

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zerit 15 mg hårda kapslar
Zerit 20 mg hårda kapslar
Zerit 30 mg hårda kapslar
Zerit 40 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Zerit 15 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 15 mg stavudin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje hård kapsel innehåller 80,84 mg vattenfri laktos.

Varje hård kapsel innehåller 40,42 mg laktosmonohydrat.

Zerit 20 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 20 mg stavudin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje hård kapsel innehåller 121,30 mg vattenfri laktos.

Varje hård kapsel innehåller 60,66 mg laktosmonohydrat.

Zerit 30 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 30 mg stavudin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje hård kapsel innehåller 121,09 mg vattenfri laktos.

Varje hård kapsel innehåller 60,54 mg laktosmonohydrat.

Zerit 40 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 40 mg stavudin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje hård kapsel innehåller 121,06 mg vattenfri laktos.

Varje hård kapsel innehåller 79,53 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMIDELSFORM

Hård kapsel

Zerit 15 mg hårda kapslar

Den hårda kapseln är röd och gul, ogenomskinlig och tryckt med "BMS" ovanför en BMS-kod "1964" på ena delen och "15" på den andra delen.

Zerit 20 mg hårda kapslar

Den hårda kapseln är brun, ogenomskinlig och tryckt med "BMS" ovanför en BMS-kod "1965" på ena delen och "20" på den andra delen.

Zerit 30 mg hårda kapslar

Den hårda kapseln är ljus och mörkt orange, ogenomskinlig och tryckt med "BMS" ovanför en BMS-kod "1966" på ena delen och "30" på den andra delen.

Zerit 40 mg hårda kapslar

Den hårda kapseln är mörkt orange, ogenomskinlig och tryckt med "BMS" ovanför en BMS-kod "1967" på ena delen och "40" på den andra delen.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zerit används i kombination med andra antivirala läkemedel vid behandling av HIV-infekterade vuxna patienter och pediatrika patienter (över 3 månader) endast då adekvat behandling inte kan uppnås med andra antivirala läkemedel. Behandlingstiden med Zerit ska begränsas till kortast möjliga tid (se avsnitt 4.2).

4.2 Dosering och administreringssätt

Terapin bör inledas av en läkare med erfarenhet av behandling av HIV-infektion (se även avsnitt 4.4).

För patienter som påbörjar behandling med Zerit ska behandlingstiden begränsas till kortast möjliga tid följt av byte till lämplig alternativ behandling när det är möjligt. De patienter som fortsätter behandling med Zerit skall utvärderas frekvent och byte till lämplig alternativ behandling ska ske om det är möjligt. (se avsnitt 4.4).

Dosering

Vuxna: rekommenderad oral dos är

Patientvikt	Zerit dosering
< 60 kg	30 mg två gånger dagligen (var 12:e timme)
≥ 60 kg	40 mg två gånger dagligen (var 12:e timme)

Pediatrik population

Ungdomar, barn och spädbarn äldre än 3 månader: rekommenderad oral dos är

Patientvikt	Zerit dosering
< 30 kg	1 mg/kg två gånger dagligen (var 12:e timme)
≥ 30 kg	vuxendosering

Pulverberedningsformen av Zerit skall användas av spädbarn under 3 månader. Vuxna patienter med svårigheter att svälja kapslarna bör fråga sin läkare om möjligheten att byta till pulverberedningsformen av detta läkemedel.

Var god se produktresumén för pulverberedningsformen.

Eosjusteringar

Perifer neuropati: om symptom på perifer neuropati utvecklas (kännetecknas vanligen av ihållande domningar, stickningar eller smärta i fötter och/eller händer) (se avsnitt 4.4) bör patienten byta till en alternativ behandlingsregim om så är lämpligt. I de sällsynta fall där detta inte är lämpligt kan dosreduktion av stavudin övervägas, medan symtomen på perifer neuropati hålls under noggrann övervakning och tillräcklig virologisk supression upprätthålls.

I varje enskilt fall skall möjliga fördelar balanseras mot riskerna som kan bli följden av denna åtgärd (lägre intracellulära koncentrationer).

Speciella populationer

Äldre: Zerit har inte specifikt undersökts hos patienter över 65 års ålder.

Leverfunktionsnedsättning: ingen initial dosjustering är nödvändig.

Njurfunktionsnedsättning: följande doseringar rekommenderas

Patientvikt	Zerit dosering (baserad på kreatinin clearance)	
	26-50 ml/min	≤ 25 ml/min (inklusive dialyspatienter*)
< 60 kg	15 mg två gånger dagligen	15 mg var 24:e timme
≥ 60 kg	20 mg två gånger dagligen	20 mg var 24:e timme

* Patienter i hemodialys bör ta Zerit efter avslutad dialys och vid samma tidpunkt dialysfria dagar.

Eftersom utsöndring via urin är en betydande eliminationsväg för stavudin även hos barn, kan stavudinclearance ändras hos barn med nedsatt njurfunktion. Även om data är otillräckliga för att kunna rekommendera en specifik dosjustering av Zerit hos denna patientpopulation, bör man överväga en dosreduktion och/eller förlängt intervall mellan doserna i proportion till den reduktion som görs för vuxna. För pediatrika patienter under 3 månader med nedsatt njurfunktion finns inga dosrekommendationer.

Administreringssätt

För optimal absorption bör Zerit tas på fastande mage (d.v.s minst 1 timme före måltid) men, om detta inte är möjligt, kan det tas tillsammans med en lätt måltid. Zerit kan också administreras genom att man försiktigt öppnar kapseln och blandar innehållet med mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Samtidig administrering med didanosin på grund av risken för allvarliga och/eller livshotande händelser särskilt laktacidosis, onormal leverfunktion, pankreatit och perifer neuropati (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

Behandling med stavudin är associerat med flera allvarliga biverkningar, såsom laktacidosis, lipoatrofi och polyneuropati, för vilken mitokondriell toxicitet är en potentiell underliggande mekanism. På grund av de potentiella riskerna skall det för varje patient göras en nytta/risk bedömning och en alternativ antiretroviral behandling bör noga övervägas (se *Laktacidosis*, *Lipoatrofi*, och *Perifer neuropati* nedan och i avsnitt 4.8).

Laktacidosis: laktacidosis, vanligen i samband med hepatomegali och leversteatos har rapporterats efter behandling med stavudin. Tidiga symtom (symptomatisk hyperlaktatemi) omfattar lindriga symtom från magtarmkanalen (illamående, kräkningar och buksmärta), ospecifik sjukdomskänsla, aptitlöshet, viktnedgång, respiratoriska symtom (hastig och/eller djup andning) eller neurologiska symtom (inklusive motorisk svaghet). Laktacidosis har hög dödlighet och kan ha samband med pankreatit, leversvikt, njursvikt eller motorisk pares. Laktacidosis har vanligtvis uppträtt efter några få eller efter flera månaders behandling.

Behandlingen med stavudin skall avbrytas vid symptomatisk hyperlaktatemi och metabol acidosis/laktacidosis, progressiv hepatomegali eller snabbt stigande aminotransferaser. Försiktighet bör iakttagas vid behandling med stavudin till patienter (framför allt till obesa kvinnor) med hepatomegali, hepatit eller annan känd riskfaktor för leversjukdom och leversteatos (bland annat vissa läkemedel och alkohol). Patienter med samtidig hepatit C-infektion som behandlas med alfa interferon och ribavarin kan utgöra en speciell riskgrupp. Patienter med ökad risk bör noggrant kontrolleras (se även avsnitt 4.6).

