zdravilom Zerit, se bo razvila periferna nevropatija, ki se bo najverjetneje pojavila po nekajmesečnem zdravljenju. Bolniki z anamnezo

periferni nevropatije ali z drugimi dejavniki tveganja (npr. alkohol, zdravila kot je izoniazid) so še posebej ogroženi. Pri bolnikih je treba spremljati simptome (dolgotrajna omrtvelost, mravljinčenje ali bolečina v stopalih ali dlaneh) in v primeru njihove prisotnosti zamenjati način zdravljenja (glejte poglavje 4.2 in *Nepriporočljive kombinacije*, spodaj).

Pankreatitis: Pri bolnikih z anamnezo pankreatitisa je incidenca med uporabo zdravila Zerit približno 5%, pri bolnikih brez takšne anamneze pa približno 2%. Skrbno je treba spremljati bolnike, ki jih pankreatitis posebno ogroža in tiste, ki jemljejo zdravila, ki lahko povzročajo pankreatitis.

Sindrom imunske reaktivacije: Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "combination antiretroviral therapy") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis carinii* povzročena pljučnica. Kakršne koli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno. Poročajo, da s hudo imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot je Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja.

Osteonekroza: čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o vseh osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART – combination antiretroviral therapy) ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Intoleranca za laktozo: trda kapsula vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali na absorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Nepriporočljive kombinacije: Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki so prejeli stavudin skupaj s hidroksisečnino in didanozinom (glejte poglavje 4.3), so poročali o pankreatitisu (usodnem in neusodnem) in periferni nevropatiji (ki je bila v nekaterih primerih huda). V obdobju spremljanja zdravila po prihodu na trg so pri bolnikih, okuženih s HIV, ki so prejeli protiretrovirusna zdravila in hidroksisečnino, poročali o hepatotoksičnih učinkih in odpovedi jeter s smrtnim izidom; usodni jetrni dogodki so bili najpogostejše opisani pri bolnikih, ki so se zdravili s stavudinom, hidroksisečnino in didanozinom. Hidroksisečnino zato ne smemo uporabljati pri zdravljenju okužb s HIV.

Starostniki: Zdravilo Zerit ni posebej raziskano pri bolnikih, starejših od 65 let.

Pediatrska uporaba

Dojenčki, mlajši od treh mesecev: Na voljo so podatki o varnosti iz kliničnih preskušanj, ki so zajele do 6-tedensko zdravljenje pri 179 novorojenčkih in dojenčkih, mlajših od 3 mesecev (glejte poglavje 4.8).

Posebno pozornost je treba nameniti anamnezi o protiretrovirusnem zdravljenju in profilu odpornosti na HIV pri materi.

Mitohondrijska disfunkcija po izpostavljenosti in utero: nukleoz(t)idni analogi lahko vplivajo na delovanje mitohondrijev do različne stopnje, kar je najbolj izraženo pri stavudinu, didanozinu in zidovudinu. Obstajajo poročila o mitohondrijski disfunkciji pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni nukleozidnim analogom (glejte tudi poglavje 4.8); ta zadevajo predvsem zdravljenje z režimi, ki vključujejo zidovudin. Glavni opisani neželeni učinki so hematološke motnje (anemija, nevtropenija) in presnovne motnje (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti neželeni učinki so bili pogosto prehodni. Redko so poročali o primerih nevroloških motenj, ki nastopijo kasneje (hipertonija, konvulzije, nenormalno obnašanje). Trenutno ni znano, ali so takšne

nevrološke motnje prehodne ali trajne. Te ugotovitve je treba upoštevati pri vseh otrocih, ki so bili *in utero* izpostavljeni nukleoz(t)idnim analogom ter kažejo hude klinične znake neznane etiologije, zlasti nevrološke znake. Te ugotovitve ne vplivajo na trenutna nacionalna priporočila o uporabi protiretrovirusnega zdravljenja pri nosečnicah za preprečitev vertikalnega prenosa okužbe z virusom HIV.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kombinacija stavudina z didanozinom je kontraindicirana, saj obe zdravili predstavljata veliko tveganje za mitohondrijsko toksičnost (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Stavudin se aktivno izloča v ledvičnih tubulih, zato so možne interakcije z drugimi zdravili, ki se tudi aktivno izločajo, npr. s trimetoprimom. Ni pa ugotovljenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij z lamivudinom.

Fosforilacija zidovudina in stavudina poteka s celičnim encimom (timidin-kinazo), ki prednostno fosforilira zidovudin, tako da se zmanjša fosforilacija stavudina v njegovo aktivno trifosfatno obliko. Zato zidovudin ni priporočljivo uporabljati hkrati s stavudinom.

Študije *in vitro* kažejo, da aktiviranje stavudina zavirata doksorubicin in ribavirin, ne pa druga zdravila, ki se uporabljajo proti okužbi s HIV in se podobno fosforilirajo (npr. didanozin, zalcitabin, ganciklovir in foskarnet), zato je pri sočasnem dajanju stavudina in tistih doksorubicina ali ribavirina potrebna previdnost. Vpliv stavudina na fosforilacijsko kinetiko drugih nukleozidnih analogov razen zidovudina ni raziskan.

Klinično pomembnih interakcij stavudina ali stavudina in didanozina z nelfinavirom niso opazili.

Stavudin ne zavira glavnih izooblik citokroma P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP3A4), zato ni verjetno, da bi se pojavile klinično pomembne interakcije z zdravili, ki se presnavljajo po teh poteh.

Ker se stavudin ne veže na beljakovine, ni pričakovati, da bi spremenil farmakokinetiko zdravil, vezanih na beljakovine.

Formalnih raziskav interakcij z drugimi zdravili ni bilo.

Pediatrska populacija

Študije o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili so bile izvedene le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravila Zerit se med nosečnostjo ne sme uporabljati, če to ni nujno potrebno.

Klinične izkušnje pri nosečnicah so omejene, vendar pa so poročali o prirojenih hibah in splavih.

V raziskavi AI455-094, opravljeni v Južni Afriki, so pri 362 parih mater in dojenčkov proučevali preprečevanje prenosa z matere na otroka. V raziskavo so vključili nosečnice v obdobju od 34. do 36. gestacijskega tedna, ki še niso bile zdravljene s protiretrovirusnimi zdravili in so do poroda dobivale protiretrovirusno zdravljenje. Novorojenčki so dobivali protiretrovirusno profilakso z istim zdravilom, kot ga je jemala mati; prvič so ga dobili v 36 urah po rojstvu in so ga prejeli 6 tednov. V kraku s stavudinom so novorojenčke 6 tednov zdravili z 1 mg stavudina/kg dvakrat na dan. Spremljali so jih do 24-tega tedna starosti.

Pare mater in dojenčkov so randomizirali tako, da so dobile bodisi stavudin (n = 91), didanozin (n = 94), stavudin in didanozin (n = 88) ali zidovudin (n = 89).

95% intervali zaupanja za prenos z matere na otroka so bili 5,4–19,3% (stavudin), 5,2–18,7% (didanozin), 1,3–11,2% (stavudin in didanozin) in 1,9–12,6% za zidovudin.

Preliminarni podatki o varnosti iz te raziskave (glejte tudi poglavje 4.8) kažejo večjo umrljivost dojenčkov (10%) v skupini, zdravljeni s stavudinom in didanozinom, kot v skupinah, zdravljenih s stavudinom (2%), didanozinom (3%) ali zidovudinom (6%). Kažejo tudi večjo incidenco mrtvorojenosti v skupini s stavudinom in didanozinom. V tej raziskavi niso zbirali podatkov o mlečni kislini v serumu.

Vendar je bila pri nosečnicah, ki so dobivale kombinacijo didanozina in stavudina – z drugimi protiretrovirusnimi zdravili ali brez njih – opisana laktacidoza, ki je bila včasih usodna (glejte poglavja 4.3 in 4.4). Embrio-fetalne toksične učinke so pri živalih ugotavljali le pri visoki ravni izpostavljenosti. Predklinične raziskave kažejo, da stavudin prehaja skozi placento (glejte poglavje 5.3). Dokler ni na voljo dodatnih podatkov, se sme zdravilo Zerit med nosečnostjo uporabljati le po posebnem razmisleku; informacij, na podlagi katerih bi lahko zdravilo Zerit priporočili za preprečevanje prenosa HIV z matere na otroka, ni dovolj.

Dojenje

Priporočljivo je, da s HIV okužene ženske ne dojijo, da ne bi prišlo do prenosa HIV. Podatkov o izločanju stavudina v materinem mleku pri človeku ni dovolj, da bi omogočali oceno ogroženosti dojenčka. Raziskave pri doječih podganah so pokazale, da se stavudin izloča v materinem mleku. Zato je materam treba naročiti, naj nehajo dojit, preden začnejo jemati zdravilo Zerit.

Plodnost

Pri podganah, ki so bile izpostavljene visokim koncentracijam (216-krat večjim kot pri priporočenem kliničnem odmerku), niso našli dokazov o vplivu na sposobnost razmnoževanja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Stavudin lahko povzroči omotico in/ali zaspanost. Bolnikom je treba naročiti, da v primeru pojava tovrstnih simptomov ne smejo opravljati potencialno nevarnih opravil, kot sta vožnja vozil ali upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Zdravljenje s stavudinom je povezano s številnimi hudimi neželenimi učinki, kot so laktacidoza, lipoatrofija in polineuropatija, za katere je možen mehanizem nastanka mitohondrijska toksičnost. Zaradi teh možnih tveganj je potrebno pri vsakem bolniku oceniti koristi in tveganja ter natančno razmisliti o drugem protiretrovirusnem zdravljenju (glejte poglavje 4.4 in spodaj).

Pri <1% bolnikov, ki so prejeli stavudin v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, so poročali o primerih laktacidoze, ki je bila včasih usodna in je bila ponavadi povezana s hudo hepatomegalijo in steatozo jeter (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki so prejeli kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, ki je vključevalo tudi zdravilo Zerit, so v redkih primerih poročali o motorični oslabeledosti. Večina teh primerov se je pojavila v okviru simptomatske hiperlaktatemije ali sindroma laktacidoze (glejte poglavje 4.4). Razvoj motorične oslabeledosti lahko posnema klinično sliko Guillain-Barréjevega sindroma (vključno z odpovedjo dihanja). Simptomi se lahko nadaljujejo ali poslabšajo po prekinitvi zdravljenja.

Med uporabo stavudina so poročali o hepatitisu ali odpovedi jeter, ki je bila v nekaterih primerih usodna (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki so se zdravili s stavudinom v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, so pogosto poročali o lipoatrofiji (glejte poglavje 4.4).

Periferno nevropatijo so opazili v študijah, v katerih so zdravilo Zerit uporabljali v kombinaciji z lamivudinom in efavirenzom; pogostnost perifernih nevroloških simptomov je bila 19% (6% zmernih do hudih), delež prekinitev zaradi nevropatije je bil 2%. Po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi uporabe stavudina so simptomi ponavadi izzveneli.

Pankreatitis, ki je bil v nekaterih primerih usoden, so opisali pri 2 do 3% bolnikov, vključenih v klinične študije z monoterapijo (glejte poglavje 4.4). V študijah kombiniranega zdravljenja z zdravilom Zerit so pankreatitis zabeležili pri < 1% bolnikov.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki (zmerni do hudi), ki bi lahko bili povezani z zdravljenjem (na osnovi preskusa raziskovalca) in o katerih so poročali pri 467 bolnikih, zdravljenih z zdravilom Zerit v kombinaciji z lamivudinom in efavirenzom v dveh randomiziranih kliničnih preskušanjih in v potekajoči polgoročni spremljevalni študiji (srednja vrednost skupnega časa spremljanja: 56 tednov z razponom do 119 tednov), so navedeni spodaj. Navedeni so tudi neželeni učinki, ki so jih v povezavi s protiretrovirusnim zdravljenjem, ki vključuje stavudin, opazili pri spremljanju zdravila na tržišču. Pogostnost spodaj naštetih neželenih učinkov je opredeljena upoštevaje naslednji dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	redki: anemija* zelo redki: nevtropenija*, trombocitopenija*
Bolezni endokrinega sistema:	občasni: ginekomastija
Presnovne in prehranske motnje:	pogosti: lipoatrofija**, asimptomatska hiperlaktatemija občasni: laktacidoza (ki v nekaterih primerih vključuje motorično šibkost), anoreksija redki: hiperglikemija* zelo redki: sladkorna bolezen*
Psihiatrične motnje:	pogosti: depresija občasni: anksioznost, čustvena labilnost
Bolezni živčevja:	pogosti: periferni nevrološki simptomi, vključno s periferno nevropatijo, parestezijami in perifernim nevritikom; omotica; nenormalne sanje; glavobol, nespečnost; nenormalno mišljenje; zaspanost zelo redki: motorična šibkost* (najpogostejša opazna v primeru simptomatske hiperlaktatemije ali sindroma laktacidoze)
Bolezni prebavil:	pogosti: diareja, bolečine v trebuhu, navzea, dispepsija občasni: pankreatitis, bruhanje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:	občasni: hepatitis ali zlatenica redki: hepatična steatoza* zelo redki: odpoved jeter**
Bolezni kože in podkožja:	pogosti: izpuščaj, pruritus občasni: urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:	občasni: artralgiya, mialgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:	pogosti: utrujenost občasni: astenija

* Neželeni učinki, opaženi po prihodu zdravila na tržišče, v povezavi s protiretrovirusnimi režimi zdravljenja, ki so vsebovali stavudin.

** Za podrobnosti glejte poglavje Opis nekaterih neželenih učinkov.

Opis nekaterih neželenih učinkov

Sindrom imunske reaktivacije: Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "*combination antiretroviral therapy*") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročajo o avtoimunskih boleznih (kot je Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Lipoatrofija: Pokazalo se je, da stavudin povzroča izgubo podkožnega maščevja, ki je najbolj opazna na obrazu, udih in zadnjici. Pojavnost in izrazitost lipoatrofije sta odvisni od kumulativne izpostavljenosti, ki ob prekinitvi zdravljenja s stavudinom pogosto ni reverzibilna. Bolnike je treba med zdravljenjem z zdravilom Zerit redno ocenjevati in povprašati glede znakov lipoatrofije. Če se ugotovi, da se razvija lipoatrofija, je treba zdravljenje z zdravilom Zerit prekiniti (glejte poglavje 4.4).

Presnovni parametri: Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Osteonekroza: opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART). Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Odstopanja od normalnih vrednosti laboratorijskih preiskav: Med laboratorijskimi nenormalnostmi, opisanimi v teh dveh raziskavah in v potekajoči spremljevalni raziskavi, so bila zvišanja ALT ($> 5 \times \text{ZNM}$) pri 3%, AST ($> 5 \times \text{ZNM}$) pri 3% in lipaze ($\geq 2,1 \text{ ZNM}$) pri 3% bolnikov v skupini, ki je dobivala zdravilo Zerit. O nevtropeniji ($< 750 \text{ celic/mm}^3$) so poročali pri 5%, trombocitopeniji (trombociti $< 50.000/\text{mm}^3$) pri 2% in o nizkem hemoglobinu ($< 8 \text{ g/dl}$) pri $< 1\%$ bolnikov, ki so dobivali zdravilo Zerit.

Makrocitoze v teh raziskavah niso ocenjevali, vendar je bilo v eni od prejšnjih raziskav ugotovljeno, da je povezana z zdravilom Zerit ($\text{MCV} > 112 \text{ fl}$ se je pojavil pri 30% bolnikov, ki so dobivali zdravilo Zerit).

Pediatrična populacija

Mladostniki, otroci in dojenčki: Neželeni učinki in resne laboratorijske nenormalnosti, zabeleženi pri pediatričnih bolnikih v starosti od rojstva do konca adolescence, ki so v kliničnih raziskavah dobivali stavudin, so bili na splošno podobne vrste in podobno pogosti kot tisti pri odraslih. Toda klinično pomembna periferna nevropatija je bila manj pogosta. Te raziskave vključujejo ACTG 240, v kateri je 105 pediatričnih bolnikov, starih od 3 mesece do 6 let, dobivalo zdravilo Zerit v odmerku 2 mg/kg/dan 6,4 mesece (srednja vrednost trajanja terapije); kontrolirano klinično raziskavo, v kateri je 185 novorojenčkov dobivalo zdravilo Zerit v odmerku 2 mg/kg/dan bodisi samega ali v kombinaciji z didanozinom, in sicer od rojstva do 6 tednov starosti ter klinično raziskavo, v kateri je 8 novorojenčkov dobivalo zdravilo Zerit v odmerku 2 mg/kg/dan v kombinaciji z didanozinom in nelfinavirom od rojstva do 4 tedna starosti.

V raziskavi AI455-094 (glejte tudi poglavje 4.6) so varnost spremljali le šest mesecev, kar je morda premalo, da bi zajeli dolgoročne podatke o nevroloških neželenih učinkih in toksičnosti za mitohondrije. Pomembne laboratorijske nenormalnosti 3. do 4. stopnje pri 91 dojenčkih, zdravljenih s stavudinom so bile: majhno število levkocitov pri 7%, nizek hemoglobin pri 1% in zvišanje ALT pri 1%; nenormalnosti lipaze ni bilo. Podatkov o mlečni kislini v serumu niso zbirali. Med terapevtskimi skupinami niso ugotovili opaznih razlik v pogostnosti neželenih učinkov na zdravilo. Vendar pa je bila umrljivost dojenčkov v skupini, zdravljeni s stavudinom in didanozinom, večja (10%) kot v skupinah, zdravljenih s stavudinom (2%) didanozinom (3%) ali zidovudinom (6%). V skupini, ki je dobivala stavudin in didanozin, je bila večja tudi incidenca mrtvorodenosti.