Leversjukdom: hepatit eller leversvikt, i några fall fatal, har rapporterats. Säkerhet och effekt av stavudin har inte fastställts hos patienter med betydande underliggande leverstörning. Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral terapi löper en ökad risk för allvarliga och potentiellt livshotande leverbiverkningar. Om samtidig antiviral terapi mot hepatit B eller C pågår, se även relevant produktinformation för dessa medicinska preparat.

Patienter med en tidigare existerande leverdysfunktion, inklusive kronisk aktiv hepatit, kan vid antiretroviral kombinationsbehandling en ökad frekvens av abnormaliteter hos leverfunktionen och bör övervakas enligt gällande praxis. Om det finns belägg för en försämrad leversjukdom hos dessa patienter måste man överväga om behandlingen ska avbrytas eller avslutas.

I händelse av snabbt ökande transaminasvärden (ALAT/ASAT > 5 gånger över normalgränsen) bör utsättande av Zerit och alla andra potentiellt levertoxiska läkemedel övervägas.

Lipoatrofi: Baserat på mitokondriell toxicitet har stavudin visat sig orsaka förlust av underhudsfett, vilken syns mest i ansiktet och på armarna, benen och skinkorna.

I kontrollerade randomiserade studier med behandlingsnaiva patienter utvecklade en större andel stavudinbehandlade patienter klinisk lipoatrofi jämfört med andra nukleosider (tenofovir eller abacavir). Dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) visade att stavudinbehandlade patienter hade reducerad andel fett i extremiteterna jämfört med andelen fett hos andra NRTI-behandlade patienter (abacavir, tenofovir eller zidovudin) som var förändrad eller oförändrad. Incidensen och graden av lipoatrofi är kumulativ över tiden med en behandlingsregim innehållande stavudin. Vid byte från stavudin till andra nukleosider (tenofovir eller abacavir) i kliniska studier resulterade detta i ökad andel fett i extremiteterna samt ingen eller måttlig förbättring av klinisk lipoatrofi. På grund av de potentiella riskerna med att använda Zerit, inklusive lipoatrofi, skall det för varje patient göras en nytta/risk bedömning och en alternativ antiretroviral behandling noga övervägas. Patienter som behandlas med Zerit skall frekvent undersökas och utfrågas efter tecken på lipoatrofi. När sådana tecken inträffar, bör övervägande göras att avbryta Zeritbehandlingen.

Vikt och metabol parametrar: Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för HIV-behandling. Lipidrubbingar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

Perifer neuropati: upp till 20% av patienter som behandlas med Zerit kommer att utveckla perifer neuropati som oftast börjar efter några månaders behandling. Patienter med perifer neuropati i anamnesen eller med andra riskfaktorer (t ex alkohol, läkemedel såsom isoniazid) är speciellt i riskzonen. Patienterna skall övervakas för symtom (ihållande domningar, stickningar eller smärta i fötter och/eller händer) och om dessa observeras skall patienterna byta till en alternativ behandlingsregim (se avsnitt 4.2 och Ej rekommenderade kombinationer nedan).

Pankreatit: patienter med pankreatit i anamnesen hade en incidens av ca 5% vid behandling med Zerit, jämfört med ca 2% för patienter utan denna anamnes. Patienter som har hög risk för pankreatit eller som får läkemedel kända för att vara förknippade med pankreatit skall observeras noggrant med avseende på symptom på detta tillstånd.

Immunreaktiveringssyndrom: Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symptom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis carinii* pneumoni. Varje symptom på inflammation skall utredas och behandling påbörjas vid behov. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreakivering; dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart.

Osteonekros: även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden HIV-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienter ska rådås att söka läkare om de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Laktosintolerans: den hårda kapseln innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Ej rekommenderade kombinationer: Letal och icke-letal pankreatit samt perifer neuropati (ibland allvarlig) har inträffat hos HIV-infekterade patienter under behandling med stavudin i kombination med hydroxiurea och didanosin (se avsnitt 4.3). Hepatotoxicitet och levnadsrisk som ledde till döden har rapporterats i post-marketing-uppföljning av HIV-infekterade patienter behandlade med hydroxiurea och andra antiretrovirala läkemedel. Dödliga hepatiska händelser rapporterades oftast hos patienter behandlade med kombinationen hydroxiurea, didanosin och stavudin. Hydroxiurea bör därför inte användas för behandling av HIV-infektioner.

Äldre: Zerit har inte undersökts specifikt hos patienter över 65 års ålder.

Pediatrisk population

Spädbarn yngre än 3 månader: det finns säkerhetsdata tillgängliga från kliniska prövningar med upp till 6 veckors behandling av 179 nyfödda och spädbarn < 3 månader (se avsnitt 4.8).

Man bör ta särskild hänsyn till moderns antiretrovirala behandlingsanamnes och resistensprofilen för moderns HIV-stam.

Mitokondriell dysfunktion efter exponering in utero: nukleos(t)idanaloger kan i varierande grad påverka den mitokondriella funktionen, som är mest uttalad med stavudin, didanosin och zidovudin. Fall av mitokondriell dysfunktion hos HIV-negativa barn som exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller postnatalt har rapporterats (se även avsnitt 4.8); dessa har främst innefattat behandlingar med nefattande zidovudin. De huvudsakliga biverkningarna som rapporterats är hematologiska (anemi, neutropeni) och metabola (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Dessa biverkningar har ofta varit övergående. Sena neurologiska biverkningar har rapporterats i sällsynta fall (hypertoni, kramper, onormalt uppförande). Det är okänt om sådana neurologiska biverkningar är övergående eller bestående. Dessa fynd bör tas i beaktning för varje barn som exponerats *in utero* för nukleos(t)idanaloger, med allvarliga kliniska fynd av okänd etiologi, särskilt neurologiska. Dessa fynd påverkar inte aktuella nationella rekommendationer att man ska använda antiretroviral behandling till gravida för att förhindra överföring av HIV.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombinationen av stavudin med didanosin är kontraindicerat eftersom båda läkemedlen uppvisar hög risk för mitokondriell toxicitet (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Eftersom stavudin utsöndras aktivt via renala tubuli, är interaktioner möjliga med andra aktivt utsöndrade läkemedel, t ex med trimetoprim. Inga kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner har emellertid setts med lamivudin.

Zidovudin och stavudin fosforyleras av det cellulära enzym (tymidinkinas), som primärt fosforylerar zidovudin och därmed minskar stavudins fosforylering till dess aktiva trifosfatform. Zidovudin rekommenderas därför inte för användning i kombination med stavudin.

In vitro studier indikerar att aktiveringen av stavudin hämmas av doxorubicin och ribavirin, men inte av andra läkemedel som används vid HIV-infektion och som fosforyleras på likartat sätt (t ex didanosin, zalcitabin, ganciclovir och foscarnet), därför bör samtidig administrering av stavudin med antingen doxorubicin eller ribavirin ges med försiktighet. Inverkan av stavudin på fosforyleringskinetiken hos andra nukleosidanaloger än zidovudin har inte undersökts.

Kliniskt signifikanta interaktioner mellan stavudin eller stavudin plus didanosin och nelfinavir har inte observerats.

Stavudin hämmar inte de viktigaste cytokrom P450 isoenzymerna: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 och CYP3A4; därför är det osannolikt att kliniskt signifikanta interaktioner kommer att ske med läkemedel som metaboliseras via dessa system.

Stavudin är inte proteinbundet och förväntas därmed inte påverka farmakokinetiken hos proteinbundna läkemedel.

Det har inte genomförts några formella interaktionsstudier med andra läkemedel.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Zerit skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Klinisk erfarenhet vid behandling av gravida kvinnor är begränsad, men medfödda missbildningar och missfall har rapporterats.

I studie AI455-094, som utfördes i Sydafrika, inkluderades 362 mor-spädbarn par för att studera förebyggande av överföring från mor till barn. Behandlingsnaiva gravida kvinnor inkluderades i studien i graviditetsvecka 34-36 och gavs antiretroviral behandling tills nedkomsten. Samma antiretrovirala profylaxmedicinering som getts till modern gavs till det nyfödda barnet inom 36 timmar efter nedkomst och fortsattes i 6 veckor. I de behandlingsregimer som innehöll stavudin behandlades de nyfödda barnen med 1mg/kg stavudin 2 gånger dagligen i 6 veckor. Uppföljningstiden var upp till 24 veckors ålder.

Moders spädbarnsparen randomiserades till att få antingen stavudin (N= 91), didanosin (N= 94), stavudin+didanosin (N= 88) eller zidovudin (N= 89).

95% konfidensintervall för överföringsgrad moder till barn var 5,4-19,3% (stavudin), 5,2-18,7% (didanosin); 1,3-11,2% (stavudin+didanosin); and 1,9-12,6% for zidovudin.

Preliminära säkerhetsdata från den här studien (se även avsnitt 4.8) visade en ökad spädbarnsmortalitet i stavudin+didanosin (10%) behandlingsgruppen jämfört med stavudin (2%), didanosin (3%) eller zidovudin (6%) grupperna, med en högre incidens av dödfödsel i stavudin+dianosin gruppen. Data på mjölksyra i serum samlades ej in i denna studie.

Fall av laktacidosis, ibland med dödlig utgång, har dock rapporterats hos gravida kvinnor efter behandling med en kombination av didanosin och stavudin med eller utan annan antiretroviral behandling (se avsnitt 4.3 och 4.4). Embryo fetal toxicitet sågs endast vid höga exponeringsnivåer hos

djur. Prekliniska studier visade att stavudin förs över i placenta (se avsnitt 5.3). Tills ytterligare data finns tillgängliga, bör Zerit ges under graviditet endast efter särskilt övervägande. Det finns inte tillräcklig information för att kunna rekommendera Zerit för att förebygga överföring av HIV från moder till barn.

Amning

Det rekommenderas att HIV-infekterade kvinnor under inga förhållanden ammar sina barn för att undvika överföring av HIV.

Tillgängliga data om stavudinexkretion till human bröstmjölk är otillräckliga för att bedöma riskerna för spädbarnet. Studier med lakterande råttor visade att stavudin utsöndras i bröstmjölk. Därför skall mödrar instrueras att avbryta amningen innan de får Zerit.

Fertilitet

Inga belägg för nedsatt fertilitet sågs hos råttor som exponerats för höga doser (upp till 216 gånger det rekommenderade för klinisk dos).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att köra bil eller använda maskiner har genomförts. Stavudin kan orsaka yrsel och/eller sömnhet. Patienter som upplever dessa symptom bör instrueras att undvika potentiellt farliga situationer såsom bilkörning eller att använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattad säkerhetsprofil

Behandling med stavudin är associerat med flera allvarliga biverkningar, såsom laktacidosis, lipoatrofi och polyneuropati, för vilken mitokondriell toxicitet är en potentiell underliggande mekanism. På grund av de potentiella riskerna skall det för varje patient göras en nytta/risk bedömning och en alternativ antiretroviral behandling bör noggrant övervägas (se avsnitt 4.4 och nedan).

Fall av laktacidosis, ibland med dödlig utgång, vanligen i samband med grav hepatomegali och leversteatos har rapporterats hos <1% av patienter som behandlas med stavudin i kombination med andra antiretrovirala läkemedel (se avsnitt 4.4).

Motorisk svaghet har rapporterats i sällsynta fall hos patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling med Zerit. De flesta av dessa fall inträffade vid symtomatisk hyperlaktatemi eller laktacidosisyndrom (se avsnitt 4.4). Utvecklingen av motorisk svaghet kan efterlikna den kliniska presentationen av Guillain-Barrés syndrom (inklusive andningssvikt). Symptomen kan fortsätta eller förvärras efter avslutad behandling.

Hepatit eller leversvikt, i några fall fatal, har rapporterats efter behandling med stavudin (se avsnitt 4.4).

Lipoatrofi rapporterades ofta hos patienter som behandlats med stavudin i kombination med andra antiretrovirala läkemedel (se avsnitt 4.4).

Perifer neuropati sågs i kombinationsstudier av Zerit med lamivudin och efavirenz. Frekvensen av perifer neurologiska symtom var 19% (6% måttliga till svåra) med 2% terapiavbrott orsakade av neuropati. Patienterna upplevde oftast att symtomen gick tillbaka efter dosreduktion eller efter att behandlingen med stavudin avbröts.

Pankreatit, ibland med dödlig utgång, har rapporterats hos upp till 2-3% av de patienter som ingick i monoterapi-studier (se avsnitt 4.4). Pankreatit rapporterades hos < 1% i studier av kombinationsbehandling med Zerit.

Tabulerad sammanfattning av biverkningar

Biverkningar av måttlig eller högre svårighetsgrad med åtminstone en möjlig koppling till behandlingsregim (baserat på prövarens angivelse) rapporterades från 467 patienter som behandlades med Zerit i kombination med lamivudin och efavirenz i två randomiserade kliniska studier samt en långtidsuppföljningsstudie (uppföljning: median 56 veckor och upp till 119 veckor) listas nedan. Dessutom listas biverkningar associerade med stavudininneållande antiretroviralbehandling som observerats efter marknadsförlngen. Frekvensindelningen för biverkningar som listas nedan definieras på följande sätt: mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100 < 1/10$); mindre vanlig ($\geq 1/1000 < 1/100$); sällsynt ($\geq 1/10\,000 < 1/1000$); mycket sällsynt ($< 1/10\,000$). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i ordning med fallande svårighetsgrad.

Blodet och lymfsystemet:	sällsynt: anemi* mycket sällsynt: neutropeni*, trombocytopeni*
Endokrina systemet:	mindre vanlig: gynekomasti
Metabolism och nutrition:	vanlig: lipoatrofi**, asymptomatisk hyperlaktatemi mindre vanlig: laktacidosis (i vissa fall inneållande motorisk svaghet), anorexi sällsynt: hyperglykemi* mycket sällsynt: diabetes mellitus*
Psykiska störningar:	vanlig: depression mindre vanlig: oro; emotionell labilitet
Centrala och perifer nervsystemet:	vanlig: perifer neurologiska symtom inklusive perifer neuropati, pareser och perifer neurit; yrsel; onormala drömmar; huvudvärk, insomni; onormala tankar, dåsigket mycket sällsynt: motorisk svaghet* (oftast rapporterat i samband med symptomatisk hyperlaktatemi eller utveckling av laktacidosis)
Magtarmkanalen:	vanlig: diarré; buksmärtor; illamående, dyspepsi mindre vanlig: pankreatit, kräkningar
Lever och gallvägar:	mindre vanlig: hepatit eller gulsot sällsynt: leversteatos* mycket sällsynt: leversvikt*
Hud och subkutan vävnad:	vanlig: hudutslag; pruritus mindre vanlig: urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv:	mindre vanlig: artalgi, myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:	vanlig: trötthet mindre vanlig: asteni

* Biverkningar observerade efter marknadsförlng i samband med stavudininneållande antiretroviralbehandling.