Moteno delovanje mitohondrijev: Pregled zbirke podatkov o varnosti, zbranih v obdobju po pridobitvi dovoljenja za promet, kaže, da so se v populaciji novorojenčkov in dojenčkov, izpostavljenih enemu ali več nukleozidnim analogom, pojavili neželeni učinki, ki nakazujejo moteno delovanje mitohondrijev (glejte tudi poglavje 4.4). Novorojenčki in dojenčki stari ≤ 3 mesece so bili HIV-negativni, starejši dojenčki pa so bili praviloma pozitivni. Značilnosti neželenih učinkov pri novorojenčkih in dojenčkih, starih ≤ 3 mesece, so bile zvečanje koncentracije mlečne kisline, nevtropenija, anemija, trombocitopenija, zvišanje jetrnih transaminaz in zvišanje lipidov, vključno s hipertrigliceridemijo. Pri starejših dojenčkih je bilo premalo poročil, da bi bilo mogoče ugotoviti vzorec.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje pri odraslih, ki so dobivali do 12-kratne priporočene dnevne odmerke, niso odkrile akutnih toksičnih učinkov. Med zapleti kroničnega prevelikega odmerjanja bi lahko bili periferna nevropatija in moteno delovanje jeter. Srednji hemodializni očistek stavudina je 120 ml/min. Prispevek tega k celotni eliminaciji v primeru prevelikega odmerjanja ni znan. Ni znano, ali se stavudin odstranjuje s peritonealno dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze, oznaka ATC: J05AF04

Mehanizem delovanja

Timidinski analog stavudin celične kinaze fosforilirajo v stavudintrifosfat, ki zavira reverzno transkriptazo HIV, ker tekmuje z naravnim substratom, timidintrifosfatom. Zavira tudi sintezo virusne DNA, ker povzroči zaključitev verige DNA zaradi pomanjkanja 3'-hidroksilne skupine, potrebne za podaljševanje DNA. Na zavrtje s stavudintrifosfatom je občutljiva tudi celična DNA-polimeraza γ , medtem ko je za zavrtje celične polimeraze α potrebna 4.000-krat večja, za zavrtje celične polimeraze β pa 40-krat večja koncentracija kot za zavrtje reverzne transkriptaze HIV.

Odpornost

Zdravljenje s stavudinom lahko selekcionira in/ali okvari mutacije timidinskih analogov (TAM - *thymidine analogue mutations*), ki so povezane z odpornostjo proti zidovudinu. *In vitro* je zmanjšanje občutljivosti subtilno. Potrebni sta dve mutaciji timidinskih analogov ali več (običajno M41L in T215Y), preden se občutljivost za stavudin zmanjša ($> 1,5$ -krat).

Te mutacije timidinskih analogov so pri zdravljenju virusnih okužb s stavudinom enako pogoste kot pri zdravljenju z zidovudinom. Klinični pomen teh ugotovitev je, da se je v primeru prisotnosti mutacije timidinskih analogov, še posebej v primeru M41L in T215Y, treba običajno izogniti uporabi stavudina.

Na delovanje stavudina vpliva tudi odpornost proti več zdravilom, ki spremlja mutacije, kakršna je Q151 M. Razen tega pa so pri bolnikih, ki so prejeli stavudin/didanozin ali stavudin/lamivudin, poročali o mutaciji K65R. Pri bolnikih, ki so prejeli samo stavudin, o pojavu te mutacije niso poročali. Stavudin *in vitro* povzroči selekcijo mutacije V75T, kar občutljivost za stavudin zmanjša za 2-krat. Ta mutacija se pojavi pri približno 1% bolnikov, ki se zdravijo s stavudinom.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravilo Zerit so raziskali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, npr. z didanozinom, lamivudinom, ritonavirjem, indinavirjem, sakinavirjem, efavirenzom in nelfinavirjem.

Bolniki, ki se še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili

V 48-tedenski, randomizirani, dvojno slepi študiji (AI455-099) je 391 predhodno nezdravljenih bolnikov prejelo zdravilo Zerit (40 mg dvakrat na dan) v kombinaciji z lamivudinom (150 mg dvakrat na dan) in efavirenzom (600 mg enkrat na dan). Srednja vrednost števila celic CD4 v izhodišču je bila 272 celic/mm³ (razpon od 61 do 1.215 celic/mm³), srednja vrednost HIV-1 RNA v plazmi pa 4,80 log₁₀ kopij/ml (razpon 2,6 do 5,9 log₁₀ kopij/ml). Bolniki so bili večinoma moškega spola (70%) in nebelci (58%), njihova srednja starost pa je bila 33 let (razpon od 18 do 68 let).

V 48-tedenski, randomizirani, dvojno slepi študiji (AI455-096) je 76 predhodno nezdravljenih bolnikov prejelo zdravilo Zerit (40 mg dvakrat na dan) v kombinaciji z lamivudinom (150 mg

dvakrat na dan) in efavirenzom (600 mg enkrat na dan). Srednja vrednost števila celic CD4 v izhodišču je bila 261 celic/mm³ (razpon od 63 do 962 celic/mm³), srednja vrednost HIV-1 RNA v plazmi pa 4,63 log₁₀ kopij/ml (razpon 3,0 do 5,9 log₁₀ kopij/ml). Bolniki so bili večinoma moškega spola (76%) in belci (66%), njihova srednja starost pa je bila 34 let (razpon od 22 do 67 let).

Rezultati študij AI455-099 in AI455-096 so prikazani v Preglednici 1. Namen obeh študij je bil primerjati dve obliki zdravila Zerit. Ena od teh oblik je trenutno dostopna na tržišču, njeno odmerjanje pa je v skladu z odobrenim povzetkom glavnih značilnosti zdravila. Prikazani so le podatki, ki se nanašajo na obliko, ki je dostopna na tržišču.

Preglednica 1: Izidi učinkovitosti v 48. tednu (Študiji AI455-099 in AI455-096)

Parameter	AI455-099	AI455-096
	Zerit + lamivudin + efavirenz n=391	Zerit + lamivudin + efavirenz n=76
Vrednost HIV RNA < 400 kopij/ml, odziv zdravljenja, %		
Vsi bolniki	73	66
Vrednost HIV RNA < 50 kopij/ml, odziv zdravljenja, %		
Vsi bolniki	55	58
Srednja sprememba vrednosti HIV RNA od izhodišča, log₁₀ kopij/ml		
Vsi bolniki	-2,83 (n=321 ^a)	-2,64 (n=58)
Srednja sprememba vrednosti števila celic CD4 od izhodišča, celice/mm³		
Vsi bolniki	182 (n=314)	195 (n=55)

^a Število ovrednotenih bolnikov.

Pediatrična populacija

Uporabo stavudina pri mladostnikih, otrocih in dojenčkih podpirajo podatki o farmakokinetiki in varnosti pri pediatričnih bolnikih (glejte tudi poglavja 4.3 in 5.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost je $86 \pm 18\%$. Po večkratnem zaužitju odmerkov 0,5-0,67 mg/kg je bila dosežena vrednost C_{max} 810 ± 175 ng/ml. C_{max} in AUC sta se v območju intravenskih odmerkov od 0,0625 do 0,75 mg/kg in peroralnih od 0,033 do 4,0 mg/kg zvečevali sorazmerno. Pri osmih bolnikih, ki so dobivali 40 mg dvakrat na dan na tešče, je bila AUC_{0-12h} v stanju dinamičnega ravnovesja 1884 ± 227 ng·ur/ml (18%) (srednja vrednost $\pm$ SD [% IZ]), C_{max} 536 ± 146 ng/ml (27%) in C_{min} 9 ± 8 ng/ml (89%). Raziskava pri asimptomatskih bolnikih je pokazala, da je v primeru uporabe stavudina s standardiziranim, zelo mastnim obrokom, sistemska izpostavljenost podobna kot v pogojih na tešče, medtem ko je C_{max} manjša, t_{max} pa daljši. Klinični pomen tega ni jasn.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je 46 ± 21 l. V cerebrospinalnem likvorju je bilo mogoče stavudin odkriti šele najmanj 2 uri po peroralni uporabi. Štiri ure po uporabi je razmerje med cerebrospinalno tekočino in plazmo $0,39 \pm 0,06$. Po ponavljajoči uporabi na 6, 8 ali 12 ur niso ugotovili pomembnega kopičenja stavudina. Vezava stavudina na beljakovine v serumu je bila v koncentracijskem območju od 0,01 do 11,4 µg/ml zanemarljiva. Stavudin se enakomerno razporedi med rdečimi krvnimi celicami in plazmo.

Presnova

Pri zdravih prostovoljcih je po peroralnem 80-mg odmerku z radioaktivnim izotopom ¹⁴C označenega stavudina nespremenjeni stavudin glavna z zdravilom povezana komponenta skupne radioaktivnosti,

ki kroži v plazmi. Vrednost $AUC(inf)$ za stavudin je znašala 61% vrednosti $AUC(inf)$ skupne radioaktivnosti v obtoku. Presnovki vključujejo oksidirani stavudin, glukuronidne konjugate stavudina in njegove oksidirane presnovke ter *N*-acetilcisteinski konjugat riboze po glikozidnem cepljenju, kar kaže, da je timin tudi presnovek stavudina.

Izločanje

Pri zdravih prostovoljcih se je po peroralnem 80-mg odmerku z radioaktivnim izotopom ^{14}C označenega stavudina približno 95% skupne radioaktivnosti izločilo z urinom, 3% pa z blatom. Približno 70% peroralno danega odmerka stavudina se je izločilo z urinom v nespremenjeni obliki. Srednji ledvični očistek izvirne učinkovine je približno 272 ml/min, kar je približno 67% navideznega peroralnega očistka, kar kaže na aktivno tubulno sekrecijo poleg glomerulne filtracije.

Pri z virusom HIV okuženih bolnikih skupni očistek stavudina znaša 594 ± 164 ml/min, ledvični očistek pa 237 ± 98 ml/min. Kaže, da je celotni očistek stavudina pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, večji, ledvični očistek pa podoben kot pri zdravih prostovoljcih. Mehanizem in klinični pomen te razlike nista znana. Po intravenski aplikaciji se 42% (razpon: od 13% do 87%) odmerka izloči z urinom v nespremenjeni obliki. Ustrezne vrednosti po enkratnem peroralnem odmerku so 35% (razpon: od 8% do 72%), po ponavljajočih se peroralnih odmerkih pa 40% (razpon: od 12% do 82%). Po enkratnem in ponavljajočih se odmerkih srednji končni razpolovni čas izločanja stavudina znaša od 1,3 do 2,3 ure in ni odvisen od odmerka. *In vitro* na CEM T-celicah (celična linija humanih T-limfoblastoidnih celic) in mononuklearnih celicah iz periferne krvi znotrajcelični razpolovni čas stavudintrifosfata znaša 3,5 ure, kar podpira odmerjanje zdravila dvakrat na dan.

Farmakokinetika stavudina ni odvisna od časa, ker je razmerje med $AUC_{(ss)}$ v stanju dinamičnega ravnovesja in $AUC_{(0-t)}$ po prvem odmerku približno 1. Intra- in interindividualne razlike v farmakokinetičnih značilnostih stavudina po peroralni uporabi so majhne (približno 15% intra- in 25% interindividualno).

Posebne populacije

Okvara ledvic: očistek stavudina se zmanjšuje z zmanjševanjem očistka kreatinina, zato je pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic odmerki zdravila Zerit priporočljivo prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter: farmakokinetika stavudina pri bolnikih z okvaro jeter je bila podobna kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter.

Pediatrična populacija

Mladostniki, otroci in dojenčki: Celotna izpostavljenost stavudinu je bila primerljiva pri mladostnikih, otrocih in dojenčkih ≥ 14 dni, ki so dobivali odmerek 2 mg/kg/dan, in odraslimi, ki so dobivali 1 mg/kg/dan. Navidezni peroralni očistek je bil približno 14 ml/min/kg pri otrocih, starih od 5 tednov do 15 let, 12 ml/min/kg pri dojenčkih, starih od 14 do 28 dni, in 5 ml/min/kg pri dojenčkih na dan rojstva. Od dve do tri ure po odmerku je bilo razmerje med stavudinom v cerebrospinalnem likvorju in plazmi od 16 do 125% (srednja vrednost: $59\% \pm 35\%$).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri živalih dobljeni podatki so pri zelo visoki ravni izpostavljenosti pokazali embrio-fetalne toksične učinke. Raziskava *ex vivo* z uporabo modela človeške placente je pokazala, da pride stavudin v plodov obtok s preprosto difuzijo. Raziskava na podganah je prav tako pokazala prehajanje stavudina skozi placento; v plodovih tkivih je zdravilo doseglo koncentracijo, ki je znašala približno 50% koncentracije v materini plazmi.

Stavudin je bil genotoksičen v preizkusih *in vitro* v človeških limfocitih s trifosforilacijsko aktivnostjo (pri katerih niso ugotovili "ravni brez učinka" [*no-effect level*]), v mišjih fibroblastih ter v *in vivo* preizkusu za kromosomske aberacije. Podobne učinke so opažali pri drugih nukleozidnih analogih. Stavudin je bil pri zelo visoki ravni izpostavljenosti kancerogen pri miših (tumorji jeter) in podganah (tumorji jeter – holangiocelularni, hepatocelularni, mešani hepatoholangiocelularni – in/ali žilni ter

karcinomi sečnega mehurja). Ob odmerkih 400 mg/kg/dan pri miših oz. 600 mg/kg/dan pri podganah (ki ustrezata izpostavljenosti ~ 39- oz. 168-krat pričakovani izpostavljenosti pri človeku) niso zabeležili kancerogenosti, kar nakazuje, da je kancerogeni potencial stavudina med kliničnim zdravljenjem nepomemben.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

laktoza
magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza
natrijev karboksimetilškrob

Ovojnica kapsule

želatina
železov oksid kot barvilo (E172)
koloidni silicijev dioksid
natrijev lavrilsulfat
titanov dioksid (E171)

Črno črnilo vsebuje

šlak
propilenglikol
prečiščeno vodo
kalijev hidroksid
železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25°C. (Aclar/Alu pretisni omoti).

Shranjujte pri temperaturi do 30°C (HDPE platenke).

Shranjujte v originalni ovojnini.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

HDPE platenke z za otroke varno navojno zaporko (60 trdih kapsul v eni platenki).

Pretisni omoti iz aclar/aluminija s 14 trdimi kapsulami v pretisnem omotu in 4 pretisnimi omoti (56 trdih kapsul) v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/96/009/001 - 008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 8. maj 1996
Datum zadnjega podaljšanja: 20. april 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Zerit 200 mg prašek za peroralno raztopino

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena plastenka vsebuje 200 mg stavudina.

Rekonstituirana raztopina vsebuje 1 mg stavudina na mililiter.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena plastenka vsebuje 31,5 mg propilparahidroksibenzoata (E216)

Ena plastenka vsebuje 315 mg metilparahidroksibenzoata (E218)

Ena plastenka vsebuje 10,15 g saharoze

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za peroralno raztopino

sivobel do blede rožnat zrnat prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zerit je v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje okužbe z virusom HIV pri odraslih in otrocih (od rojstva). Vendar le, če uporaba drugih protiretrovirusnih zdravil ni mogoča. Zdravljenje z zdravilom Zerit je treba omejiti na najkrajši možen čas (glejte poglavje 4.2).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem okužbe z virusom HIV (glejte tudi poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki zdravljenje začnejo z zdravilom Zerit, je treba zdravljenje omejiti na najkrajši možen čas in zdravljenje, nato takoj, ko je mogoče, zamenjati z ustreznim alternativnim zdravljenjem.

Bolnike, ki nadaljujejo zdravljenje z zdravilom Zerit, je treba pogosto nadzirati in zdravljenje takoj, ko je mogoče, zamenjati z ustreznim alternativnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Odrasli: Priporočeno odmerjanje pri peroralni uporabi je

Bolnikova telesna masa	Odmerek zdravila Zerit
< 60 kg	30 mg dvakrat na dan (na 12 ur)
≥ 60 kg	40 mg dvakrat na dan (na 12 ur)

Pediatrična populacija

Mladostniki, otroci in dojenčki: Priporočeno odmerjanje pri peroralni uporabi je

Bolnikova starost in/ali telesna masa	Odmerek zdravila Zerit
---------------------------------------	------------------------

od rojstva* do 13. dne starosti	0,5 mg/kg dvakrat na dan (na 12 ur)
starost vsaj 14 dni in telesna masa < 30 kg	1 mg/kg dvakrat na dan (na 12 ur)
≥ 30 kg	odmerjanje je enako kot za odrasle

*Zmanjšano odmerjanje pri novorojenčkih, starih od 0 do 13 dni, temelji na povprečnih raziskovalnih podatkih, zato se lahko zgodi, da ne ustreza individualnim razlikam v dozorevanju ledvic. Priporočil za odmerjanje pri novorojenčkih z gestacijsko starostjo < 37 tednov ni.

Pri dojenčkih, mlajših od 3 mesecev, moramo uporabljati zdravilo Zerit v obliki praška. Odrasli bolniki, ki imajo težave s požiranjem kapsul, se morajo s svojim zdravnikom posvetovati o možnosti uporabe tega zdravila v obliki praška za peroralno raztopino.

Za navodila za pripravo glejte poglavje 6.6.

Prilagoditve odmerka

Periferna nevropatija: Če se pojavijo simptomi periferne nevropatije (njena značilnost so ponavadi dolgotrajna omrtvelost, mravljinčenje ali bolečine v stopalih in/ali dlaneh) (glejte poglavje 4.4), je treba zdravljenje zamenjati z alternativnim, če je to primerno. V redkih primerih, kjer to ni primerno, se lahko razmisli o zmanjšanju odmerka stavudina, pri čemer je treba zagotoviti skrben nadzor nad simptomi periferne nevropatije in zagotoviti zadovoljivo zaviranje razmnoževanja virusa. Možne koristi zmanjšanja odmerka je v vsakem primeru treba primerjati s tveganji, ki so lahko posledica tovrstnega ukrepa (znižanje znotrajceličnih koncentracij).