**Se sektion Beskrivning av utvalda biverkningar för mer information.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Immunreaktiveringssyndrom: Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats, dock har tid till tillslag varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.4).

Lipoatrofi: Stavudin har visat sig orsaka förlust av underhudsfett, vilken syns mest i ansiktet och på armarna, benen och skinkorna. Incidensen och lipoatrofins svårighetsgrad är relaterad till kumulativ exponering, och är ofta inte reversibel när stavudinbehandlingen avbryts. Patienter som får Zerit ska undersökas ofta och frågas om tecken på lipoatrofi. Om sådan utveckling konstateras ska behandlingen med Zerit inte fortsättas (se avsnitt 4.4).

Metabola parametrar: Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Osteonekros: fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden HIV-sjukdom eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Avvikande laboratorievärden:

Avvikande laboratorievärden som rapporterades i dessa två studier och i en pågående uppföljningsstudie inkluderade höjningar av ALAT ($> 5 \times \text{ULN}$) hos 3%, av ASAT ($> 5 \times \text{ULN}$) hos 3%, av lipaser ($\geq 2,1 \text{ ULN}$) hos 3% i Zerit-gruppen. Neutropeni ($< 750 \text{ celler/mm}^3$) rapporterades hos 5%, trombocytopeni (trombocyter $< 50000/\text{mm}^3$) hos 2%, och lågthäemoglobin ($< 8 \text{ g/dl}$) hos $< 1\%$ av patienterna som behandlats med Zerit.

Makrocytos utvärderades inte i dessa studier, men befanns vara associerad med Zerit i en tidigare undersökning (MCV $> 112 \text{ fl}$ uppträdde hos 30% av patienterna behandlade med Zerit).

Pediatrisk population

Ungdomar, barn och spädbarn: biverkningar och allvarliga avvikelser i laboratorievärden som rapporterats hos barn i ålder från födseln till puberteten som fått stavudin i kliniska prövningar var i allmänhet lika till typ och frekvens som hos vuxna. Kliniskt signifikant perifer neuropati är dock mindre vanlig. Dessa studier inkluderar ACTG 240, där 105 barn i åldern 3 månader till 6 år fått Zerit 2 mg/kg/dag i 6,4 månader (median); en kontrollerad klinisk prövning där 185 nyfödda fått Zerit 2 mg/kg/dag antingen enbart eller i kombination med didanosin från födseln till 6 veckors ålder; och en klinisk prövning där 8 nyfödda fått Zerit 2 mg/kg/dag i kombination med didanosin och nelfinavir från födseln till 4 veckors ålder.

I studie AI455-99 (se även avsnitt 4.6) var uppföljningsperioden begränsad till enbart 6 månader, vilket kan vara otillräckligt för att få långtidsdata på neurologiska biverkningar och mitokondriell toxicitet. Relevanta avvikelser i laboratorievärden (grad 3-4) hos de 91 spädbarn som behandlats med stavudin var låga neutrofiler (7%), lågt hemoglobin (1%), ökning av ALAT (1%) och ingen avvikelse i lipasvärde. Ingen insamling av data på mjölksyra i serum gjordes. Ingen märkbar skillnad i biverkningsfrekvens sågs mellan behandlingsgrupperna. En ökad spädbarnsdödlighet sågs dock i stavudin+didanosin-gruppen (10%) jämfört med stavudin (2%), didanosin (3%) eller zidovudin (6%) grupperna, med en högre incidens av dödfödsel i stavudin+didanosin-gruppen.

Mitokondriell dysfunktion: genomgång av säkerhetsdatabasen för data som rapporterats efter det att läkemedlet kommit ut på marknaden visar att biverkningar som tyder på mitokondriell dysfunktion har rapporterats hos nyfödda och i spädbarnspopulationen som exponerats för en eller flera nukleosidanaloger (se även avsnitt 4.4). HIV status för nyfödda och spädbarn ≤ 3 månader var negativ, för äldre spädbarn tenderade den att vara positiv. Biverkningsprofilen hos nyfödda och spädbarn ≤ 3 månader visade på öknings i mjölksyrenivåer, neutropeni, anemi, trombocytopeni, ökning av

levertransaminaser och ökade lipidnivåer, inklusive hypertriglyceridemi. För äldre spädbarn var antalet rapporter för få för att kunna identifiera ett mönster.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Erfarenhet från vuxna behandlade med upp till 12 gånger den rekommenderade dagsdosen visade ingen akut toxicitet. Komplikationer av kronisk överdosering kan inkludera perifer neuropati och hepatisk dysfunktion. Clearance av stavudin vid hemodialys är i genomsnitt 120 ml/min. Betydelsen av detta för den totala eliminationen vid överdosering är okänd. Det är inte känt om stavudin elimineras vid peritonealdialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antivirala läkemedel för systemisk användning, nukleosid- och nukleotidhämmare av omvänt transkriptas, ATC-kod J05AF04.

Verkningsmekanism

Stavudin, en tymidinanalog, fosforyleras av cellulära kinaser till stavudintrifosfat, som inhiberar HIV's omvända transkriptas genom att konkurrera med det naturliga substratet, tymidintrifosfat. Det inhiberar också den virala DNA-syntesen genom att hindra DNA-kedjans förlängning p.g.a att den 3-hydroxylgrupp som behövs för DNA förlängning saknas. Cellulärt DNA polymeras γ är också känsligt för hämning av stavudintrifosfat, medan cellulärt polymeras α och β hämmas vid koncentrationer som är 4000-faldigt respektive 40 faldigt gånger högre än vad som krävs för hämning av HIV-reversibelt transkriptas.

Resistens

Stavudinbehandling kan selektera för och/eller underhålla tymidinanalogmutationer (TAMs) som är associerade med zidovudinresistens. Den minskade känsligheten *in vitro* är subtil och kräver två eller fler TAMs (vanligtvis M41L och T215Y) innan stavudinkänsligheten minskar (>1,5 gånger). Dessa TAMs påträffas med en liknande frekvens för stavudin och zidovudin i virologiska behandlingsar. Den kliniska relevansen för dessa fynd tyder på att stavudin generellt bör undvikas i närvaro av TAMs, speciellt M41L och T215Y. Stavudinaktiviteten påverkas också av mutationer associerade med multiläkemedelsresistens, såsom Q151M. Vidare har K65R rapporterats hos patienter som behandlats med stavudin/didanosin eller stavudin/lamivudin, men inte hos patienter som behandlats med stavudin som monoterapi. Stavudin selekterar *in vitro* för V75T och minskar känsligheten 2-faldigt för stavudin. Detta inträffar hos ~1 % av patienterna som får stavudin.

Klinisk effekt och säkerhet

Zerit kapsel har undersökts i studier i kombination med andra antiretrovirala medel, t.ex. didanosin, lamivudin, ritonavir, indinavir, saquinavir, efavirenz och nelfinavir.

Antiretroviralt naiva patienter

Studie AI455-099 var en 48-veckor lång, randomiserad, dubbelblind studie med Zerit (40 mg två gånger dagligen), i kombination med lamivudin (150 mg två gånger dagligen) och efavirenz (600 mg en gång dagligen), hos 391 behandlingsnaiva patienter, med ett medianvärde av CD4 celler på

272 celler/mm³ (intervall 61-1215 celler/mm³) och ett medianvärde av plasma HIV-1 RNA på 4,80 log₁₀ kopior/ml (intervall 2,6-5,9 log₁₀ kopior/ml) som utgångsvärde. De flesta av patienterna var män (70%) och icke-vita (58%) med en medianålder på 33 år (intervall 18-68 år).

Studie AI455-096 var en 48-veckor lång, randomiserad, dubbelblind studie med Zerit (40 mg två gånger dagligen) i kombination med lamivudin (150 mg två gånger dagligen) samt efavirenz (600 mg en gång dagligen), hos 76 behandlingsnaiva patienter, med ett medianvärde av CD4 celler på 261 celler/mm³ (intervall 63-962 celler/mm³) och ett medianvärde av plasma HIV-1 RNA på 4,63 log₁₀ kopior/ml (intervall 3,0-5,9 log₁₀ kopior/ml) som utgångsvärde. De flesta av patienterna var män (76%) och vita (66%) med en medianålder på 34 år (intervall 22-67 år).

Resultaten för AI455-099 och AI455-096 visas i Tabell 1. Båda studierna var utformade att jämföra två olika beredningsformer av Zerit, varav en var en marknadsförd beredningsform som doserades enligt godkänd produktinformation. Endast data från den marknadsfödda beredningsformen presenteras.

Tabell 1: Effektivitetsresultat vid vecka 48 (för studierna AI455-099 och AI455-096)

Parameter	AI455-099	AI455-096
	Zerit + lamivudin + efavirenz n=391	Zerit + lamivudin + efavirenz n=76
HIV RNA < 400 kopior/ml, behandlingssvar, %		
Alla patienter	73	66
HIV RNA < 50 kopior/ml, behandlingssvar, %		
Alla patienter	55	38
HIV RNA medelförändring från utgångsvärde, log₁₀ kopior/ml		
Alla patienter	-2,83 (n=321 ^a)	-2,64 (n=58)
CD4 medelförändring från utgångsvärde, celler/mm³		
Alla patienter	182 (n=324)	195 (n=55)

^a Antal patienter som kunde utvärderas

Pediatrik population

Användning av stavudin hos ungdomar, barn och spädbarn styrks av farmakokinetiska- och säkerhetsdata från barn (se även avsnitt 4.8 och 5.2).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Den absoluta biotillgängligheten är 86±18%. Efter upprepad peroral administrering av doser på 0,5-0,67 mg/kg, erhöles ett C_{max} på 810±175 ng/ml. C_{max} och AUC ökade proportionellt med dosen i dosområdena 0,0625-0,75 mg/kg intravenöst och 0,033-4,0 mg/kg oralt.

Hos åtta patienter som fick 40 mg två gånger dagligen i fastande tillstånd var jämvikts-AUC 1284±297 ng h/ml (18%) (medelvärde ± SD [% CV]) var C_{max} 536±146 ng/ml (27%) och C_{min} 9±8 ng/ml (89%). En studie på asymptomatiske patienter visade att systemisk exposition är likartad, medan C_{max} är lägre och T_{max} förlängd, då stavudin ges tillsammans med en standardiserad, fettrik måltid jämfört med fasteförhållanden. Den kliniska betydelsen av detta är okänd.

Distribution

Den skenbara distributionsvolymen vid steady state är 46±21 l. Halter av stavudin i cerebrospinalvätska kunde inte uppmätas förrän minst 2 timmar efter oral tillförsel. Fyra timmar efter administrering var CSF/plasma ratio 0,39±0,06. Ingen signifikant ackumulering av stavudin observeras vid upprepad administrering var 6:e, 8:e eller 12:e timme. Stavudins proteinbindning till serumproteiner var försumbar i koncentrationsområdet 0,01 till 11,4 µg/ml. Stavudin distribueras lika mellan erythrocyter och plasma.

Metabolism

Oförändrat stavudin var den huvudsakliga läkemedelskomponenten av cirkulerande total plasma radioaktivitet efter en oral 80 mg dos ^{14}C -stavudin hos friska frivilliga. AUC_{inf} för stavudin var 61 % av AUC_{inf} av den totala cirkulerande radioaktiviteten. Metaboliterna omfattar oxiderat stavudin, glukuronidkonjugat av stavudin och dess oxiderade metaboliter, och ett *N*-acetylcysteinkonjugat av riboset efter glykosidklyvning vilket tyder på att tymin också är en metabolit av stavudin.

Eliminering

Efter en 80 mg oral dos ^{14}C -stavudin hos friska frivilliga, återfanns ca. 95 % respektive 3 % i urin och i faeces. Ca. 70 % av den oralt administrerade stavudindosen utsöndrades som oförändrat läkemedel i urinen. Genomsnittlig renal clearance av modersubstansen är ca. 272 ml/min; detta svarar för cirka 67 % av synbar oral clearance, vilket tyder på aktiv tubulär utsöndring utöver glomerulär filtration.

I HIV-infekterade patienter är total clearance av stavudin 594 ± 164 ml/min och renalt clearance är 237 ± 98 ml/min. Total clearance av stavudin verkar vara högre i HIV-infekterade patienter, medan renalt clearance är nästan samma hos både friska frivilliga och HIV-infekterade patienter. Mekanismen och den kliniska betydelsen av denna skillnad är okänd. Efter intravenös administrering utsöndras 42 % (intervall 13 % till 87 %) oförändrat i urinen. Motsvarande värden efter oral administrering med enkeldos är 35 % (intervall 8 % till 72 %) och efter upprepad peroral administrering 40 % (intervall 12 % till 82 %). Den genomsnittliga terminala elimineringshalveringstiden för stavudin är 1,3 till 2,3 timmar efter enkeldos eller upprepade doser, och är oberoende av dos. *In vitro* har stavudintrifosfat en intracellulär halveringstid på 3,5 timmar i CEM T-celler (en human T-lymfoblastoid cellinje) och i mononukleära celler från perifert blod, vilket stödjer doseringen två gånger per dygn. Stavudins farmakokinetik var oberoende av tiden, då förhållandet mellan $\text{AUC}_{(\text{ss})}$ vid steady state och $\text{AUC}_{(0-t)}$ efter den första dosen var ca. 1. Intra- och interindividuell variation av farmakokinetiska karaktäristika för stavudin är liten, ca. 15% respektive 25% efter oral administrering.

Speciella populationer

Nedsatt njurfunktion: clearance för stavudin minskar då kreatininclearance minskar; därför rekommenderas att doseringen av Zovirax justeras hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion: farmakokinetiken för stavudin hos patienter med nedsatt leverfunktion var likartad med den hos patienter med normal leverfunktion.