Posebne populacije

Starostniki: Zdravila Zerit niso posebej preučevali pri bolnikih, starejših od 65 let.

Okvara jeter: Začetnega odmerka ni treba prilagajati.

Okvara ledvic: Priporočeni so naslednji odmerki:

Bolnikova telesna masa	Odmerek zdravila Zerit (glede na očistek kreatinina)	
	26-50 ml/min	≤ 25 ml/min (vključno z odvisnimi od dialize*)
< 60 kg	15 mg dvakrat na dan	15 mg na 24 ur
≥ 60 kg	20 mg dvakrat na dan	20 mg na 24 ur

* Bolniki na hemodializi naj zdravilo Zerit vzamejo po koncu hemodialize, v dneh, ko nimajo dialize, pa ob istem času.

Izločanje stavudina v urinu je tudi ena glavnih poti eliminacije pri pediatričnih bolnikih, zato se lahko očistek stavudina pri pediatričnih bolnikih z okvaro ledvic spremeni. Priporočil za specifično prilagoditev odmerkov zdravila Zerit pri tej populaciji bolnikov zaradi pomanjkanja podatkov sicer ni mogoče dati, vendar je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka in/ali podaljšanju intervala med odmerki, sorazmerno zmanjšanju pri odraslih. Za otroke z okvaro ledvic, mlajše od 3 mesecev, ni priporočil glede odmerjanja.

Način uporabe

Za optimalno absorpcijo mora bolnik zdravilo Zerit vzeti na prazen želodec (to je vsaj 1 uro pred obrokom), če pa to ni mogoče, ga lahko vzame tudi skupaj z lahkim obrokom.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba z didanozinom, zaradi možnosti pojava resnih in/ali življenje ogrožujočih neželenih učinkov, zlasti laktacidoze, nepravilnega delovanja jeter, pankreatitisa ali periferne nevropatije (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Čeprav se je izkazalo, da učinkovita virusna supresija s protiretrovirusno terapijo bistveno zmanjša tveganje spolnega prenosa, preostalega tveganja ni mogoče izključiti. V skladu z nacionalnimi smernicami je treba sprejeti previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa.

Zdravljenje s stavudinom je povezano s številnimi hudimi neželenimi učinki, kot so laktacidoza, lipoatrofija in polinevropatija, za katere je možen mehanizem nastanka mitohondrijska toksičnost. Zaradi teh možnih tveganj je potrebno pri vsakem bolniku oceniti koristi in tveganja ter natančno razmisliti o drugih možnostih protiretrovirusnega zdravljenja (glejte *Laktacidoza*, *Lipoatrofija* ter *Periferna nevropatija* spodaj in poglavje 4.8).

Laktacidoza: Med uporabo stavudina je bila opisana laktacidoza, ponavadi skupaj s hepatomegalijo in steatozo jeter. Zgodnji simptomi (simptomatska hiperlaktatemija) vključujejo blage prebavne težave (navzeo, bruhanje in bolečine v trebuhu), nespecifično splošno slabo počutje, izgubo tehta, hujšanje, respiratorne simptome (hitro in/ali globoko dihanje) ali nevrološke simptome (vključno z motorično šibkostjo). Umrljivost zaradi laktacidoze je visoka in je lahko povezana s pankreatitisom, odpovedjo jeter, odpovedjo ledvic ali motorično paralizo.

Praviloma se laktacidoza pojavi po nekajmesečnem ali večmesečnem zdravljenju.

Če se pojavijo simptomatska hiperlaktatemija in metabolična acidoza/laktacidoza, napredujoča hepatomegalija ali hitro zviševanje aminotransferaz, je treba zdravljenje s stavudinom prekiniti. Previdnost je potrebna med uporabo stavudina pri bolnikih (predvsem pri ženskah s prekomerno telesno težo) s hepatomegalijo, hepatitisom ali drugimi znanimi dejavniki tveganja za bolezen jeter ali steatozo jeter (vključno z določenimi zdravili in alkoholom). Še posebej ogroženi utegnejo biti bolniki, ki so hkrati okuženi z virusom hepatitisa C in se zdravijo z interferonom alfa in ribavirinom. Bolj ogrožene bolnike je treba natančno spremljati (glejte tudi poglavje 4.6).

Bolezni jeter: Opisani so primeri hepatitisa ali odpovedi jeter, ki je bila v nekaterih primerih usodna. Varnost in učinkovitost stavudina nista zagotovljeni pri bolnikih s pomembno osnovno boleznijo jeter. Bolnike s kroničnim hepatitisom B ali C, ki dobivajo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, bolj ogrožajo hudi in potencialno usodni neželeni učinki na jetrih. V primeru sočasne protivirusne terapije proti hepatitisu B in C je treba upoštevati tudi relevantne informacije o teh zdravilih.

Pri bolnikih z že obstoječo disfunkcijo jeter (s kroničnim aktivnim hepatitisom vred) se med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem pogostejše pojavljajo nepravilnosti v delovanju jeter, zato jih je treba nadzirati v skladu s standardno prakso. Če se bolezen jeter pri takšnih bolnikih poslabša, je treba razmisliti o prekinitvi ali prenehanju zdravljenja.

Če raven transaminaz hitro poraste ($ALT/AST > 5$ -kratna zgornja normalna meja, (ZNM)), je treba razmisliti o prenehanju uporabe zdravila Zerit in morebitnih drugih hepatotoksičnih zdravil.

Lipoatrofija: V povezavi s toksičnostjo za mitohondrije se je pokazalo, da stavudin povzroča izgubo podkožnega maščevja, ki je najbolj opazna na obrazu, udih in zadnjici.

V randomiziranih, nadzorovanih preskušanjih pri bolnikih, ki se še niso zdravili, se je klinična lipoatrofija pogostejše razvila pri bolnikih, ki so se zdravili s stavudinom, kot pri bolnikih, ki so se zdravili z drugimi nukleozidi (tenofovir ali abakavir). Slikanje z dvoenergijsko rentgensko absorpcijometrijo (DEXA) je pokazalo, da se je pri bolnikih, ki se zdravijo s stavudinom, v celoti zmanjšala količina maščevja na okončinah v primerjavi z bolniki, ki se zdravijo z drugimi nukleozidnimi in nukleotidnimi zaviralci reverzne transkriptaze (abakavir, tenofovir ali zidovudin), pri katerih se je količina maščevja na okončinah povečala ali pa se ni spremenila. Incidenca in resnost lipoatrofije se pri zdravljenju s stavudinom povečujeta s časom. V kliničnih preskušanjih je pri prehodu iz zdravljenja s stavudinom na zdravljenje z drugimi nukleozidi (tenofovir ali abakavir) prišlo

do povečanja količine maščevja na okončinah, medtem ko se je klinična lipoatrofija izboljšala le malo ali pa sploh ne. Zaradi možnih tveganj pri uporabi zdravila Zerit, vključno z lipoatrofijo, je treba pri vsakem bolniku oceniti koristi in tveganja ter natančno razmisliti o uporabi drugih protiretrovirusnih zdravil. Bolnike, ki prejemajo zdravilo Zerit, je treba pogosto spremljati zaradi možnosti pojava simptomov lipoatrofije. Če se ti simptomi pojavijo, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Zerit.

Telesna masa in presnovni parametri: Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

Periferna nevropatija: Pri do 20% bolnikov, ki se zdravijo z zdravilom Zerit, se bo razvila periferna nevropatija, ki se bo najverjetneje pojavila po nekajmesečnem zdravljenju. Bolniki z anamnezo periferne nevropatije ali z drugimi dejavniki tveganja (npr. alkohol, zdravila kot je izoniazid) so še posebej ogroženi. Pri bolnikih je treba spremljati simptome (dolgotrajna omrtvelost, mravljinčenje ali bolečina v stopalih ali dlaneh) in v primeru njihove prisotnosti zamenjati način zdravljenja (glejte poglavje 4.2 in *Nepriporočljive kombinacije*, spodaj).

Pankreatitis: Pri bolnikih z anamnezo pankreatitisa je incidenca med uporabo zdravila Zerit približno 5%, pri bolnikih brez takšne anamneze pa približno 2%. Skrbno je treba spremljati bolnike, ki jih pankreatitis posebno ogroža in tiste, ki jemljejo zdravila, ki lahko povzročajo pankreatitis.

Sindrom imunske reaktivacije: Pri s HIV okuženih bolnikih lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "combination antiretroviral therapy") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis carinii* povzročena pljučnica. Kakršnekoli vnetne simptome je treba obravnavati in urediti zdravljenje, kadar je potrebno. Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot je Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja.

Osteonekroza: čeprav je verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART – combination antiretroviral therapy) ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Pomožne snovi: Pripravljeni prašek za peroralno raztopino vsebuje 50 mg saharoze na ml pripravljene raztopine. To je treba upoštevati pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila. Lahko škoduje zobem.

Zdravilo vsebuje metilparahidroksibenzoat (E218) in propilparahidroksibenzoat (E216), ki lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele).

Nepriporočljive kombinacije: Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki so prejeli stavudin skupaj s hidroksisečnino in didanozinom (glejte poglavje 4.3), so poročali o pankreatitisu (usodnem in neusodnem) in periferni nevropatiji (ki je bila v nekaterih primerih huda). V obdobju spremljanja zdravila po prihodu na trg so bili pri bolnikih, okuženih s HIV, ki so prejeli protiretrovirusna zdravila in hidroksisečnino, poročali o hepatotoksičnih učinkih in odpovedi jeter s smrtnim izidom; usodni jetrni dogodki so bili najpogostejše opisani pri bolnikih, ki so se zdravili s stavudinom,

hidroksisečnino in didanozinom. Hidroksisečnine zato ne smemo uporabljati pri zdravljenju okužb s HIV.

Starostniki: Zdravilo Zerit ni posebej raziskano pri bolnikih, starejših od 65 let.

Pediatrična populacija

Dojenčki, mlajši od treh mesecev: Na voljo so podatki o varnosti iz kliničnih preskušanj, ki so zajele do 6-tedensko zdravljenje pri 179 novorojenčkah in dojenčkih, mlajših od 3 mesecev (glejte poglavje 4.8).

Posebno pozornost je treba nameniti anamnezi o protiretrovirusnem zdravljenju in profilu odpornosti seva HIV pri materi.

Mitohondrijska disfunkcija po izpostavljenosti in utero: nukleoz(t)idni analogi lahko vplivajo na delovanje mitohondrijev do različne stopnje, kar je najbolj izraženo pri stavudinu, didanozinu in zidovudinu. Obstajajo poročila o mitohondrijski disfunkciji pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni nukleozidnim analogom (glejte tudi poglavje 4.8); to zadevajo predvsem zdravljenje z režimi, ki vključujejo zidovudin. Glavni opisani neželeni učinki so hematološke motnje (anemija, nevtropenija) in presnovne motnje (hiperlaktatermija, hiperlipazemija). Ti neželeni učinki so bili pogosto prehodni. Redko so poročali o primerih nevroloških motenj, ki nastopijo kasneje (hipertonija, konvulzije, nenormalno obnašanje). Trenutno ni znano, ali so takšne nevrološke motnje prehodne ali trajne. Te ugotovitve je treba upoštevati pri vseh otrocih, ki so bili *in utero* izpostavljeni nukleoz(t)idnim analogom ter kažejo hude klinične znake neznane etiologije, zlasti nevrološke znake. Te ugotovitve ne vplivajo na trenutna nacionalna priporočila o uporabi protiretrovirusnega zdravljenja pri nosečnicah za preprečitev vertikalnega prenosa okužbe z virusom HIV.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kombinacija stavudina z didanozinom je kontraindicirana, saj obe zdravili predstavljata veliko tveganje za mitohondrijsko toksičnost (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Stavudin se aktivno izloča v ledvičnih tubulih, zato so možne interakcije z drugimi zdravili, ki se tudi aktivno izločajo, npr. s trimetoprimom. Ni pa ugotovljenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij z lamivudinom.

Fosforilacija zidovudina in stavudina poteka s celičnim encimom (timidin-kinazo), ki prednostno fosforilira zidovudin, tako da je zmanjša fosforilacija stavudina v njegovo aktivno trifosfatno obliko. Zato zidovudina ni priporočljivo uporabljati hkrati s stavudinom.

Študije *in vitro* kažejo, da aktiviranje stavudina zavirata doksorubicin in ribavirin, ne pa druga zdravila, ki se uporabljajo proti okužbi s HIV in se podobno fosforilirajo (npr. didanozin, zalcitabin, ganciklovir in foskarnet), zato je pri sočasnem dajanju stavudina in bodisi doksorubicina ali ribavirina potrebna previdnost. Vpliv stavudina na fosforilacijsko kinetiko drugih nukleozidnih analogov razen zidovudina ni raziskan.

Klinično pomembnih interakcij stavudina ali stavudina in didanozina z nelfinavirom niso opažali.

Stavudin ne zavira glavnih izooblik citokroma P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP3A4, zato ni verjetno, da bi se pojavile klinično pomembne interakcije z zdravili, ki se presnavljajo po teh poteh.

Ker se stavudin ne veže na beljakovine, ni pričakovati, da bi spremenil farmakokinetiko zdravil, vezanih na beljakovine.

Formalnih raziskav interakcij z drugimi zdravili ni bilo.

Pediatrična populacija

Študije o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili so bile izvedene le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravila Zerit se med nosečnostjo ne sme uporabljati, če to ni nujno potrebno.

Klinične izkušnje pri nosečnicah so omejene, vendar pa so poročali o prirojenih hibah in splavih.

V raziskavi AI455-094, opravljeni v Južni Afriki, so pri 362 parih mater in dojenčkov proučevali preprečevanje prenosa z matere na otroka. V raziskavo so vključili nosečnice v obdobju od 34. do 36. gestacijskega tedna, ki še niso bile zdravljene s protiretrovirusnimi zdravili in so do poroda dobivale protiretrovirusno zdravljenje. Novorojenčki so dobivali protiretrovirusno profilakso z istim zdravilom, kot ga je jemala mati; prvič so ga dobili v 36 urah po rojstvu in so ga prejemali 6 tednov. V kraku s stavudinom so novorojenčke 6 tednov zdravili z 1 mg stavudina/kg dvakrat na dan. Spremljali so jih do 24-tega tedna starosti.

Pare mater in dojenčkov so randomizirali tako, da so dobile bodisi stavudin (n = 94), didanozin (n = 94), stavudin in didanozin (n = 88) ali zidovudin (n = 89).

95% intervali zaupanja za prenos z matere na otroka so bili 5,4–19,3% (stavudin), 5,2–18,7% (didanozin), 1,3–11,2% (stavudin in didanozin) in 1,9–12,6% za zidovudin.

Preliminarni podatki o varnosti iz te raziskave (glejte tudi poglavje 4.8) kažejo večjo umrljivost dojenčkov (10%) v skupini, zdravljeni s stavudinom in didanozinom, kot v skupinah, zdravljenih s stavudinom (2%), didanozinom (3%) ali zidovudinom (6%). Kažejo tudi večjo incidenco mrtvorojenosti v skupini s stavudinom in didanozinom. V tej raziskavi niso zbirali podatkov o mlečni kislini v serumu.

Vendar je bila pri nosečnicah, ki so dobivale kombinacijo didanozina in stavudina – z drugimi protiretrovirusnimi zdravili ali brez njih – opisana laktacidoza, ki je bila včasih usodna (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Embrio-fetalne toksične učinke so pri živalih ugotavljali le pri visoki ravni izpostavljenosti. Predklinične raziskave kažejo, da stavudin prehaja skozi placento (glejte poglavje 5.3). Dokler ni na voljo dodatnih podatkov, se sme zdravilo Zerit med nosečnostjo uporabljati le po posebnem razmisleku; informacij na podlagi katerih bi lahko zdravilo Zerit priporočili za preprečevanje prenosa HIV z matere na otroka, ni dovolj.

Dojenje

Priporočljivo je, da s HIV okužene ženske ne dojijo, da ne bi prišlo do prenosa HIV.

Podatkov o izločitvi stavudina v materinem mleku pri človeku ni dovolj, da bi omogočali oceno ogroženosti dojenčka. Raziskave pri doječih podganah so pokazale, da se stavudin izloča v materinem mleku. Zato je materam treba naročiti, naj nehajo dojit, preden začnejo jemati zdravilo Zerit.

Plodnost

Pri podganah, ki so bile izpostavljene visokim koncentracijam (216-krat večjim kot pri priporočenem kliničnem odmerku), niso našli dokazov o vplivu na sposobnost razmnoževanja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Stavudin lahko povzroči omotico in/ali zaspanost. Bolnikom je treba naročiti, da v primeru pojava tovrstnih simptomov ne smejo opravljati potencialno nevarnih opravil, kot sta vožnja vozil ali upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Zdravljenje s stavudinom je povezano s številnimi hudimi neželenimi učinki, kot so laktacidoza, lipoatrofija in polinevropatija, za katere je možen mehanizem nastanka mitohondrijska toksičnost. Zaradi teh možnih tveganj je potrebno pri vsakem bolniku oceniti koristi in tveganja ter natančno razmisliti o drugem protiretrovirusnem zdravljenju (glejte poglavje 4.4 in spodaj).

Pri < 1% bolnikov, ki so prejeli stavudin v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, so poročali o primerih laktacidoze, ki je bila včasih usodna in je bila ponavadi povezana s hudo hepatomegalijo in steatozo jeter (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki so prejeli kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, ki je vključevalo tudi zdravilo Zerit, so v redkih primerih poročali o motorični oslabeledosti. Večina teh primerov se je pojavila v okviru simptomatske hiperlaktatemije ali sindroma laktacidoze (glejte poglavje 4.4). Razvoj motorične oslabeledosti lahko posnema klinično sliko Guillain-Barréjevega sindroma (vključno z odpovedjo dihanja). Simptomi se lahko nadaljujejo ali poslabšajo po prekinitvi zdravljenja.