Pediatrisk population

Ungdomar, barn och spädbarn: total exponering för stavudin var jämförbar hos ungdomar, barn och spädbarn som behandlades ≥ 14 dagar med dosen 2 mg/kg/dag och vuxna som erhöll 1 mg/kg/dag. Skenbar oral clearance var cirka 14 ml/min/kg för patientåldrarna från 5 veckor till 15 år, 12 ml/min/kg för spädbarn i åldern 14 till 28 dagar och 5 ml/min/kg för spädbarn på dagen de föddes. CSF/plasma-ratio för stavudin varierade, 2-3 timmar efter administrering, mellan 16% och 125% (medelvärde $59 \pm 35\%$).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurdata visade embryo-fetal toxicitet vid mycket höga exponeringsnivåer. En studie *ex vivo* med en human placentamodell visade att stavudin når cirkulationen hos fostret genom enkel diffusion. En studie på råttor visade också på placentapassage av stavudin, med en vävnadskoncentration hos foster motsvarande cirka 50% av plasmakoncentrationen hos moderdjuret.

Stavudin var genotoxiskt i *in vitro* tester på humana lymfocyter med trifosforylerande aktivitet (hos vilka ingen noll-effekt nivå fastställdes), på musfibroblaster och i en *in vivo* test som påvisar kromosomala avvikelser. Liknande effekter har observerats med andra nukleosidanaloger. Stavudin var karcinogent på mus (levertumörer) och råttor (levertumörer, cholangiocellulära, hepatocellulära, blandat hepatocholangiocellulära och/eller vaskulära; och karcinom i urinblåsan) vid

mycket höga expositions nivåer. Ingen karcinogenicitet sågs vid doser på 400 mg/kg/dag till mus och 600 mg/kg/dag till råttor, vilket motsvarar en exposition ca 39 respektive 168 gånger den förväntade humana expositionen, och tyder på att den karcinogena potentialen av stavudin i klinisk användning är obetydlig.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Laktos
Magnesiumstearat
Mikrokristallin cellulosa
Natriumstärkelseglykolat

Kapselhölje

Gelatin
Färgämne järnoxid (E172)
Kiseldioxid
Natriumlaurilsulfat
Färgämne titandioxid (E171)

Svart tryckfärg innehållande

Shellack
Propylenglykol
Rent vatten
Kaliumhydroxid
Järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C (Aclar/aluminium blisterförpackningar)
Förvaras vid högst 30 °C. (HDPE-burkar)
Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE burkar med barnsäkert skruvlock (60 hårda kapslar/burk).

Aclar/aluminium tryckförpackning med 14 hårda kapslar/karta och 4 kartor (56 hårda kapslar) per ask.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/009/001 - 008

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 8 maj 1996
Datum för förnyat godkännande: 20 april 2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{månad år}

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zerit 200 mg Pulver till oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje flaska innehåller 200 mg stavudin.

Färdigberedd lösning innehåller 1 mg stavudin per ml.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje flaska innehåller

31,5 mg propylhydroxibensoat (E216)

Varje flaska innehåller 315 mg metylhydroxibensoat (E218)

Varje flaska innehåller 10,15 g sackaros

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till oral lösning.

Gulvitt till lätt rosa grynigt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zerit används i kombination med andra antivirala läkemedel vid behandling av HIV-infekterade vuxna patienter och pediatrika patienter (från födseln) endast då adekvat behandling inte kan uppnås med andra antivirala läkemedel. Behandlingstiden med Zerit ska begränsas till kortast möjliga tid (se avsnitt 4.2).

4.2 Dosering och administreringssätt

Terapin bör inledas av en läkare med erfarenhet av behandling av HIV-infektion (se även avsnitt 4.4).

För patienter som påbörjar behandling med Zerit ska behandlingstiden begränsas till kortast möjliga tid följt av byte till lämplig alternativ behandling när det är möjligt. De patienter som fortsätter behandling med Zerit skall utvärderas frekvent och byte till lämplig alternativ behandling ska ske om det är möjligt (se avsnitt 4.4).

Dosering

Vuxna: rekommenderad oral dos är

Patientvikt	Zerit dosering
< 60 kg	30 mg två gånger dagligen (var 12:e timme)
≥ 60 kg	40 mg två gånger dagligen (var 12:e timme)

Pediatrik population

Ungdomar, barn och spädbarn: rekommenderad oral dos är

Patientålder och/eller vikt	Zerit dosering
-----------------------------	----------------

Från födseln* till 13 dagar gammal	0,5 mg/kg två gånger dagligen (var 12:e timme)
Minst 14 dagar gammal och < 30 kg	1 mg/kg två gånger dagligen (var 12:e timme)
≥ 30 kg	vuxendosering

*Den reducerade dosen till nyfödda från 0-13 dagar baseras på genomsnittliga studiedata och det kan hända att den inte motsvarar individuella variationer i mognad av njurfunktion. Det finns inga dosrekommendationer för nyfödda som är födda före graviditetsvecka 37.

Pulverberedningsformen av Zerit skall användas av spädbarn under 3 månader. Vuxna patienter med svårigheter att svälja kapslarna bör fråga sin läkare om möjligheten att byta till pulverberedningsformen av detta läkemedel.

Instruktioner för beredning, se avsnitt 6.6.

Dosjusteringar

Perifer neuropati: om symptom på perifer neuropati utvecklas (kännetecknas vanligen av ihållande domningar, stickningar eller smärta i fötter och/eller händer) (se avsnitt 4.4) bör patienten byta till en alternativ behandlingsregim om så är lämpligt. I de sällsynta fall där detta inte är lämpligt kan dosreduktion av stavudin övervägas, medan symtomen på perifer neuropati hålls under noggrann övervakning och till tillräcklig virologisk supression upprätthålls.

I varje enskilt fall skall möjliga fördelar balanseras mot riskerna som kan bli följden av denna åtgärd (lägre intracellulära koncentrationer)..

Speciella populationer

Äldre: Zerit har inte undersökts specifikt hos patienter över 65 års ålder.

Leverfunktionsnedsättning: ingen initial dosjustering är nödvändig.

Njurfunktionsnedsättning: följande doseringar rekommenderas

Patientvikt	Zerit dosering (baserad på kreatinin clearance)	
	26-50 ml/min	≤ 25 ml/min (inklusive dialyspatienter*)
< 60 kg	15 mg två gånger dagligen	15 mg var 24:e timme
≥ 60 kg	20 mg två gånger dagligen	20 mg var 24:e timme

* Patienter i hemodialys bör ta Zerit efter avslutad dialys och vid samma tidpunkt dialysfria dagar.

Eftersom utsöndring via urin är en betydande eliminationsväg för stavudin även hos barn, kan stavudinclearance ändras hos barn med nedsatt njurfunktion. Även om data är otillräckliga för att kunna rekommendera en specifik dosjustering av Zerit hos denna patientpopulation, bör man överväga en dosreduktion och/eller förlängt intervall mellan doserna i proportion till den reduktion som görs för vuxna. För pediatrika patienter under 3 månader med nedsatt njurfunktion finns inga dosrekommendationer.

Administreringssätt

För optimal absorption bör Zerit tas på fastande mage (d.v.s. minst 1 timme före måltid) men, om detta inte är möjligt, kan det tas tillsammans med en lätt måltid.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering med didanosin på grund av risken för allvarliga och/eller livshotande händelser särskilt laktacidosis, onormal leverfunktion, pankreatit och perifer neuropati (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

Behandling med stavudin är associerat med flera allvarliga biverkningar, såsom laktacidosis, lipoatrofi och polyneuropati, för vilken mitokondriell toxicitet är en potentiell underliggande mekanism. På grund av de potentiella riskerna skall det för varje patient göras en nytta/risk bedömning och en alternativ antiretroviral behandling bör noggrant övervägas (se *Laktacidosis*, *Lipoatrofi*, och *Perifer neuropati* nedan och i avsnitt 4.8).

Laktacidosis: laktacidosis, vanligen i samband med hepatomegali och leversteatos har rapporterats efter behandling med stavudin. Tidiga symtom (symptomatisk hyperlaktatemi) omfattar lindriga symtom från magtarmkanalen (illamående, kräkningar och buksmärta), ospecifik sjukdomskänsla, aptitlöshet, viktnedgång, respiratoriska symtom (hastig och/eller djup andning) eller neurologiska symtom (inklusive motorisk svaghet). Laktacidosis har hög dödlighet och kan ha samband med pankreatit, leversvikt, njursvikt eller motorisk pares. Laktacidosis har vanligtvis uppträtt efter några få eller efter flera månaders behandling. Behandlingen med stavudin skall avbrytas vid symptomatisk hyperlaktatemi och metabol acidosis/laktacidosis, progressiv hepatomegali eller snabbt stigande aminotransferaser. Försiktighet bör iakttas vid behandling med stavudin till patienter (framför allt till obesa kvinnor) med hepatomegali, hepatit eller annan känd riskfaktor för leversjukdom och leversteatos (bland annat vissa läkemedel och alkohol). Patienter med samtidig hepatit C-infektion som behandlas med alfa interferon och ribavarin kan utgöra en speciell riskgrupp. Patienter med ökad risk bör noggrant kontrolleras (se även avsnitt 4.6).

Leversjukdom: hepatit eller leversvikt, i några fall fatal, har rapporterats. Säkerhet och effekt av stavudin har inte fastställts hos patienter med betydande underliggande leverstörning. Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral terapi löper en ökad risk för allvarliga och potentiellt livshotande leverbiverkningar. Om samtidig antiviral terapi mot hepatit B eller C pågår, se även relevant produktinformation för dessa medicinska preparat.

Patienter med en tidigare existerande leverdysfunktion, inklusive kronisk aktiv hepatit, har vid antiretroviral kombinationsbehandling en ökad frekvens av abnormaliteter av leverfunktionen och bör övervakas enligt gällande praxis. Om det finns belägg för en försämrad leversjukdom hos dessa patienter måste man överväga om behandlingen ska avbrytas.

I händelse av snabbt ökande transaminasvärden (ALAT/ASAT > 5 gånger övre normalgränsen) bör utsättande av Zerit och alla andra potentiellt levertoxiska läkemedel övervägas.

Lipoatrofi

Baserat på mitokondriell toxicitet har stavudin visat sig orsaka förlust av underhudsfett, vilken syns mest i ansiktet och på armarna, benen och skinkorna.

I kontrollerade randomiserade studier med behandlingsnaiva patienter utvecklade en större andel stavudinbehandlade patienter klinisk lipoatrofi jämfört med andra nukleosider (tenofovir eller abacavir). Dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) visade att stavudinbehandlade patienter hade reducerad andel fett i extremiteterna jämfört med andelen fett hos andra NRTI-behandlade patienter (abacavir, tenofovir eller zidovudin) som var förhöjd eller oförändrad. Incidensen och graden av lipoatrofi är kumulativ över tiden med en behandlingsregim innehållande stavudin. Vid byte från stavudin till andra nukleosider (tenofovir eller abacavir) i kliniska studier resulterade detta i ökad andel fett i extremiteterna samt ingen eller måttlig förbättring av klinisk lipoatrofi. På grund av de

potentiella riskerna med att använda Zerit, inklusive lipoatrofi, skall det för varje patient göras en nytta/risk bedömning och en alternativ antiretroviral behandling noga övervägas. Patienter som behandlas med Zerit skall frekvent undersökas och utfrågas efter tecken på lipoatrofi. När sådana tecken inträffar, bör övervägande göras att avbryta Zeritbehandlingen.

Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för HIV-behandling. Lipidrubbnings ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

Perifer neuropati: upp till 20% av patienter som behandlas med Zerit kommer att utveckla perifer neuropati som oftast börjar efter några månaders behandling. Patienter med perifer neuropati i anamnesen eller med andra riskfaktorer (t ex alkohol, läkemedel såsom isoniazid) är speciellt i riskzonen. Patienterna skall övervakas för symptom (ihållande domningar, stickningar eller smärta i fötter och/eller händer) och om dessa observeras skall patienterna byta till en alternativ behandlingsregim (se avsnitt 4.2 och Ej rekommenderade kombinationer nedan).

Pankreatit: patienter med pankreatit i anamnesen hade en incidens av ca 5% vid behandling med Zerit, jämfört med ca 2% för patienter utan denna anamnes. Patienter som har hög risk för pankreatit eller som får läkemedel kända för att vara förknippade med pankreatit skall observeras noggrant med avseende på symptom på detta tillstånd.

Immunreaktiveringssyndrom: Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symptom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis carinii* pneumoni. Varje symptom på inflammation skall utredas och behandling påbörjas vid behov. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreakivering; dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart.

Osteonekros: även om etiologi anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden HIV-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Hjälpämnen: Efter beredning innehåller lösningen 50 mg sackaros per ml färdig lösning. Detta bör beaktas hos patienter med diabetes mellitus. Patienter med sällsynta ärftliga problem med fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist bör inte ta detta läkemedel. Kan vara skadligt för tänderna. Denna produkt innehåller metylhydroxibensoat (E218) och propylhydroxibensoat (E216) som kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

Ej rekommenderade kombinationer: Letal och icke-letal pankreatit samt perifer neuropati (ibland allvarlig) har inträffat hos HIV-infekterade patienter under behandling med stavudin i kombination med hydroxiurea och didanosin (se avsnitt 4.3). Hepatotoxicitet och leversvikt som ledde till döden har rapporterats i post-marketing-uppföljning av HIV-infekterade patienter behandlade med hydroxiurea och andra antiretrovirala läkemedel. Dödliga hepatiska händelser rapporterades oftast hos patienter behandlade med kombinationen hydroxiurea, didanosin och stavudin. Hydroxiurea bör därför inte användas för behandling av HIV-infektioner.

Äldre: Zerit har inte undersökts specifikt hos patienter över 65 års ålder.

Pediatrisk population

Spädbarn yngre än 3 månader: det finns säkerhetsdata tillgängliga från kliniska prövningar med upp till 6 veckors behandling av 179 nyfödda och spädbarn < 3 månader (se avsnitt 4.8).

Man bör ta särskild hänsyn till moderns antiretrovirala behandlingsanamnes och resistensprofilen för moderns HIV-stam.

Mitokondriell dysfunktion efter exponering in utero: nukleos(t)idanaloger kan i varierande grad påverka den mitokondriella funktionen, som är mest uttalad med stavudin, didanosin och zidovudin. Fall av mitokondriell dysfunktion hos HIV-negativa barn som exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller postnalt har rapporterats (se även avsnitt 4.8); dessa har främst innefattat behandlingar innehållande zidovudin. De huvudsakliga biverkningarna som rapporterats är hematologiska (anemi, neutropeni) och metabola (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Dessa biverkningar har ofta varit övergående. Sena neurologiska biverkningar har rapporterats i sällsynta fall (hyperton, kramper, onormalt uppförande). Det är okänt om sådana neurologiska biverkningar är övergående eller bestående. Dessa fynd bör tas i beaktning för varje barn som exponerats *in utero* för nukleos(t)idanaloger, med allvarliga kliniska fynd av okänd etiologi, särskilt neurologiska. Dessa fynd påverkar inte aktuella nationella rekommendationer att man ska använda antiretrovirala behandling till gravida för att förhindra överföring av HIV.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombinationen av stavudin med didanosin är kontraindicerat eftersom båda läkemedlen uppvisar hög risk för mitokondriell toxicitet (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Eftersom stavudin utsöndras aktivt via renala tubuli, är interaktioner möjliga med andra aktivt utsöndrade läkemedel, t ex med trimetoprim. Inga kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner har emellertid setts med lamivudin.