Med uporabo stavudina so poročali o hepatitisu ali odpovedi jeter, ki je bila v nekaterih primerih usodna (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki so se zdravili s stavudinom v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, so pogosto poročali o lipoatrofiji (glejte poglavje 4.4).

Periferno nevropatijo so opazili v študijah, v katerih so zdravilo Zerit uporabljali v kombinaciji z lamivudinom in efavirenzom; pogostnost perifernih nevropskih simptomov je bila 19% (6% zmernih do hudih), delež prekinitev zaradi nevropatije je bil 7%. Po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi uporabe stavudina so simptomi ponavadi izzveneli.

Pankreatitis, ki je bil v nekaterih primerih usoden, so opisali pri 2 do 3% bolnikov, vključenih v klinične študije z monoterapijo (glejte poglavje 4.4). V študijah kombiniranega zdravljenja z zdravilom Zerit so pankreatitis zabeležili pri < 1% bolnikov.

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki (zmerni do hudi), ki bi lahko bili povezani z zdravljenjem (na osnovi presoje raziskovalca) in o katerih so poročali pri 467 bolnikih, zdravljenih z zdravilom Zerit v kombinaciji z lamivudinom in efavirenzom v dveh randomiziranih kliničnih preskušanjih in v potekajoči dolgoročni spremljevalni študiji (srednja vrednost skupnega časa spremljanja: 56 tednov z razponom do 119 tednov), so navedeni spodaj. Navedeni so tudi neželeni učinki, ki so jih v povezavi s protiretrovirusnim zdravljenjem, ki vključuje stavudin, opazili pri spremljanju zdravila na tržišču. Pogostnost spodaj naštetih neželenih učinkov je opredeljena upoštevaje naslednji dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	redki: anemija* zelo redki: nevtropenija*, trombocitopenija*
Bolezni endokrinega sistema:	občasni: ginekomastija
Presnovne in prehranske motnje:	pogosti: lipoatrofija**, asimptomatska hiperlaktatemija občasni: laktacidoza (ki včasih vključuje motorično šibkost), anoreksija redki: hiperglikemija* zelo redki: sladkorna bolezen*
Psihiatrične motnje:	pogosti: depresija občasni: anksioznost, čustvena labilnost
Bolezni živčevja:	pogosti: periferni nevrološki simptomi, vključno s periferno nevropatijo, parestezijami in perifernim nevritom; omotica; nenormalne sanje; glavobol, nespečnost; nenormalno mišljenje; zaspanost zelo redki: motorična šibkost* (najpogostejša opazna v primeru simptomatske hiperlaktatemije ali sindroma laktacidoze)
Bolezni prebavil:	pogosti: diareja, bolečine v trebuhu, navzea, dispepsija občasni: pankreatitis, bruhanje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:	občasni: hepatitis ali zlatenica redki: hepatična steatoza* zelo redki: odpoved jeter**
Bolezni kože in podkožja:	pogosti: izpuščaj, pruritus občasni: urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:	občasni: artralgiya, mialgiya
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:	pogosti: utrujenost občasni: astenija

* Neželeni učinki, opaženi po prihodu zdravila na tržišče, v povezavi s protiretrovirusnimi režimi zdravljenja, ki so vsebovali stavudin.

** Za podrobnosti glejte poglavje Opis nekaterih neželenih učinkov.

Opis nekaterih neželenih učinkov

Sindrom imunske reaktivacije: Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "*combination antiretroviral therapy*") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročajo o vseh imunskih boleznih (kot je Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Lipoatrofija: Pokazalo se je, da stavudin povzroča izgubo podkožnega maščevja, ki je najbolj opazna na obrazu, udih in zadnjici. Pojavnost in izrazitost lipoatrofije sta odvisni od kumulativne izpostavljenosti, ki ob prekinitvi zdravljenja s stavudinom pogosto ni reverzibilna. Bolnike je treba med zdravljenjem z zdravilom Zerit redno ocenjevati in povprašati glede znakov lipoatrofije. Če se ugotovi, da se razvija lipoatrofija, je treba zdravljenje z zdravilom Zerit prekiniti (glejte poglavje 4.4).

Presnovni parametri: Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Osteonekroza: opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART). Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Odstopanja od normalnih vrednosti laboratorijskih preiskav: med laboratorijskimi nenormalnostmi, opisanimi v teh dveh raziskavah in v potekajoči spremljevalni raziskavi, so bila zvišanja ALT ($> 5 \times \text{ZNM}$) pri 3%, AST ($> 5 \times \text{ZNM}$) pri 3% in lipaze ($\geq 2,1 \text{ ZNM}$) pri 3% bolnikov v skupini, ki je dobivala zdravilo Zerit. O nevtropeniji ($< 750 \text{ celic/mm}^3$) so poročali pri 5%, trombocitopeniji (trombociti $< 50.000/\text{mm}^3$) pri 2% in o nizkem hemoglobinu ($< 8 \text{ g/dl}$) pri $< 1\%$ bolnikov, ki so dobivali zdravilo Zerit.

Makrocitoze v teh raziskavah niso ocenjevali, vendar je bilo v eni od prejšnjih raziskav ugotovljeno, da je povezana z zdravilom Zerit ($\text{MCV} > 112 \text{ fl}$ se je pojavil pri 30% bolnikov, ki so dobivali zdravilo Zerit).

Pediatrična populacija

Mladostniki, otroci in dojenčki: Neželeni učinki in resne laboratorijske nenormalnosti, zabeleženi pri pediatričnih bolnikih v starosti od rojstva do konca adolescence, ki so v kliničnih raziskavah dobivali stavudin, so bili na splošno podobne vrste in podobno pogosti kot tisti pri odraslih. Toda klinično pomembna periferna nevropatija je bila manj pogosta. Te raziskave vključujejo ACTG 240, v kateri je 105 pediatričnih bolnikov, starih od 3 mesece do 6 let, dobivalo zdravilo Zerit v odmerku 2 mg/kg/dan 6,4 mesece (srednja vrednost trajanja terapije); kontrolirano klinično raziskavo, v kateri je 185 novorojenčkov dobivalo zdravilo Zerit v odmerku 2 mg/kg/dan bodisi samega ali v kombinaciji z didanozinom, in sicer od rojstva do 6 tednov starosti ter klinično raziskavo, v kateri je 8 novorojenčkov dobivalo zdravilo Zerit v odmerku 2 mg/kg/dan v kombinaciji z didanozinom in nelfinavirom od rojstva do 4 tedna starosti.

V raziskavi AI455-094 (glejte tudi poglavje 4.6) so varnost spremljali le šest mesecev, kar je morda premalo, da bi zajeli dolgoročne podatke o nevroloških neželenih učinkih in toksičnosti za mitohondrije. Pomembne laboratorijske nenormalnosti 3. do 4. stopnje pri 91 dojenčkih, zdravljenih s stavudinom so bile: majhno število levkocitov pri 7%, nizek hemoglobin pri 1% in zvišanje ALT pri 1%; nenormalnosti lipaze ni bilo. Podatkov o mlečni kislini v serumu niso zbirali. Med terapevtskimi skupinami niso ugotovili opaznih razlik v pogostnosti neželenih učinkov na zdravilo. Vendar pa je bila umrljivost dojenčkov v skupini, zdravljeni s stavudinom in didanozinom, večja (10%) kot v skupinah, zdravljenih s stavudinom (2%) didanozinom (3%) ali zidovudinom (6%). V skupini, ki je dobivala stavudin in didanozin, je bila večja tudi incidenca mrtvorodenosti.

Moteno delovanje mitohondrijev: Pregled zbirke podatkov o varnosti, zbranih v obdobju po pridobitvi dovoljenja za promet, kaže, da so se v populaciji novorojenčkov in dojenčkov, izpostavljenih enemu ali več nukleozidnim analogom, pojavili neželeni učinki, ki nakazujejo moteno delovanje mitohondrijev (glejte tudi poglavje 4.4). Novorojenčki in dojenčki stari ≤ 3 mesece so bili HIV-negativni, starejši dojenčki pa so bili praviloma pozitivni. Značilnosti neželenih učinkov pri novorojenčkih in dojenčkih, starih ≤ 3 mesece, so bile zvečanje koncentracije mlečne kisline, nevtropenija, anemija, trombocitopenija, zvišanje jetrnih transaminaz in zvišanje lipidov, vključno s hipertrigliceridemijo. Pri starejših dojenčkih je bilo premalo poročil, da bi bilo mogoče ugotoviti vzorec.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje pri odraslih, ki so dobivali do 12-kratne priporočene dnevne odmerke, niso odkrile akutnih toksičnih učinkov. Med zapleti kroničnega prevelikega odmerjanja bi lahko bili periferna nevropatija in moteno delovanje jeter. Srednji hemodializni očistek stavudina je 120 ml/min. Prispevek tega k celotni eliminaciji v primeru prevelikega odmerjanja ni znan. Ni znano, ali se stavudin odstranjuje s peritonealno dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze, oznaka ATC: J05AF04

Mehanizem delovanja

Timidinski analog stavudin celične kinaze fosforilirajo v stavudintrifosfat, ki zavira reverzno transkriptazo HIV, ker tekmuje z naravnim substratom, timidintrifosfatom. Zavira tudi sintezo virusne DNA, ker povzroči zaključitev verige DNA zaradi pomanjkanja 3'-hidroksilne skupine, potrebne za podaljševanje DNA. Na zavrtje s stavudintrifosfatom je občutljiva tudi celična DNA-polimeraza γ , medtem ko je za zavrtje celične polimeraze α potrebna 4.000-krat večja, za zavrtje celične polimeraze β pa 40-krat večja koncentracija kot za zavrtje reverzne transkriptaze HIV.

Odpornost

Zdravljenje s stavudinom lahko selekcioniira in/ali okvari mutacije timidinskih analogov (TAM-*thymidine analogue mutations*), ki so povezane z odpornostjo proti zidovudinu. *In vitro* je zmanjšanje občutljivosti subtilno. Potrebni sta dve mutaciji timidinskih analogov ali več (običajno M41L in T215Y), preden se občutljivost za stavudin zmanjša ($> 1,5$ -krat).

Te mutacije timidinskih analogov so pri zdravljenju virusnih okužb s stavudinom enako pogoste kot pri zdravljenju z zidovudinom. Klinični pomen teh ugotovitev je, da se je v primeru prisotnosti mutacije timidinskih analogov, še posebej v primeru M41L in T215Y, treba običajno izogniti uporabi stavudina.

Na delovanje stavudina vpliva tudi odpornost proti več zdravilom, ki spremlja mutacije, kakršna je Q151 M. Razen tega pa so pri bolnikih, ki so prejeli stavudin/didanozin ali stavudin/lamivudin, poročali o mutaciji K65R. Pri bolnikih, ki so prejeli samo stavudin, o pojavu te mutacije niso poročali. Stavudin *in vitro* povzroči selekcijo mutacije V75T, kar občutljivost za stavudin zmanjša za 2-krat. Ta mutacija se pojavi pri približno 1% bolnikov, ki se zdravijo s stavudinom.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravilo Zerit so raziskali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, npr. z didanozinom, lamivudinom, ritonavirjem, indinavirjem, sakinavirjem, efavirenzom in nelfinavirjem.

Bolniki, ki se še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili

V 48-tedenski, randomizirani, dvojno slepi študiji (AI455-099) je 391 predhodno nezdravljenih bolnikov prejelo zdravilo Zerit (40 mg dvakrat na dan) v kombinaciji z lamivudinom (150 mg dvakrat na dan) in efavirenzom (600 mg enkrat na dan). Srednja vrednost števila celic CD4 v izhodišču je bila 272 celic/mm³ (razpon od 61 do 1.215 celic/mm³), srednja vrednost HIV-1 RNA v plazmi pa 4,80 log₁₀ kopij/ml (razpon 2,6 do 5,9 log₁₀ kopij/ml). Bolniki so bili večinoma moškega spola (70%) in nebelci (58%), njihova srednja starost pa je bila 33 let (razpon od 18 do 68 let).

V 48-tedenski, randomizirani, dvojno slepi študiji (AI455-096) je 76 predhodno nezdravljenih bolnikov prejelo zdravilo Zerit (40 mg dvakrat na dan) v kombinaciji z lamivudinom (150 mg

dvakrat na dan) in efavirenzem (600 mg enkrat na dan). Srednja vrednost števila celic CD4 v izhodišču je bila 261 celic/mm³ (razpon od 63 do 962 celic/mm³), srednja vrednost HIV-1 RNA v plazmi pa 4,63 log₁₀ kopij/ml (razpon 3,0 do 5,9 log₁₀ kopij/ml). Bolniki so bili večinoma moškega spola (76%) in belci (66%), njihova srednja starost pa je bila 34 let (razpon od 22 do 67 let).

Rezultati študij AI455-099 in AI455-096 so prikazani v Preglednici 1. Namen obeh študij je bil primerjati dve obliki zdravila Zerit. Ena od teh oblik je trenutno dostopna na tržišču, njeno odmerjanje pa je v skladu z odobrenim povzetkom glavnih značilnosti zdravila. Prikazani so le podatki, ki se nanašajo na obliko, ki je dostopna na tržišču.

Preglednica 1: Izidi učinkovitosti v 48. tednu (Študiji AI455-099 in AI455-096)

Parameter	AI455-099	AI455-096
	Zerit + lamivudin + efavirenz n=391	Zerit + lamivudin + efavirenz n=76
Vrednost HIV RNA < 400 kopij/ml, odziv zdravljenja, %		
Vsi bolniki	73	66
Vrednost HIV RNA < 50 kopij/ml, odziv zdravljenja, %		
Vsi bolniki	55	58
Srednja sprememba vrednosti HIV RNA od izhodišča, log₁₀ kopij/ml		
Vsi bolniki	-2,83 (n=321 ^a)	-2,64 (n=58)
Srednja sprememba vrednosti števila celic CD4 od izhodišča, celice/mm³		
Vsi bolniki	182 (n=314)	195 (n=55)

^a Število ovrednotenih bolnikov.

Pediatrična populacija

Uporabo stavudina pri mladostnikih, otrocih in dojenčkih podpirajo podatki o farmakokinetiki in varnosti pri pediatričnih bolnikih (glejte tudi poglavja 4.3 in 5.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost je $86 \pm 18\%$. Po večkratnem zaužitju odmerkov 0,5–0,67 mg/kg je bila dosežena vrednost $C_{\max}$ 810 ± 175 ng/ml. $C_{\max}$ in AUC sta se v območju intravenskih odmerkov od 0,0625 do 0,75 mg/kg in peroralnih od 0,033 do 4,0 mg/kg zvečevali sorazmerno.

Pri osmih bolnikih, ki so dobivali 40 mg dvakrat na dan na tešče, je bila AUC_{0-12h} v stanju dinamičnega ravnovesja 1084 ± 227 ng·ur/ml (18%) (srednja vrednost $\pm$ SD [% IZ]), $C_{\max}$ 536 ± 146 ng/ml (27%) in $C_{\min}$ 9 ± 8 ng/ml (89%). Raziskava pri asimptomatskih bolnikih je pokazala, da je v primeru uporabe stavudina s standardiziranim, zelo mastnim obrokom, sistemska izpostavljenost podobna kot v pogojih na tešče, medtem ko je $C_{\max}$ manjša, $t_{\max}$ pa daljši. Klinični pomen tega ni jasn.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je 46 ± 21 l. V cerebrospinalnem likvorju je bilo mogoče stavudin odkriti šele najmanj 2 uri po peroralni uporabi. Štiri ure po uporabi je razmerje med cerebrospinalno tekočino in plazmo $0,39 \pm 0,06$. Po ponavljajoči uporabi na 6, 8 ali 12 ur niso ugotovili pomembnega kopičenja stavudina.

Vezava stavudina na beljakovine v serumu je bila v koncentracijskem območju od 0,01 do 11,4 µg/ml zanemarljiva. Stavudin se enakomerno razporedi med rdečimi krvnimi celicami in plazmo.

Presnova

Pri zdravih prostovoljcih je po peroralnem 80-mg odmerku z radioaktivnim izotopom ¹⁴C označenega stavudina nespremenjeni stavudin glavna z zdravilom povezana komponenta skupne radioaktivnosti,

ki kroži v plazmi. Vrednost $AUC(inf)$ za stavudin je znašala 61% vrednosti $AUC(inf)$ skupne radioaktivnosti v obtoku. Presnovki vključujejo oksidirani stavudin, glukuronidne konjugate stavudina in njegove oksidirane presnovke ter *N*-acetilcisteinski konjugat riboze po glikozidnem cepljenju, kar kaže, da je timin tudi presnovek stavudina.

Izločanje

Pri zdravih prostovoljcih se je po peroralnem 80-mg odmerku z radioaktivnim izotopom ^{14}C označenega stavudina približno 95% skupne radioaktivnosti izločilo z urinom, 3% pa z blatom. Približno 70% peroralno danega odmerka stavudina se je izločilo z urinom v nespremenjeni obliki. Srednji ledvični očistek izvirne učinkovine je približno 272 ml/min, kar je približno 67% navideznega peroralnega očistka, kar kaže na aktivno tubulno sekrecijo poleg glomerulne filtracije.

Pri z virusom HIV okuženih bolnikih skupni očistek stavudina znaša 594 ± 164 ml/min, ledvični očistek pa 237 ± 98 ml/min. Kaže, da je celotni očistek stavudina pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, večji, ledvični očistek pa podoben kot pri zdravih prostovoljcih. Mehanizem in klinični pomen te razlike nista znana. Po intravenski aplikaciji se 42% (razpon: od 13% do 87%) odmerka izloči z urinom v nespremenjeni obliki. Ustrezne vrednosti po enkratnem peroralnem odmerku so 35% (razpon: od 8% do 72%), po ponavljajočih se peroralnih odmerkih pa 40% (razpon: od 12% do 82%). Po enkratnem in ponavljajočih se odmerkih srednji končni razpolovni čas izločanja stavudina znaša od 1,3 do 2,3 ure in ni odvisen od odmerka. *In vitro* na CEM T-celicah (celična linija humani T-limfoblastoidnih celic) in mononuklearnih celicah iz periferne krvi znotrajcelični razpolovni čas stavudintrifosfata znaša 3,5 ure, kar podpira odmerjanje zdravila dvakrat na dan.

Farmakokinetika stavudina ni odvisna od časa, ker je razmerje med $AUC_{(ss)}$ v stanju dinamičnega ravnovesja in $AUC_{(0-t)}$ po prvem odmerku približno 1. Intra- in interindividualne razlike v farmakokinetičnih značilnostih stavudina po peroralni uporabi so majhne (približno 15% intra- in 25% interindividualno).

Posebne populacije

Okvara ledvic: očistek stavudina se zmanjšuje z zmanjševanjem očistka kreatinina, zato je pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic odmerki zdravila Zerit priporočljivo prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter: farmakokinetika stavudina pri bolnikih z okvaro jeter je bila podobna kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter.

Pediatrična populacija

Mladostniki, otroci in dojenčki: Celotna izpostavljenost stavudinu je bila primerljiva pri mladostnikih, otrocih in dojenčkih ≥ 14 dni, ki so dobivali odmerek 2 mg/kg/dan, in odraslimi, ki so dobivali 1 mg/kg/dan. Navidezni peroralni očistek je bil približno 14 ml/min/kg pri otrocih, starih od 5 tednov do 15 let, 12 ml/min/kg pri dojenčkih, starih od 14 do 28 dni, in 5 ml/min/kg pri dojenčkih na dan rojstva. Od dve do tri ure po odmerku je bilo razmerje med stavudinom v cerebrospinalnem likvorju in plazmi od 16 do 125% (srednja vrednost: $59\% \pm 35\%$).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri živalih dobljeni podatki so pri zelo visoki ravni izpostavljenosti pokazali embrio-fetalne toksične učinke. Raziskava *ex vivo* z uporabo modela človeške placente je pokazala, da pride stavudin v plodov obtok s preprosto difuzijo. Raziskava na podganah je prav tako pokazala prehajanje stavudina skozi placento; v plodovih tkivih je zdravilo doseglo koncentracijo, ki je znašala približno 50% koncentracije v materini plazmi.

Stavudin je bil genotoksičen v preizkusih *in vitro* v človeških limfocitih s trifosforilacijsko aktivnostjo (pri katerih niso ugotovili "ravni brez učinka" [*no-effect level*]), v mišjih fibroblastih ter v *in vivo* preizkusu za kromosomske aberacije. Podobne učinke so opažali pri drugih nukleozidnih analogih. Stavudin je bil pri zelo visoki ravni izpostavljenosti kancerogen pri miših (tumorji jeter) in podganah (tumorji jeter – holangiocelularni, hepatocelularni, mešani hepatoholangiocelularni – in/ali žilni ter

karcinomi sečnega mehurja). Ob odmerkih 400 mg/kg/dan pri miših oz. 600 mg/kg/dan pri podganah (ki ustrezata izpostavljenosti ~ 39- oz. 168-krat pričakovani izpostavljenosti pri človeku) niso zabeležili kancerogenosti, kar nakazuje, da je kancerogeni potencial stavudina med kliničnim zdravljenjem nepomemben.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

aroma češnje
metilparahidroksibenzoat (E218)
propilparahidroksibenzoat (E216)
silicijev dioksid
simetikon
natrijev karmelozat
sorbinska kislina
stearatni emulgatorji
saharoza

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po rekonstituciji pripravljeno peroralno raztopino shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C) največ 30 dni.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Suhi prašek shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojni.

Plastenکو shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in embalaža

HDPE plastenka z zaporniko varno navojno zaporko, polnilno oznako (200 ml raztopine po pripravi) in odmernο čašo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za pripravo

Zdravilo Zerit raztopite z vodo, da dobite 200 ml uporabne količine raztopine (koncentracija stavudina 1 mg/ml).

Pri raztapljanju zdravila Zerit v originalno plastenko dodajte 202 ml vode (če raztopino pripravlja bolnik, mu je treba naročiti, naj napolni plastenko do zgornjega roba nalepke, kjer je oznaka s puščicami). Namestite zaporko nazaj.

Plastenکو dobro pretresite, dokler se prašek povsem ne raztopi. Raztopina je brezbarvna do rahlo rožnata in motna.

Raztopino odmerjajte s priloženo odmernο čašo, odmerke, manjše od 10 ml, pa z brizgo. Bolniku je treba naročiti, da mora plastenko pred vsakim odmerjanjem dobro pretresti.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/96/009/009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 8. maj 1996
Datum zadnjega podaljšanja: 20. april 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN
(ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE SLEDNE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

Aesica Queenborough Limited, North Road, Queenborough, Kent, ME11 5EL, Velika Britanija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EUPD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsaki spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

BESEDILO NA ŠKATLI (PRETISNI OMOT)

1. IME ZDRAVILA

Zerit 15 mg trde kapsule
stavudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka trda kapsula vsebuje 15 mg stavudina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Laktoza

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

56 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.
Shranjujte v originalni ovojni.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/96/009/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zerit 15 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

FC: {število}
SN: {število}
<NN> {število}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

BESEDILO NA PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA

Zerit 15 mg trde kapsule
stavudin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

BESEDILO NA ŠKATLI IN NALEPKI ZA PLASTENKO (PAKIRANJE V PLASTENKI)

1. IME ZDRAVILA

Zerit 15 mg trde kapsule
stavudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka trda kapsula vsebuje 15 mg stavudina.

3. SEZNAM POMOŽNIH UČINKOVIN

Laktoza

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.
Shranjujte v originalni ovojni.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/96/009/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Zunanja ovojčina: Zerit 15 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Zunanja ovojčina: vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Zunanja ovojčina
PC: {število}
FN: {število}
NN:> {število}

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

BESEDILO NA ŠKATLI (PRETISNI OMOT)

1. IME ZDRAVILA

Zerit 20 mg trde kapsule
stavudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka trda kapsula vsebuje 20 mg stavudina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Laktoza

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

56 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.
Shranjujte v originalni ovojni.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/96/009/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zerit 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

FC: {število}
SN: {število}
<NN> {število}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

BESEDILO NA PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA

Zerit 20 mg trde kapsule
stavudin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

BESEDILO NA ŠKATLI IN NALEPKI ZA PLASTENKO (PAKIRANJE V PLASTENKI)

1. IME ZDRAVILA

Zerit 20 mg trde kapsule
stavudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka trda kapsula vsebuje 20 mg stavudina.

3. SEZNAM POMOŽNIH UČINKOVIN

Laktoza

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.
Shranjujte v originalni ovojni.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/96/009/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zunanja ovojčina: Zerit 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Zunanja ovojčina: vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Zunanja ovojčina
PC: {število}
FN: {število}
NN:> {število}

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

BESEDILO NA ŠKATLI (PRETISNI OMOT)

1. IME ZDRAVILA

Zerit 30 mg trde kapsule
stavudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka trda kapsula vsebuje 30 mg stavudina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Laktoza

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

56 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.
Shranjujte v originalni ovojni.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/96/009/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zerit 30 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

FS: {število}
SN: {število}
NN: {število}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

BESEDILO NA PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA

Zerit 30 mg trde kapsule
stavudin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

BESEDILO NA ŠKATLI IN NALEPKI ZA PLASTENKO (PAKIRANJE V PLASTENKI)

1. IME ZDRAVILA

Zerit 30 mg trde kapsule
stavudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka trda kapsula vsebuje 30 mg stavudina.

3. SEZNAM POMOŽNIH UČINKOVIN

Laktoza

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.
Shranjujte v originalni ovojni.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/96/009/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zunanja ovojčina: Zerit 30 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Zunanja ovojčina: vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Zunanja ovojčina
PC:
FN:
WN:>

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

BESEDILO NA ŠKATLI (PRETISNI OMOT)

1. IME ZDRAVILA

Zerit 40 mg trde kapsule
stavudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka trda kapsula vsebuje 40 mg stavudina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Laktoza

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

56 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.
Shranjujte v originalni ovojni.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/96/009/008

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zerit 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

FC: {število}
SN: {število}
<NN> {število}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

BESEDILO NA PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA

Zerit 40 mg trde kapsule
stavudin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

BESEDILO NA ŠKATLI IN NALEPKI ZA PLASTENKO (PAKIRANJE V PLASTENKI)

1. IME ZDRAVILA

Zerit 40 mg trde kapsule
stavudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka trda kapsula vsebuje 40 mg stavudina.

3. SEZNAM POMOŽNIH UČINKOVIN

Laktoza

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.
Shranjujte v originalni ovojni.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/96/009/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Zunanja ovojčina: Zerit 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Zunanja ovojčina: vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Zunanja ovojčina
PC: {število}
FN: {število}
NN:> {število}

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

BESEDILO NA ŠKATLI IN NALEPKI ZA PLASTENKO

1. IME ZDRAVILA

Zerit 200 mg prašek za peroralno raztopino
stavudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena plastenka vsebuje 200 mg stavudina.
Pripravljena raztopina vsebuje 1 mg stavudina na ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Saharoza in konzervansa (E218 in E216).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za peroralno raztopino, 200 mg

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Pred uporabo dobro pretresite!

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.
Raztopina je stabilna 30 dni po pripravi, če se jo shranjuje v hladilniku.
Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/96/009/009

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zunanja ovojčina: Zerit 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Zunanja ovojčina: vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Zunanja ovojčina
PC: {število}
FN: {število}
NN:> {število}

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Zerit 15 mg trde kapsule stavudin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Zerit in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zerit
3. Kako jemati zdravilo Zerit
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zerit
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Zerit in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Zerit spada v podskupino protivirusnih zdravil, znanih tudi kot protiretrovirusna zdravila, ki jih imenujemo nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTIs, "nucleoside reverse transcriptase inhibitors").

Uporabljajo se za zdravljenje okužbe z virusom človeške imunske pomanjkljivosti (HIV).

To zdravilo v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili zmanjšuje virusno breme HIV in ga ohranja majhnega. Zvečuje tudi število celic CD4. Celice CD4 imajo pomembno vlogo pri vzdrževanju zdravega imunskega sistema, ki sodeluje pri premagovanju okužb. Odziv na zdravljenje z zdravilom Zerit se od bolnika do bolnika razlikuje. Zdravnik bo zato spremljal učinkovitost vašega zdravljenja.

Zdravilo Zerit lahko izboljša vaše stanje, vendar okužbe s HIV ne ozdravi. Med jemanjem tega zdravila lahko še vedno prenesete okužbo s HIV na druge, čeprav učinkovito protiretrovirusno zdravljenje to tveganje zmanjša. Posvetujte se z zdravnikom o previdnostnih ukrepih, potrebnih za preprečitev okužbe drugih ljudi.

Med zdravljenjem se lahko pojavijo druge okužbe (oportunistične okužbe), povezane z oslabele imunske celice. Te zahtevajo specifično in včasih preventivno zdravljenje.

Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zerit

Ne jemljite zdravila Zerit

- če ste alergični na zdravilno učinkovino ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Za nasvet se obrnite na zdravnika ali farmacevta.
- če jemljete didanozin, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Zerit se posvetujte z zdravnikom.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zerit morate zdravniku povedati:

- če imate bolezen ledvic ali jeter (npr. hepatitis)

- če ste kdaj imeli periferno nevropatijo (trdovratna odrevenelost, mravljinčenje ali bolečine v stopalih in/ali dlaneh)
- če ste kdaj imeli pankreatitis (vnetje trebušne slinavke).

Zdravilo Zerit lahko povzroči včasih usodno stanje, imenovano laktacidoza, in hkratno povečanje jeter. Stanje se ponavadi pojavi šele nekaj mesecev po začetku zdravljenja. Ta redki, a zelo resni neželeni učinek je pogostejši pri ženskah, zlasti tistih, ki imajo čezmerno telesno maso. Poleg tega so bili opisani redki primeri odpovedi jeter/odpovedi ledvic in usodnega hepatitisa.

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s protiretrovirusnimi zdravili obstaja večje tveganje za pojav hudih in lahko celo smrtnih neželenih učinkov, povezanih z jetri. Pri teh bolnikih bo morda za nadzor delovanja jeter treba opravljati krvne preiskave.

Če se pri vas pojavi kar koli od navedenega, o tem obvestite svojega zdravnika:

- trdovratna omrtvelost, mravljinčenje ali bolečine v stopalih in/ali dlaneh (to lahko naznanja začetek periferne nevropatije, neželenega učinka na živcih), mišična šibkost
- bolečine v trebuhu, siljenje na bruhanje ali bruhanje
- hitro globoko dihanje, zaspanost (ki lahko nakazuje pankreatitis, motnje jeter, neželena hepatitis, ali laktacidozo).

Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) in z oportunistično okužbo v anamnezi se lahko kmalu po začetku anti-HIV zdravljenja pojavijo znaki in simptomi vnetja povezani s prejšnjimi okužbami. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja telesnega imunskega odgovora, ki omogoča telesu, da se brani pred okužbami, ki so bile prej prisotne brez očitnih simptomov. Če opazite kakršne koli znake okužbe, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika. Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršnekoli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost zaradi potrebnega zdravljenja nemudoma obvestite zdravnika.

Med zdravljenjem z zdravilom Zerit je pogosta postopna izguba podkožnega maščevja (maščevje, ki se nahaja pod kožo), ki je najbolj opazna na obrazu, udih in zadnjici. Če opazite takšne spremembe se posvetujte s svojim zdravnikom.

Težave s kostmi

Pri nekaterih bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Zerit, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so lahko trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, hudo zmanjšanje imunskega odziva in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so togost sklepa, bolečine (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave z gibljivostjo. Če opazite katerega od teh simptomov, morate obvestiti zdravnika.

Druga zdravila in zdravilo Zerit

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Ne jemljite zdravila Zerit, če jemljete didanozin, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV.

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete katero koli od navedenih zdravil, saj se lahko pojavi neželeno medsebojno delovanje:

- zidovudin, ki se uporablja za zdravljenje okužbe s HIV
- doksorubicin, ki se uporablja za zdravljenje raka
- ribavirin, ki se uporablja za zdravljenje okužbe s hepatitisom C.

Zdravilo Zerit skupaj s hrano in pijačo

Da bo zdravilo Zerit najbolj učinkovito, ga morate vzeti na prazen želodec in po možnosti vsaj eno uro pred obrokom. Če to ni mogoče, lahko kapsule vzamete tudi z lahkim obrokom.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Posvetujte se s svojim zdravnikom o možnih neželenih učinkih ter koristih in tveganjih protiretrovirusnega zdravljenja za vas in vašega otroka. Pri nosečnicah, ki so se zdravile z zdravilom Zerit v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, so poročali o pojavu laktacidoze (ki se je v posameznih primerih končala tudi smrtno).

Če ste zdravilo Zerit jemali med nosečnostjo, vas lahko vaš zdravnik naroča na redne preiskave krvi in druge diagnostične preiskave, da bo spremljal razvoj vašega otroka. Pri otrocih katerih mame so med nosečnostjo jemale nukleozidne in nukleotidne zaviralce reverzne transkriptaze (NRTIs) je korist zaščite pred virusom HIV odtehtala tveganje za neželene učinke.

Dojenje

Zdravniku povejte, če dojite. Priporočljivo je, da s HIV okužene ženske pod najboljim pogojem ne dojijo, da ne bi prišlo do prenosa HIV na otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Zerit lahko povzroči omotico ali zaspanost.

V teh primerih ne smete voziti vozil in upravljati z orodji ali stroji.

Zdravilo Zerit vsebuje laktozo

Kapsule vsebujejo laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Zerit

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik je vaš dnevni odmerek določil glede na vašo telesno maso in individualne značilnosti. Natančno upoštevajte ta priporočila, ker boste tako imeli najboljšo možnost, da odložite razvoj odpornosti proti zdravilu. Odmerka ne spreminjajte sami. Zdravilo jemljite, dokler vam zdravnik ne naroči drugače.

Običajni začetni odmerek za odrasle s telesno maso vsaj 30 kg je 30 ali 40 mg dvakrat na dan (s približno 12-urnim presledkom med odmerki).

Za najboljšo absorpcijo je treba kapsule zaužiti s kozarcem vode, po možnosti vsaj eno uro pred obrokom in na prazen želodec. Če to ni mogoče, lahko zdravilo Zerit vzamete tudi z lahkim obrokom.

Če imate težave s požiranjem kapsul, zdravnika vprašajte o možnosti za njihovo zamenjavo s tekočo obliko zdravila. Lahko pa kapsulo tudi previdno odprete in njeno vsebino zmešate z nekaj hrane.

Uporaba pri otrocih

Pri otrocih s telesno maso vsaj 30 kg je običajni začetni odmerek 30 ali 40 mg dvakrat na dan (s približno 12-urnim presledkom med odmerki).

Otroci, ki so starejši od 3 mesecev, a tehtajo manj kot 30 kg, morajo dobiti 1 mg/kg dvakrat na dan.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Zerit, kot bi smeli

Če vzamete preveč kapsul ali če jih kdo pomotoma zaužije nekaj, to ne pomeni nobene neposredne nevarnosti. Kljub temu se morate posvetovati s svojim zdravnikom ali najbližjo bolnišnico.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Zerit

Če pomotoma izpustite odmerek, preprosto vzemite normalen odmerek, ko je naslednjič čas za zdravilo. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Zerit

O prenehanju jemanja zdravila Zerit se morate posvetovati s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri zdravljenju okužbe s HIV ni vedno mogoče razlikovati med neželenimi učinki, ki jih povzroča zdravilo Zerit, ter med neželenimi učinki drugih zdravil, ki jih morda jemljete hkrati, in zapletov same okužbe. Zato je pomembno, da svojega zdravnika obvestite o vsaki spremembi svojega zdravstvenega stanja.

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opazil preiskave glede teh sprememb.

Zdravljenje s stavudinom (Zerit) pogosto povzroča izgubo telesnega tkiva na nogah, rokah in obrazu (lipoatrofija). Kaže, da takšna izguba telesnega tkiva ni v celoti reverzibilna po prenehanju zdravljenja s stavudinom. Zdravnik bo moral spremljati napredek lipoatrofije. Povejte svojemu zdravniku, če opazite kakršnokoli izgubo maščevja na nogah, rokah in obrazu. Če se ti znaki pojavijo, je treba prekiniti zdravljenje z zdravilom ZERIT ter sprejeti ukrepe za nadaljnje zdravljenje okužbe z virusom HIV.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Zerit, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- asimptomatska hiperlaktatemia (zastajanje kisline v krvi)
- lipoatrofija,
- depresija
- periferni nevrološki simptomi, vključno s periferno nevropatijo, parstezijo in perifernim nevritisom (otrplost, šibkost, mravljinčenje ali bolečina v rokah in nogah)
- omotica, nenormalne sanje, glavobol
- insomnija (nespečnost), somnolenca (zaspanost), nenormalno mišljenje,
- driska, bolečina v trebuhu (neprijetna bolečina v želodcu),
- slabost, driska, slabost (prebavne motnje)
- izpuščaj, pruritus (srbenje)
- utrujenost (izredna utrujenost)

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- laktacidoza (zastajanje kisline v krvi), ki v nekaterih primerih vključuje tudi šibkost rok ali nog
- ginekomastija (povečanje prsi pri moških)
- anoreksija (izguba apetita), tesnoba, čustvena labilnost
- pankreatitis (vnetje trebušne slinavke), bruhanje
- hepatitis (vnetje jeter), zlatenica (rumeno obarvanje kože ali oči)
- koprivnica (srbeč izpuščaj), artralgija (bolečina v sklepih)
- mialgija (bolečina v mišicah), astenija (neobičajna utrujenost ali šibkost)

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- anemija
- hiperglikemija (zvišana koncentracija sladkorja v krvi)

- jetrna steatoza (čezmerno kopičenje maščobe v jetrih)

Zelo redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

- trombocitopenija, nevtropenija (bolezni krvi)
- sladkorna bolezen
- motorična šibkost (najpogosteje opisana v primeru simptomatske hiperlaktatemije ali sindroma laktacidoze)
- odpoved jeter

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S temi poročili lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zerit

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatlici, nalepki plastenke in/ali pretisnem omotu poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25°C (aclar/alu pretisni omoti)

Shranjujte pri temperaturi do 30°C (HDPE plastenke).

Shranjujte v originalni ovojnini.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjne odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zerit

- Zdravilna učinkovina je stavudin (15 mg).
- Pomožne snovi praškov v trdih kapsulah so: laktoza (120 mg), magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza in natrijev karboksimetilškrob.
- Sestavine ovojnice kapsule so: želatina, železov oksid kot barvilo (E172), silicijev dioksid, natrijev lavrisulfat in titanov dioksid kot barvilo (E171).
- Oznake na ovojnicah kapsule so natisnjene z užitim črnim črnilom, ki vsebuje: šelak, propilenglikol, prečiščeno vodo, kalijev hidroksid in železov oksid (E172).

Izgled zdravila Zerit in vsebina pakiranja

Zerit 15 mg trde kapsule so rdeče in rumene in imajo oznako "BMS 1964" na eni strani in "15" na drugi strani.

Zerit 15 mg trde kapsule so na voljo v pretisnih omotih s po 56 trdih kapsul ali v plastenkah s po 56 trdih kapsul. Za zaščito kapsul pred čezmerno vlago je v plastenki tudi vložek s sušilom.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Irska

Izdelovalec:

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Contrada Fontana del Ceraso

03012 Anagni (FR)

Italija

Aesica Queenborough Limited

North Road, Queenborough

Kent, ME11 5EL

Velika Britanija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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: +37 52 69140

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.

Tel/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 89 123 42 0

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.

Tel: + 31 (0)30 300 2222

Eesti

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

Tel: +372 640 1030

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Zerit 20 mg trde kapsule stavudin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Zerit in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zerit
3. Kako jemati zdravilo Zerit
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zerit
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Zerit in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Zerit spada v podskupino protivirusnih zdravil, znanih tudi kot protiretrovirusna zdravila, ki jih imenujemo nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTIs, "nucleoside reverse transcriptase inhibitors").

Uporabljajo se za zdravljenje okužbe z virusom človeške imunske pomanjkljivosti (HIV).

To zdravilo v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili zmanjšuje virusno breme HIV in ga ohranja majhnega. Zvečuje tudi število celic CD4. Celice CD4 imajo pomembno vlogo pri vzdrževanju zdravega imunskega sistema, ki sodeluje pri premagovanju okužb. Odziv na zdravljenje z zdravilom Zerit se od bolnika do bolnika razlikuje. Zdravnik bo zato spremljal učinkovitost vašega zdravljenja.

Zdravilo Zerit lahko izboljša vaše stanje, vendar okužbe s HIV ne ozdravi. Med jemanjem tega zdravila lahko še vedno prenesete okužbo s HIV na druge, čeprav učinkovito protiretrovirusno zdravljenje to tveganje zmanjša. Posvetujte se z zdravnikom o previdnostnih ukrepih, potrebnih za preprečitev okužbe drugih ljudi.

Med zdravljenjem se lahko pojavijo druge okužbe (oportunistične okužbe), povezane z oslabele imunske celice. Te zahtevajo specifično in včasih preventivno zdravljenje.

Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zerit

Ne jemljite zdravila Zerit

- če ste alergični na zdravilno učinkovino ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Za nasvet se obrnite na zdravnika ali farmacevta.
- če jemljete didanozin, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Zerit se posvetujte z zdravnikom.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zerit morate zdravniku povedati:

- če imate bolezen ledvic ali jeter (npr. hepatitis)

- če ste kdaj imeli periferno nevropatijo (trdovratna odrevenelost, mravljinčenje ali bolečine v stopalih in/ali dlaneh)
- če ste kdaj imeli pankreatitis (vnetje trebušne slinavke).

Zdravilo Zerit lahko povzroči včasih usodno stanje, imenovano laktacidoza, in hkratno povečanje jeter. Stanje se ponavadi pojavi šele nekaj mesecev po začetku zdravljenja. Ta redki, a zelo resni neželeni učinek je pogostejši pri ženskah, zlasti tistih, ki imajo čezmerno telesno maso. Poleg tega so bili opisani redki primeri odpovedi jeter/odpovedi ledvic in usodnega hepatitisa.

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s protiretrovirusnimi zdravili obstaja večje tveganje za pojav hudih in lahko celo smrtnih neželenih učinkov, povezanih z jetri. Pri teh bolnikih bo morda za nadzor delovanja jeter treba opravljati krvne preiskave.

Če se pri vas pojavi kar koli od navedenega, o tem obvestite svojega zdravnika:

- trdovratna omrtvelost, mravljinčenje ali bolečine v stopalih in/ali dlaneh (to lahko naznanja začetek periferne nevropatije, neželenega učinka na živcih), mišična šibkost
- bolečine v trebuhu, siljenje na bruhanje ali bruhanje
- hitro globoko dihanje, zaspanost (ki lahko nakazuje pankreatitis, motnje jeter, neželena hepatitis, ali laktacidozo).

Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) in z oportunistično okužbo v anamnezi se lahko kmalu po začetku anti-HIV zdravljenja pojavijo znaki in simptomi vnetja povezani s prejšnjimi okužbami. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja telesnega imunskega odgovora, ki omogoča telesu, da se brani pred okužbami, ki so bile prej prisotne brez očitnih simptomov. Če opazite kakršne koli znake okužbe, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika. Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršnekoli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost zaradi potrebnega zdravljenja nemudoma obvestite zdravnika.

Med zdravljenjem z zdravilom Zerit je pogosta poslednja izguba podkožnega maščevja (maščevje, ki se nahaja pod kožo), ki je najbolj opazna na obrazu, udih in zadnjici. Če opazite takšne spremembe se posvetujte s svojim zdravnikom.

Težave s kostmi

Pri nekaterih bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Zerit, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so lahko trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, hudo zmanjšanje imunskega odziva in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so togost sklepa, bolečine (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave z gibanjem. Če opazite katerega od teh simptomov, morate obvestiti zdravnika.

Druga zdravila in zdravilo Zerit

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Ne jemljite zdravila Zerit, če jemljete didanozin, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV.

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete katero koli od navedenih zdravil, saj se lahko pojavi neželeno medsebojno delovanje:

- zidovudin, ki se uporablja za zdravljenje okužbe s HIV
- doksorubicin, ki se uporablja za zdravljenje raka
- ribavirin, ki se uporablja za zdravljenje okužbe s hepatitisom C.

Zdravilo Zerit skupaj s hrano in pijačo

Da bo zdravilo Zerit najbolj učinkovito, ga morate vzeti na prazen želodec in po možnosti vsaj eno uro pred obrokom. Če to ni mogoče, lahko kapsule vzamete tudi z lahkim obrokom.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Posvetujte se s svojim zdravnikom o možnih neželenih učinkih ter koristih in tveganjih protiretrovirusnega zdravljenja za vas in vašega otroka. Pri nosečnicah, ki so se zdravile z zdravilom Zerit v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, so poročali o pojavu laktacidoze (ki se je v posameznih primerih končala tudi smrtno).

Če ste zdravilo Zerit jemali med nosečnostjo, vas lahko vaš zdravnik naroča na redne preiskave krvi in druge diagnostične preiskave, da bo spremljal razvoj vašega otroka. Pri otrocih katerih matere so med nosečnostjo jemale nukleozidne in nukleotidne zaviralce reverzne transkriptaze (NRTIs) je koristna zaščita pred virusom HIV odtehtala tveganje za neželene učinke.

Dojenje

Zdravniku povejte, če dojite. Priporočljivo je, da s HIV okužene ženske pod nobenim pogojem ne dojijo, da ne bi prišlo do prenosa HIV na otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Zerit lahko povzroči omotico ali zaspanost.

V teh primerih ne smete voziti vozil in upravljati z orodji ali s stroji.

Zdravilo Zerit vsebuje laktozo

Kapsule vsebujejo laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Zerit

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik je vaš dnevni odmerek določil glede na vašo telesno maso in individualne značilnosti. Natančno upoštevajte ta priporočila, ker boste tako imeli najboljšo možnost, da odložite razvoj odpornosti proti zdravilu. Odmere ne spreminjajte sami. Zdravilo jemljite, dokler vam zdravnik ne naroči drugače.

Običajni začetni odmerek za odrasle s telesno maso vsaj 30 kg je 30 ali 40 mg dvakrat na dan (s približno 12-urnim presledkom med odmerki).

Za najboljšo absorpcijo je treba kapsule zaužiti s kozarcem vode, po možnosti vsaj eno uro pred obrokom in na prazen želodec. Če to ni mogoče, lahko zdravilo Zerit vzamete tudi z lahkim obrokom. Če imate težave s požiranjem kapsul, zdravnika vprašajte o možnosti za njihovo zamenjavo s tekočo obliko zdravila. Lahko pa kapsulo tudi previdno odprete in njeno vsebino zmešate z nekaj hrane.

Uporaba pri otrocih

Pri otrocih s telesno maso vsaj 30 kg je običajni začetni odmerek 30 ali 40 mg dvakrat na dan (s približno 12-urnim presledkom med odmerki).

Otroci, ki so starejši od 3 mesecev, a tehtajo manj kot 30 kg, morajo dobiti 1 mg/kg dvakrat na dan.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Zerit, kot bi smeli

Če vzamete preveč kapsul ali če jih kdo pomotoma zaužije nekaj, to ne pomeni nobene neposredne nevarnosti. Kljub temu se morate posvetovati s svojim zdravnikom ali najbližjo bolnišnico.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Zerit

Če pomotoma izpustite odmerek, preprosto vzemite normalen odmerek, ko je naslednjič čas za zdravilo. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Zerit

O prenehanju jemanja zdravila Zerit se morate posvetovati s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri zdravljenju okužbe s HIV ni vedno mogoče razlikovati med neželenimi učinki, ki jih povzroči zdravilo Zerit, ter med neželenimi učinki drugih zdravil, ki jih morda jemljete hkrati, in zapleti same okužbe. Zato je pomembno, da svojega zdravnika obvestite o vsaki spremembi svojega zdravstvenega stanja.

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Zdravljenje s stavudinom (Zerit) pogosto povzroča izginitje maščobnega tkiva na nogah, rokah in obrazu (lipoatrofija). Kaže, da takšna izguba telesnega maščevja ni v celoti reverzibilna po prekinitvi zdravljenja s stavudinom. Zdravnik bo moral spremljati znake lipoatrofije. Povejte svojemu zdravniku, če opazite kakršnokoli izgubo maščevja na nogah, rokah in obrazu. Če se ti znaki pojavijo, je treba prekiniti zdravljenje z zdravilom Zerit ter spremeniti vaše zdravljenje okužbe z virusom HIV.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Zerit, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- asimptomatska hiperlaktatemija (zastajanje kisline v krvi)
- lipoatrofija,
- depresija
- periferni nevrološki simptomi, vključno s periferno nevropatijo, parastezijo in perifernim nevritisom (otrplost, šibkost, mravljinčenje ali bolečina v rokah in nogah)
- omotica, nenormalne sanje, glavoboli
- insomnija (nespečnost), somnolenca (zaspanost), nenormalno mišljenje,
- driska, bolečina v trebuhu (neprijetna bolečina v želodcu),
- slabost, dispepsija (prebavne motnje)
- izpuščaj, pruritus (svrbenje)
- izčrpanost (izredna utrujenost)

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- laktacidoza (zastajanje kisline v krvi), ki v nekaterih primerih vključuje tudi šibkost rok ali nog
- ginekomastija (povečanje prsi pri moških)
- anoreksija (izguba apetita), tesnoba, čustvena labilnost
- pankreatitis (vnetje trebušne slinavke), bruhanje
- hepatitis (vnetje jeter), zlatenica (rumeno obarvanje kože ali oči)
- koprivnica (srbeč izpuščaj), artralgijska (bolečina v sklepih)
- mialgijska (bolečina v mišicah), astenija (neobičajna utrujenost ali šibkost)

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- anemija
- hiperglikemija (zvišana koncentracija sladkorja v krvi)
- jetrna steatoza (čezmerno kopičenje maščobe v jetrih)

Zelo redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

- trombocitopenija, nevtropenija (bolezní krvi)
- sladkorna bolezen

- motorična šibkost (najpogosteje opisana v primeru simptomatske hiperlaktatemije ali sindroma laktacidoze)
- odpoved jeter

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zerit

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na paketu, nalepki plastenke in/ali pretisnem omotu poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25°C (aclar/alu pretisni omoti).

Shranjujte pri temperaturi do 30°C (HDPE plastenke).

Shranjujte v originalni ovojnini.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Tak ukrep pomaga varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zerit

- Zdravilna učinkovina je stavudin (20 mg).
- Pomožne snovi praška v trdih kapsulah so: laktoza (180 mg), magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza in natrijev karboksimetilsol.
- Sestavine ovojnice kapsule so: želatina, železov oksid kot barvilo (E172), silicijev dioksid, natrijev lavrilsulfat in titanov dioksid kot barvilo (E171).
- Oznake na ovojnici kapsule so natisnjene z užitnim črnim črnilom, ki vsebuje: šelak, propilenglikol, prečiščeno vodo, kalijev hidroksid in železov oksid (E172).

Izgled zdravila Zerit in vsebina pakiranja

Zerit 20 mg trde kapsule so rjave in imajo oznako "BMS 1965" na eni strani in "20" na drugi strani.

Zerit 20 mg trde kapsule so na voljo v pretisnih omotih s po 56 trdih kapsul ali v plastenkah s po 60 trdih kapsul. Za zaščito kapsul pred čezmerno vlago je v plastenki tudi vložek s sušilom.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Plaza 254

Finchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Irsko

Izdelovalec:

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Contrada Fontana del Ceraso

03012 Anagni (FR)

Italija

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Velika Britanija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.A.
Tel: + 34 91 456 56 00

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.

Sími: + 354 535 7000

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

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.

Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab

Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB

Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd.

Tel: + 44 (0800) 731 1736

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Zerit 30 mg trde kapsule stavudin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Zerit in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zerit
3. Kako jemati zdravilo Zerit
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zerit
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Zerit in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Zerit spada v podskupino protivirusnih zdravil, znanih tudi kot protiretrovirusna zdravila, ki jih imenujemo nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTIs, "nucleoside reverse transcriptase inhibitors").

Uporabljajo se za zdravljenje okužbe z virusom človeške imunske pomanjkljivosti (HIV).

To zdravilo v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili zmanjšuje virusno breme HIV in ga ohranja majhnega. Zvečuje tudi število celic CD4. Celice CD4 imajo pomembno vlogo pri vzdrževanju zdravega imunskega sistema, ki sodeluje pri premagovanju okužb. Odziv na zdravljenje z zdravilom Zerit se od bolnika do bolnika razlikuje. Zdravnik bo zato spremljal učinkovitost vašega zdravljenja.

Zdravilo Zerit lahko izboljša vaše stanje, vendar okužbe s HIV ne ozdravi. Med jemanjem tega zdravila lahko še vedno prenesete okužbo s HIV na druge, čeprav učinkovito protiretrovirusno zdravljenje to tveganje zmanjša. Posvetujte se z zdravnikom o previdnostnih ukrepih, potrebnih za preprečitev okužbe drugih ljudi.

Med zdravljenjem se lahko pojavijo druge okužbe (oportunistične okužbe), povezane z oslabele imunske celice. Te zahtevajo specifično in večinsko preventivno zdravljenje.

Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zerit

Ne jemljite zdravila Zerit

- če ste alergični na zdravilno učinkovino ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Za nasvet se obrnite na zdravnika ali farmacevta.
- če jemljete didanozin, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Zerit se posvetujte z zdravnikom.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zerit morate zdravniku povedati:

- če imate bolezen ledvic ali jeter (npr. hepatitis)

- če ste kdaj imeli periferno nevropatijo (trdovratna odrevenelost, mravljinčenje ali bolečine v stopalih in/ali dlaneh)
- če ste kdaj imeli pankreatitis (vnetje trebušne slinavke).

Zdravilo Zerit lahko povzroči včasih usodno stanje, imenovano laktacidoza, in hkratno povečanje jeter. Stanje se ponavadi pojavi šele nekaj mesecev po začetku zdravljenja. Ta redki, a zelo resni neželeni učinek je pogostejši pri ženskah, zlasti tistih, ki imajo čezmerno telesno maso. Poleg tega so bili opisani redki primeri odpovedi jeter/odpovedi ledvic in usodnega hepatitisa.

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s protiretrovirusnimi zdravili obstaja večje tveganje za pojav hudih in lahko celo smrtnih neželenih učinkov, povezanih z jetri. Pri teh bolnikih bo morda za nadzor delovanja jeter treba opravljati krvne preiskave.

Če se pri vas pojavi kar koli od navedenega, o tem obvestite svojega zdravnika:

- trdovratna omrtvelost, mravljinčenje ali bolečine v stopalih in/ali dlaneh (to lahko naznanja začetek periferne nevropatije, neželenega učinka na živcih), mišična šibkost
- bolečine v trebuhu, siljenje na bruhanje ali bruhanje
- hitro globoko dihanje, zaspanost (ki lahko nakazuje pankreatitis, motnje jeter, neželena hepatitis, ali laktacidozo).

Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) in z oportunistično okužbo v anamnezi se lahko kmalu po začetku anti-HIV zdravljenja pojavijo znaki in simptomi vnetij povezani s prejšnjimi okužbami. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja telesnega imunskega odgovora, ki omogoča telesu, da se brani pred okužbami, ki so bile prej prisotne brez očitnih simptomov. Če opazite kakršne koli znake okužbe, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika. Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršnekoli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost zaradi potrebnega zdravljenja nemudoma obvestite zdravnika.

Med zdravljenjem z zdravilom Zerit je pogosta posledica izguba podkožnega maščevja (maščevje, ki se nahaja pod kožo), ki je najbolj opazna na obrazu, udih in zadnjici. Če opazite takšne spremembe se posvetujte s svojim zdravnikom.

Težave s kostmi

Pri nekaterih bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Zerit, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so lahko trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, hudo zmanjšanje imunskega odziva in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so togost sklepa, bolečine (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave z gibljivostjo. Če opazite katerega od teh simptomov, morate obvestiti zdravnika.

Druga zdravila in zdravilo Zerit

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Ne jemljite zdravila Zerit, če jemljete didanozin, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV.

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete katero koli od navedenih zdravil, saj se lahko pojavi neželeno medsebojno delovanje:

- zidovudin, ki se uporablja za zdravljenje okužbe s HIV
- doksorubicin, ki se uporablja za zdravljenje raka
- ribavirin, ki se uporablja za zdravljenje okužbe s hepatitisom C.

Zdravilo Zerit skupaj s hrano in pijačo

Da bo zdravilo Zerit najbolj učinkovito, ga morate vzeti na prazen želodec in po možnosti vsaj eno uro pred obrokom. Če to ni mogoče, lahko kapsule vzamete tudi z lahkim obrokom.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Posvetujte se s svojim zdravnikom o možnih neželenih učinkih ter koristih in tveganjih protiretrovirusnega zdravljenja za vas in vašega otroka. Pri nosečnicah, ki so se zdravile z zdravilom Zerit v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, so poročali o pojavu laktacidoze (ki se je v posameznih primerih končala tudi smrtno).

Če ste zdravilo Zerit jemali med nosečnostjo, vas lahko vaš zdravnik naroča na redne preiskave krvi in druge diagnostične preiskave, da bo spremljal razvoj vašega otroka. Pri otrocih katerih matere so med nosečnostjo jemale nukleozidne in nukleotidne zaviralce reverzne transkriptaze (NRTIs) je koristna zaščita pred virusom HIV odtehtala tveganje za neželene učinke.

Dojenje

Zdravniku povejte, če dojite. Priporočljivo je, da s HIV okužene ženske pod nobenim pogojem ne dojijo, da ne bi prišlo do prenosa HIV na otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Zerit lahko povzroči omotico ali zaspanost.

V teh primerih ne smete voziti vozil in upravljati z orodji ali s stroji.

Zdravilo Zerit vsebuje laktozo

Kapsule vsebujejo laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Zerit

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik je vaš dnevni odmerek določil glede na vašo telesno maso in individualne značilnosti. Natančno upoštevajte ta priporočila, ker boste tako imeli najboljšo možnost, da odložite razvoj odpornosti proti zdravilu. Odmere ne spreminjajte sami. Zdravilo jemljite, dokler vam zdravnik ne naroči drugače.

Običajni začetni odmerek za odrasle s telesno maso vsaj 30 kg je 30 ali 40 mg dvakrat na dan (s približno 12-urnim presledkom med odmerki).

Za najboljšo absorpcijo je treba kapsule zaužiti s kozarcem vode, po možnosti vsaj eno uro pred obrokom in na prazen želodec. Če to ni mogoče, lahko zdravilo Zerit vzamete tudi z lahkim obrokom. Če imate težave s požiranjem kapsul, zdravnika vprašajte o možnosti za njihovo zamenjavo s tekočo obliko zdravila. Lahko pa kapsulo tudi previdno odprete in njeno vsebino zmešate z nekaj hrane.

Uporaba pri otrocih

Pri otrocih s telesno maso vsaj 30 kg je običajni začetni odmerek 30 ali 40 mg dvakrat na dan (s približno 12-urnim presledkom med odmerki).

Otroci, ki so starejši od 3 mesecev, a tehtajo manj kot 30 kg, morajo dobiti 1 mg/kg dvakrat na dan.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Zerit, kot bi smeli

Če vzamete preveč kapsul ali če jih kdo pomotoma zaužije nekaj, to ne pomeni nobene neposredne nevarnosti. Kljub temu se morate posvetovati s svojim zdravnikom ali najbližjo bolnišnico.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Zerit

Če pomotoma izpustite odmerek, preprosto vzemite normalen odmerek, ko je naslednjič čas za zdravilo. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Zerit

O prenehanju jemanja zdravila Zerit se morate posvetovati s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri zdravljenju okužbe s HIV ni vedno mogoče razlikovati med neželenimi učinki, ki jih povzroči zdravilo Zerit, ter med neželenimi učinki drugih zdravil, ki jih morda jemljete hkrati, in zapleti same okužbe. Zato je pomembno, da svojega zdravnika obvestite o vsaki spremembi svojega zdravstvenega stanja.

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Zdravljenje s stavudinom (Zerit) pogosto povzroča izginitje maščobnega tkiva na nogah, rokah in obrazu (lipoatrofija). Kaže, da takšna izguba telesnega maščevja ni v celoti reverzibilna po prekinitvi zdravljenja s stavudinom. Zdravnik bo moral spremljati znake lipoatrofije. Povejte svojemu zdravniku, če opazite kakršnokoli izgubo maščevja na nogah, rokah in obrazu. Če se ti znaki pojavijo, je treba prekiniti zdravljenje z zdravilom ZERIT ter spremeniti vaše zdravljenje z HIV.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Zerit, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- asimptomatska hiperlaktatemija (zastajanje kisline v krvi)
- lipoatrofija,
- depresija
- periferni nevrološki simptomi, vključno s periferno nevropatijo, parastezijo in perifernim nevritisom (otrplost, šibkost, mravljinčenje ali bolečina v rokah in nogah)
- omotica, nenormalne sanje, glavoboli
- insomnija (nespečnost), somnolenca (zaspanost), nenormalno mišljenje,
- driska, bolečina v trebuhu (neprijetna bolečina v želodcu),
- slabost, dispepsija (prebavne motnje)
- izpuščaj, pruritus (svrbenje)
- izčrpanost (izredna utrujenost)

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- laktacidoza (zastajanje kisline v krvi), ki v nekaterih primerih vključuje tudi šibkost rok ali nog
- ginekomastija (povečanje prsi pri moških)
- anoreksija (izguba apetita), tesnoba, čustvena labilnost
- pankreatitis (vnetje trebušne slinavke), bruhanje
- hepatitis (vnetje jeter), zlatenica (rumeno obarvanje kože ali oči)
- koprivnica (srbeč izpuščaj), artralgijska (bolečina v sklepih)
- mialgijska (bolečina v mišicah), astenija (neobičajna utrujenost ali šibkost)

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- anemija
- hiperglikemija (zvišana koncentracija sladkorja v krvi)
- jetrna steatoza (čezmerno kopičenje maščobe v jetrih)

Zelo redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

- trombocitopenija, nevtropenija (boleznj krvi)
- sladkorna bolezen

- motorična šibkost (najpogosteje opisana v primeru simptomatske hiperlaktatemije ali sindroma laktacidoze)
- odpoved jeter

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#).^{*} S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zerit

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na skatlici, nalepki plastenke in/ali pretisnem omotu poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25°C (aclar/alu pretisni omoti).

Shranjujte pri temperaturi do 30°C (HDPE plastenke).

Shranjujte v originalni ovojnini.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjne odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zerit

- Zdravilna učinkovina je stavudin (30 mg).
- Pomožne snovi praška v trdih kapsulah so: laktoza (180 mg), magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza in natrijev karboksimetilceluloz.
- Sestavine ovojnice kapsule so: želatina, železov oksid kot barvilo (E172), silicijev dioksid, natrijev lavrilsulfat in titanov dioksid kot barvilo (E171).
- Oznake na ovojnicah kapsul so natisnjene z užitnim črnim črnilom, ki vsebuje: šelak, propilenglikol, prečiščeno vodo, kalijev hidroksid in železov oksid (E172).

Izgled zdravila Zerit in vsebina pakiranja

Zerit 30 mg trde kapsule so svetlo in temno oranžne in imajo oznako "BMS 1966" na eni strani in "30" na drugi strani.

Zerit 30 mg trde kapsule so na voljo v pretisnih omotih s po 56 trdih kapsul ali v plastenkah s po 60 trdih kapsul. Za zaščito kapsul pred čezmerno vlago je v plastenki tudi vložek s sušilom.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Izdelovalec:

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

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Velika Britanija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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/Luxemborg

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 1 201 9700

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074100

Österreich

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

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 1 456 53 00

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Zerit 40 mg trde kapsule stavudin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Zerit in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zerit
3. Kako jemati zdravilo Zerit
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zerit
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Zerit in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Zerit spada v podskupino protivirusnih zdravil, znanih tudi kot protiretrovirusna zdravila, ki jih imenujemo nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTIs, "nucleoside reverse transcriptase inhibitors").

Uporabljajo se za zdravljenje okužbe z virusom človeške imunske pomanjkljivosti (HIV).

To zdravilo v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili zmanjšuje virusno breme HIV in ga ohranja majhnega. Zvečuje tudi število celic CD4. Celice CD4 imajo pomembno vlogo pri vzdrževanju zdravega imunskega sistema, ki sodeluje pri premagovanju okužb. Odziv na zdravljenje z zdravilom Zerit se od bolnika do bolnika razlikuje. Zdravnik bo zato spremljal učinkovitost vašega zdravljenja.

Zdravilo Zerit lahko izboljša vaše stanje, vendar okužbe s HIV ne ozdravi. Med jemanjem tega zdravila lahko še vedno prenesete okužbo s HIV na druge, čeprav učinkovito protiretrovirusno zdravljenje to tveganje zmanjša. Posvetujte se z zdravnikom o previdnostnih ukrepih, potrebnih za preprečitev okužbe drugih ljudi.

Med zdravljenjem se lahko pojavijo druge okužbe (oportunistične okužbe), povezane z oslabele imunske celice. Te zahtevajo specifično in včasih preventivno zdravljenje.

Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zerit

Ne jemljite zdravila Zerit

- če ste alergični na zdravilno učinkovino ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Za nasvet se obrnite na zdravnika ali farmacevta.
- če jemljete didanozin, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Zerit se posvetujte z zdravnikom.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zerit morate zdravniku povedati:

- če imate bolezen ledvic ali jeter (npr. hepatitis)

- če ste kdaj imeli periferno nevropatijo (trdovratna odrevenelost, mravljinčenje ali bolečine v stopalih in/ali dlaneh)
- če ste kdaj imeli pankreatitis (vnetje trebušne slinavke).

Zdravilo Zerit lahko povzroči včasih usodno stanje, imenovano laktacidoza, in hkratno povečanje jeter. Stanje se ponavadi pojavi šele nekaj mesecev po začetku zdravljenja. Ta redki, a zelo resni neželeni učinek je pogostejši pri ženskah, zlasti tistih, ki imajo čezmerno telesno maso. Poleg tega so bili opisani redki primeri odpovedi jeter/odpovedi ledvic in usodnega hepatitisa.

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s protiretrovirusnimi zdravili obstaja večje tveganje za pojav hudih in lahko celo smrtnih neželenih učinkov, povezanih z jetri. Pri teh bolnikih bo morda za nadzor delovanja jeter treba opravljati krvne preiskave.

Če se pri vas pojavi kar koli od navedenega, o tem obvestite svojega zdravnika:

- trdovratna omrtvelost, mravljinčenje ali bolečine v stopalih in/ali dlaneh (to lahko naznanja začetek periferne nevropatije, neželenega učinka na živcih), mišična šibkost
- bolečine v trebuhu, siljenje na bruhanje ali bruhanje
- hitro globoko dihanje, zaspanost (ki lahko nakazuje pankreatitis, motnje jeter, nežel. hepatitis, ali laktacidozo).

Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) in z oportunistično okužbo v anamnezi se lahko kmalu po začetku anti-HIV zdravljenja pojavijo znaki in simptomi vnetij povezani s prejšnjimi okužbami. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja telesnega imunskega odgovora, ki omogoča telesu, da se brani pred okužbami, ki so bile prej prisotne brez očitnih simptomov. Če opazite kakršne koli znake okužbe, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika. Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršnekoli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost zaradi potrebnega zdravljenja nemudoma obvestite zdravnika.

Med zdravljenjem z zdravilom Zerit je pogosta poslednja izguba podkožnega maščevja (maščevje, ki se nahaja pod kožo), ki je najbolj opazna na obrazu, udih in zadnjici. Če opazite takšne spremembe se posvetujte s svojim zdravnikom.

Težave s kostmi

Pri nekaterih bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Zerit, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so lahko trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, hudo zmanjšanje imunskega odziva in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so togost sklepa, bolečine (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave z gibanjem. Če opazite katerega od teh simptomov, morate obvestiti zdravnika.

Druga zdravila in zdravilo Zerit

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Ne jemljite zdravila Zerit, če jemljete didanozin, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV.

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete katero koli od navedenih zdravil, saj se lahko pojavi neželeno medsebojno delovanje:

- zidovudin, ki se uporablja za zdravljenje okužbe s HIV
- doksorubicin, ki se uporablja za zdravljenje raka
- ribavirin, ki se uporablja za zdravljenje okužbe s hepatitisom C.

Zdravilo Zerit skupaj s hrano in pijačo

Da bo zdravilo Zerit najbolj učinkovito, ga morate vzeti na prazen želodec in po možnosti vsaj eno uro pred obrokom. Če to ni mogoče, lahko kapsule vzamete tudi z lahkim obrokom.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Posvetujte se s svojim zdravnikom o možnih neželenih učinkih ter koristih in tveganjih protiretrovirusnega zdravljenja za vas in vašega otroka. Pri nosečnicah, ki so se zdravile z zdravilom Zerit v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, so poročali o pojavu laktacidoze (ki se je v posameznih primerih končala tudi smrtno).

Če ste zdravilo Zerit jemali med nosečnostjo, vas lahko vaš zdravnik naroča na redne preiskave krvi in druge diagnostične preiskave, da bo spremljal razvoj vašega otroka. Pri otrocih katerih matere so med nosečnostjo jemale nukleozidne in nukleotidne zaviralce reverzne transkriptaze (NRTIs) je koristna zaščita pred virusom HIV odtehtala tveganje za neželene učinke.

Dojenje

Zdravniku povejte, če dojite. Priporočljivo je, da s HIV okužene ženske pod nobenim pogojem ne dojijo, da ne bi prišlo do prenosa HIV na otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Zerit lahko povzroči omotico ali zaspanost.

V teh primerih ne smete voziti vozil in upravljati z orodji ali s stroji.

Zdravilo Zerit vsebuje laktozo

Kapsule vsebujejo laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Zerit

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik je vaš dnevni odmerek določil glede na vašo telesno maso in individualne značilnosti. Natančno upoštevajte ta priporočila, ker boste tako imeli najboljšo možnost, da odložite razvoj odpornosti proti zdravilu. Odmere ne spreminjajte sami. Zdravilo jemljite, dokler vam zdravnik ne naroči drugače.

Običajni začetni odmerek za odrasle s telesno maso vsaj 30 kg je 30 ali 40 mg dvakrat na dan (s približno 12-urnim presledkom med odmerki).

Za najboljšo absorpcijo je treba kapsule zaužiti s kozarcem vode, po možnosti vsaj eno uro pred obrokom in na prazen želodec. Če to ni mogoče, lahko zdravilo Zerit vzamete tudi z lahkim obrokom. Če imate težave s požiranjem kapsul, zdravnika vprašajte o možnosti za njihovo zamenjavo s tekočo obliko zdravila. Lahko pa kapsulo tudi previdno odprete in njeno vsebino zmešate z nekaj hrane.

Uporaba pri otrocih

Pri otrocih s telesno maso vsaj 30 kg je običajni začetni odmerek 30 ali 40 mg dvakrat na dan (s približno 12-urnim presledkom med odmerki).

Otroci, ki so starejši od 3 mesecev, a tehtajo manj kot 30 kg, morajo dobiti 1 mg/kg dvakrat na dan.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Zerit, kot bi smeli

Če vzamete preveč kapsul ali če jih kdo pomotoma zaužije nekaj, to ne pomeni nobene neposredne nevarnosti. Kljub temu se morate posvetovati s svojim zdravnikom ali najbližjo bolnišnico.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Zerit

Če pomotoma izpustite odmerek, preprosto vzemite normalen odmerek, ko je naslednjič čas za zdravilo. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Zerit

O prenehanju jemanja zdravila Zerit se morate posvetovati s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri zdravljenju okužbe s HIV ni vedno mogoče razlikovati med neželenimi učinki, ki jih povzroči zdravilo Zerit, ter med neželenimi učinki drugih zdravil, ki jih morda jemljete hkrati, in zapleti same okužbe. Zato je pomembno, da svojega zdravnika obvestite o vsaki spremembi svojega zdravstvenega stanja.

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Zdravljenje s stavudinom (Zerit) pogosto povzroča izginitje maščobnega tkiva na nogah, rokah in obrazu (lipoatrofija). Kaže, da takšna izguba telesnega maščevja ni v celoti reverzibilna po prekinitvi zdravljenja s stavudinom. Zdravnik bo moral spremljati znake lipoatrofije. Povejte svojemu zdravniku, če opazite kakršnokoli izgubo maščevja na nogah, rokah in obrazu. Če se ti znaki pojavijo, je treba prekiniti zdravljenje z zdravilom ZERIT ter spremeniti vaše zdravljenje okužbe z virusom HIV.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Zerit, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- asimptomatska hiperlaktatemija (zastajanje kisline v krvi)
- lipoatrofija,
- depresija
- periferni nevrološki simptomi, vključno s periferno nevropatijo, parstezijo in perifernim nevritisom (otrplost, šibkost, mravljinčenje ali bolečina v rokah in nogah)
- omotica, nenormalne sanje, glavoboli
- insomnija (nespečnost), somnolenca (zaspanost), nenormalno mišljenje,
- driska, bolečina v trebuhu (neprijetna bolečina v želodcu),
- slabost, dispepsija (prebavne motnje)
- izpuščaj, pruritus (svrbenje)
- izčrpanost (izredna utrujenost)

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- laktacidoza (zastajanje kisline v krvi), ki v nekaterih primerih vključuje tudi šibkost rok ali nog
- ginekomastija (povečanje prsi pri moških)
- anoreksija (izguba apetita), tesnoba, čustvena labilnost
- pankreatitis (vnetje trebušne slinavke), bruhanje
- hepatitis (vnetje jeter), zlatenica (rumeno obarvanje kože ali oči)
- koprivnica (srbeč izpuščaj), artralgiya (bolečina v sklepih)
- mialgiya (bolečina v mišicah), astenija (neobičajna utrujenost ali šibkost)

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- anemija
- hiperglikemija (zvišana koncentracija sladkorja v krvi)
- jetrna steatoza (čezmerno kopičenje maščobe v jetrih)

Zelo redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

- trombocitopenija, nevtropenija (bolezni krvi)
- sladkorna bolezen

- motorična šibkost (najpogosteje opisana v primeru simptomatske hiperlaktatemije ali sindroma laktacidoze)
- odpoved jeter

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zerit

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na paketu, nalepki plastenke in/ali pretisnem omotu poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25°C (aclar/alu pretisni omoti).

Shranjujte pri temperaturi do 30°C (HDPE plastenke).

Shranjujte v originalni ovojni.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjstve odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zerit

- Zdravilna učinkovina je stavudin (40 mg).
- Pomožne snovi praška v trdih kapsulah so: laktoza (240 mg), magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza in natrijev karboksimetilskrob.
- Sestavine ovojnice kapsule so: želatina, železov oksid kot barvilo (E172), silicijev dioksid, natrijev lavrilsulfat in titanov dioksid kot barvilo (E171).
- Oznake na ovojnici kapsule so natisnjene z užitim črnim črnilom, ki vsebuje: šelak, propilenglikol, prečiščeno vodo, kalijev hidroksid in železov oksid (E172).

Izgled zdravila Zerit in vsebina pakiranja

Zerit 40 mg trde kapsule so temno oranžne in imajo oznako "BMS 1967" na eni strani in "40" na drugi strani.

Zerit 40 mg trde kapsule so na voljo v pretisnih omotih s po 56 trdih kapsul ali v plastenkah s po 60 trdih kapsul. Za zaščito kapsul pred čezmerno vlago je v plastenki tudi vložek s sušilom.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Irska

Izdelovalec:

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

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Velika Britanija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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/Luxemborg

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 1 201 97 90

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074100

Österreich

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

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 1 456 53 00

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Zerit 200 mg prašek za peroralno raztopino stavudin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Zerit in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zerit
3. Kako jemati zdravilo Zerit
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zerit
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Zerit in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Zerit spada v podskupino protivirusnih zdravil, znanih tudi kot protiretrovirusna zdravila, ki jih imenujemo nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTIs, "nucleoside reverse transcriptase inhibitors").

Uporabljajo se za zdravljenje okužbe z virusom človeške imunske pomanjkljivosti (HIV).

To zdravilo v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili zmanjšuje virusno breme HIV in ga ohranja majhnega. Zvečuje tudi število celic CD4. Celice CD4 imajo pomembno vlogo pri vzdrževanju zdravega imunskega sistema, ki sodeluje pri premagovanju okužb. Odziv na zdravljenje z zdravilom Zerit se od bolnika do bolnika razlikuje. Zdravnik bo zato spremljal učinkovitost vašega zdravljenja.

Zdravilo Zerit lahko izboljša vaše stanje, vendar okužbe s HIV ne ozdravi. Med jemanjem tega zdravila lahko še vedno prenesete okužbo s HIV na druge, čeprav učinkovito protiretrovirusno zdravljenje to tveganje zmanjša.

Posvetujte se z zdravnikom o previdnostnih ukrepih, potrebnih za preprečitev okužbe drugih ljudi. Med zdravljenjem se lahko pojavijo druge okužbe (oportunistične okužbe), povezane z oslabele imunske celice. Te zahtevajo specifično in včasih preventivno zdravljenje.

Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zerit

Ne jemljite zdravila Zerit

- če ste alergični na zdravilno učinkovino ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Za nasvet se obrnite na zdravnika ali farmacevta.
- če jemljete didanozin, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Zerit se posvetujte z zdravnikom.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zerit morate zdravniku povedati:

- če imate bolezen ledvic ali jeter (npr. hepatitis)

- če ste kdaj imeli periferno nevropatijo (trdovratna odrevenelost, mravljinčenje ali bolečine v stopalih in/ali dlaneh)
- če ste kdaj imeli pankreatitis (vnetje trebušne slinavke).

Zdravilo Zerit lahko povzroči včasih usodno stanje, imenovano laktacidoza, in hkratno povečanje jeter. Stanje se ponavadi pojavi šele nekaj mesecev po začetku zdravljenja. Ta redki, a zelo resni neželeni učinek je pogostejši pri ženskah, zlasti tistih, ki imajo čezmerno telesno maso. Poleg tega so bili opisani redki primeri odpovedi jeter/odpovedi ledvic in usodnega hepatitisa.

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s protiretrovirusnimi zdravili obstaja večje tveganje za pojav hudih in lahko celo smrtnih neželenih učinkov, povezanih z jetri. Pri teh bolnikih bo morda za nadzor delovanja jeter treba opravljati krvne preiskave.

Če se pri vas pojavi kar koli od navedenega, o tem obvestite svojega zdravnika:

- trdovratna omrtvelost, mravljinčenje ali bolečine v stopalih in/ali dlaneh (to lahko naznanja začetek periferne nevropatije, neželenega učinka na živcih), mišična šibkost
- bolečine v trebuhu, siljenje na bruhanje ali bruhanje
- hitro globoko dihanje, zaspanost (ki lahko nakazuje pankreatitis, motnje jeter, nežel. hepatitis, ali laktacidozo).

Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) in z oportunistično okužbo v anamnezi se lahko kmalu po začetku anti-HIV zdravljenja pojavijo znaki in simptomi vnetij povezani s prejšnjimi okužbami. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja telesnega imunskega odgovora, ki omogoča telesu, da se brani pred okužbami, ki so bile prej prisotne brez očitnih simptomov. Če opazite kakršnekoli znake okužbe, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika. Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršnekoli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost zaradi potrebnega zdravljenja nemudoma obvestite zdravnika.

Med zdravljenjem z zdravilom Zerit je pogosta poslednja izguba podkožnega maščevja (maščevje, ki se nahaja pod kožo), ki je najbolj opazna na obrazu, udih in zadnjici. Če opazite takšne spremembe se posvetujte s svojim zdravnikom.

Težave s kostmi

Pri nekaterih bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Zerit, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so lahko trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, hudo zmanjšanje imunskega odziva in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so togost sklepa, bolečine (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave z gibanjem. Če opazite katerega od teh simptomov, morate obvestiti zdravnika.

Druga zdravila in zdravilo Zerit

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Ne jemljite zdravila Zerit, če jemljete didanozin, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV.

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete katero koli od navedenih zdravil, saj se lahko pojavi neželeno medsebojno delovanje:

- zidovudin, ki se uporablja za zdravljenje okužbe s HIV
- doksorubicin, ki se uporablja za zdravljenje raka
- ribavirin, ki se uporablja za zdravljenje okužbe s hepatitisom C.

Zdravilo Zerit skupaj s hrano in pijačo

Da bo zdravilo Zerit najbolj učinkovito, ga morate vzeti na prazen želodec in po možnosti vsaj eno uro pred obrokom. Če to ni mogoče, se lahko zdravilo Zerit vzame tudi z lahkim obrokom.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Posvetujte se s svojim zdravnikom o možnih neželenih učinkih ter koristih in tveganjih protiretrovirusnega zdravljenja za vas in vašega otroka. Pri nosečnicah, ki so se zdravile z zdravilom Zerit v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili so poročali o pojavu laktacidoze (ki se je v posameznih primerih končala tudi smrtno).

Če ste zdravilo Zerit jemali med nosečnostjo, vas lahko vaš zdravnik naroča na redne preiskave krvi in druge diagnostične preiskave, da bo spremljal razvoj vašega otroka. Pri otrocih katerih matere so med nosečnostjo jemale nukleozidne in nukleotidne zaviralce reverzne transkriptaze (NRTIs) je koristna zaščita pred virusom HIV odtehtala tveganje za neželene učinke.

Dojenje

Zdravniku povejte, če dojite. Priporočljivo je, da s HIV okužene ženske pod nobenim pogojem ne dojijo, da ne bi prišlo do prenosa HIV na otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Zerit lahko povzroči omotico ali zaspanost.

V teh primerih ne smete voziti vozil in upravljati z orodji ali s stroji.

Zdravilo Zerit vsebuje saharozo in konzervanse

Po pripravi z vodo vsebuje raztopina 50 mg saharoze na mililitr. Ker je treba upoštevati pri bolnikih, ki imajo sladkorno bolezen. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom. Lahko škoduje zobem.

Zdravilo vsebuje metilparahidroksibenzoat (E218) in propilparahidroksibenzoat (E216), ki lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele).

3. Kako jemati zdravilo Zerit

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik je vaš dnevni odmerek določil glede na vašo telesno maso in individualne značilnosti. Natančno upoštevajte priporočila, ker boste tako imeli najboljšo možnost, da odložite razvoj odpornosti proti zdravilu. Odmerka ne spreminjajte sami. Zdravilo jemljite, dokler vam zdravnik ne naroči drugače.

Običajni začetni odmerek za odrasle s telesno maso vsaj 30 kg je 30 ali 40 mg dvakrat na dan (s približno 12-urnim presledkom med odmerki).

Za najboljšo absorpcijo je treba zdravilo Zerit zaužiti vsaj eno uro pred obrokom in na prazen želodec. Če to ni mogoče, se lahko zdravilo Zerit vzame tudi z lahkim obrokom.

Raztopino pripravite za uporabo tako, da prašek zmešate z 202 ml vode, ali s počasnim dolivanjem vode do zgornjega roba nalepke na plastenki, kot je označeno s puščicami. Potem tesno privijte pokrovček in plastenko dobro pretresite, dokler se prašek povsem ne raztopi. Nato vzemite ali odmerite raztopino s priloženo odmernico čašo. Za dojenčke, ki potrebujejo odmerke, manjše od 10 ml, prosite farmacevta za brizgo, s katero boste natančno odmerili peroralni odmerek. Naj vas ne skrbi, če ostane raztopina po mešanju z vodo rahlo motna; to je normalno. Če je potrebno, za pomoč pri tem postopku prosite farmacevta.

Uporaba pri otrocih

Pri otrocih s telesno maso vsaj 30 kg je običajni začetni odmerek 30 ali 40 mg dvakrat na dan (s približno 12-urnim presledkom med odmerki).

Otroci od rojstva do 13. dne starosti morajo dobivati 0,5 mg/kg dvakrat na dan. Otroci, stari vsaj 14 dni, ki tehtajo manj kot 30 kg, morajo dobiti 1 mg/kg dvakrat na dan.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Zerit, kot bi smeli

Če vzamete preveč raztopine ali jo kdo pomotoma zaužije, ni nobene neposredne nevarnosti. Kljub temu se morate posvetovati s svojim zdravnikom ali najbližjo bolnišnico.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Zerit

Če pomotoma izpustite odmerek, preprosto vzemite normalen odmerek, ko je naslednjič čas za zdravilo. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Zerit

O prenehanju jemanja zdravila Zerit se morate posvetovati s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri zdravljenju okužbe s HIV ni vedno mogoče razlikovati med neželenimi učinki, ki jih povzroči zdravilo Zerit, ter med neželenimi učinki drugih zdravil, ki jih morda jemljete skupaj, in zapleti same okužbe. Zato je pomembno, da svojega zdravnika obvestite o vsaki spremembi svojega zdravstvenega stanja.

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Zdravljenje s stavudinom (Zerit) pogosto povzroča povečanje maščobnega tkiva na nogah, rokah in obrazu (lipoatrofija). Kaže, da takšna izguba telesnega maščevja ni v celoti reverzibilna po prekinitvi zdravljenja s stavudinom. Zdravnik bo moral spremljati znake lipoatrofije. Povejte svojemu zdravniku, če opazite kakršnokoli izgubo maščevja na nogah, rokah in obrazu. Če se ti znaki pojavijo, je treba prekiniti zdravljenje z zdravilom ZERIT in spremeniti vaše zdravljenje okužbe z virusom HIV.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Zerit, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- asimptomatska hiperkalemija (zastajanje kisline v krvi)
- lipoatrofija,
- depresija,
- periferni nevrološki simptomi, vključno s periferno nevropatijo, parstezijo in perifernim nevritsom (otrplost, šibkost, mravljinčenje ali bolečina v rokah in nogah)
- omotica, nenormalne sanje, glavobol
- inomnija (nespečnost), somnolenca (zaspanost), nenormalno mišljenje,
- driska, bolečina v trebuhu (neprijetna bolečina v želodcu),
- slabost, dispepsija (prebavne motnje)
- izpuščaj, pruritus (srbenje)
- izčrpanost (izredna utrujenost)

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- laktacidoza (zastajanje kisline v krvi), ki v nekaterih primerih vključuje tudi šibkost rok ali nog
- ginekomastija (povečanje prsi pri moških)
- anoreksija (izguba apetita), tesnoba, čustvena labilnost
- pankreatitis (vnetje trebušne slinavke), bruhanje
- hepatitis (vnetje jeter), zlatenica (rumeno obarvanje kože ali oči)
- koprivnica (srbeč izpuščaj), artralgijska (bolečina v sklepih)
- mialgija (bolečina v mišicah), astenija (neobičajna utrujenost ali šibkost)

Redki (pojaviijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- anemija
- hiperglikemija (zvišana koncentracija sladkorja v krvi)
- jetrna steatoza (čezmerno kopičenje maščobe v jetrih)

Zelo redki (pojaviijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

- trombocitopenija, nevtropenija (bolezni krvi)
- sladkorna bolezen
- motorična šibkost (najpogosteje opisana v primeru simptomatske hiperlaktatemije ali sindroma laktacidoze)
- odpoved jeter

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zerit

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na plastenki in škatlici poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izračuna na zadnji dan navedenega meseca.

Suhi prašek shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Pripravljena peroralna raztopina je stabilna 30 dni, če se jo shranjuje v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Shranjujte v tesno zaprti platenki.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zerit

- Zdravilna učinkovina je stavudin (200 mg).
- Pomožne snovi praška so: aroma češnje, metilparahidroksibenzoat (E218), propilparahidroksibenzoat (E216), koloidni silicijev dioksid, simetikon, natrijev karmeloizat, sorbinska kislina, stearatni emulgatorji in saharoza.

Izdeli zdravila Zerit in vsebina pakiranja

Prašek vsebuje 200 mg stavudina. Pripravljena raztopina vsebuje 1 mg stavudina na mililiter.

Pred rekonstitucijo je Zerit prašek sivobel do blede rožnat zrnat prašek. Po dodajanju 202 ml vode dobimo 210 ml brezbarvne do rahlo rožnate motne raztopine.

Zerit 200 mg prašek za peroralno raztopino je na voljo v plastenki, ki vsebuje 200 ml raztopine.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Irska

Izdelovalec:

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Contrada Fontana del Ceraso

03012 Anagni (FR)

Italija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo in državljanstvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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 1030

Tlf: + 47 67 55 53 50

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.

Τηλ.: + 30 210 6074300

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH

Tel: + 43 1 60 14 30

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.

Tel: + 34 91 456 53 00

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.

Tel.: + 48 22 5796666

France

Bristol-Myers Squibb SARL

Tél: +33 (0)1 58 83 84 96

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.

Tel: + 351 21 440 70 00

Hrvatska

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

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 (0)20 751 1736

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 (0)20 751 1736

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.