Zidovudin och stavudin fosforyleras av det cellväggenzym (tymidinkinas), som primärt fosforylerar zidovudin och därmed minskar stavudins fosforylering till dess aktiva trifosfatform. Zidovudin rekommenderas därför inte för användning i kombination med stavudin.

In vitro studier indikerar att aktiveringen av stavudin hämmas av doxorubicin och ribavirin, men inte av andra läkemedel som används vid HIV-infektion och som fosforyleras på likartat sätt, (t ex didanosin, zalcitabin, ganciclovir och foscarnet) därför bör samtidig administrering av stavudin med antingen doxorubicin eller ribavirin ges med försiktighet. Inverkan av stavudin på fosforyleringskinetiken hos andra nukleosidanaloger än zidovudin har inte undersökts. Kliniskt signifikanta interaktioner mellan stavudin eller stavudin plus didanosin och nelfinavir har inte observerats.

Stavudin hämmar inte de viktigaste cytokrom P450 isoenzymerna: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 och CYP3A4; därför är det osannolikt att kliniskt signifikanta interaktioner kommer att ske med läkemedel som metaboliseras via dessa system.

Stavudin är inte proteinbundet och förväntas därmed inte påverka farmakokinetiken hos proteinbundna läkemedel.

Det har inte genomförts några formella interaktionsstudier med andra läkemedel.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Zerit skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. Klinisk erfarenhet vid behandling av gravida kvinnor är begränsad, men medfödda missbildningar och missfall har rapporterats.

I studie AI455-094, som utförts i Sydafrika, inkluderades 362 mor-spädbarn par för att studera förebyggande av överföring från mor till barn. Behandlingsnaiva gravida kvinnor inkluderades i studien i graviditetsvecka 34-36 och gavs antiretroviral behandling tills nedkomsten. Samma antiretrovirala profylaxmedicinering som getts till modern gavs till det nyfödda barnet inom 36 timmar efter nedkomst och fortsattes i 6 veckor. I de behandlingsregimer som innehöll stavudin behandlades de nyfödda barnen med 1mg/kg stavudin 2 gånger dagligen i 6 veckor. Uppföljningstiden var upp till 24 veckors ålder.

Moder-spädbarnsparen randomiserades till att få antingen stavudin (N= 91), didanosin (N= 94), stavudin+didanosin (N= 88) eller zidovudin (N= 89).

95% konfidensintervall för överföringsgrad moder till barn var 5,4-19,3% (stavudin), 5,7-18,7% (didanosin); 1,3-11,2% (stavudin+didanosin); and 1,9-12,6% for zidovudin.

Preliminära säkerhetsdata från den här studien (se även avsnitt 4.8) visade en ökad spädbarnsmortalitet i stavudin+didanosin (10%) behandlingsgruppen jämfört med stavudin (2%), didanosin (3%) eller zidovudin (6%) grupperna, med en högre incidens av dödfödsel i stavudin+didanosin gruppen. Data på mjölksyra i serum samlades ej in i denna studie.

Fall av laktacidosis, ibland med dödlig utgång, har dock rapporterats hos gravida kvinnor efter behandling med en kombination av didanosin och stavudin med eller utan annan antiretroviral behandling (se avsnitt 4.3 och 4.4). Embryo fetal toxicitet sågs endast vid höga exponeringsnivåer hos djur. Prekliniska studier visade att stavudin förs över i placenta (se avsnitt 5.3). Tills ytterligare data finns tillgängliga, bör Zerit ges under graviditet endast efter särskilt övervägande. Det finns inte tillräcklig information för att kunna rekommendera Zerit för att förebygga överföring av HIV från moder till barn.

Amning

Det rekommenderas att HIV-infekterade kvinnor, för att undvika överföring av HIV, under inga förhållanden ammar sina barn för att undvika överföring av HIV.

Tillgängliga data om stavudinexcretion till human bröstmjolk är otillräckliga för att bedöma riskerna för spädbarnet. Studier med lakterande råttor visade att stavudin utsöndras i bröstmjolk. Därför skall mödrar instrueras att avbryta amningen innan de får Zerit.

Fertilitet

Inga belägg för nedsatt fertilitet sågs hos råttor som exponerats för höga doser (upp till 216 gånger det rekommenderade för klinisk dos).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att köra bil eller använda maskiner har genomförts. Stavudin kan orsaka yrsel och/eller sömnhet. Patienter som upplever dessa symptom bör instrueras att undvika potentiellt farliga situationer såsom bilkörning eller att använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattad säkerhetsprofil

Behandling med stavudin är associerat med flera allvarliga biverkningar, såsom laktacidosis, lipoatrofi och polyneuropati, för vilken mitokondriell toxicitet är en potentiell underliggande mekanism. På grund av de potentiella riskerna skall det för varje patient göras en nytta/risk bedömning och en alternativ antiretroviral behandling bör noga övervägas (se avsnitt 4.4 och nedan).

Fall av laktacidosis, ibland med dödlig utgång, vanligen i samband med grav hepatomegali och leversteatos har rapporterats hos <1% av patienter som behandlas med stavudin i kombination med andra antiretrovirala läkemedel (se avsnitt 4.4).

Motorisk svaghet har rapporterats i sällsynta fall hos patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling med Zerit. De flesta av dessa fall inträffade vid symtomatisk hyperlaktatemi eller laktacidosis syndrom (se avsnitt 4.4). Utvecklingen av motorisk svaghet kan efterlikna den kliniska presentationen av Guillain-Barrés syndrom (inklusive andningssvikt). Symptomen kan fortsätta eller förvärras efter avslutad behandling.

Hepatit eller leversvikt, i några fall fatal, har rapporterats efter behandling med stavudin (se avsnitt 4.4).

Lipoatrofi rapporterades ofta hos patienter som behandlats med stavudin i kombination med andra antiretrovirala läkemedel (se avsnitt 4.4).

Perifer neuropati sågs i kombinationsstudier av Zerit med lamivudin och efavirenz. Frekvensen av perifera neurologiska symtom var 19% (6% måttliga till svåra) med 2% terapiavbrott orsakade av neuropati. Patienterna upplevde oftast att symtomen gick tillbaka efter dosreduktion eller efter att behandlingen med stavudin avbröts.

Pankreatit, ibland med dödlig utgång, har rapporterats hos upp till 2-8% av de patienter som ingick i monoterapi-studier (se avsnitt 4.4). Pankreatit rapporterades hos 1% i studier av kombinationsbehandling med Zerit.

Tabulerad sammanfattning av biverkningar

Biverkningar av måttlig eller högre svårighetsgrad med åtminstone en möjlig koppling till behandlingsregim (baserat på provarens angivelse) rapporterades från 467 patienter som behandlades med Zerit i kombination med lamivudin och efavirenz i två randomiserade kliniska studier samt en långtidsuppföljningsstudie (uppföljningsmedian 56 veckor och upp till 119 veckor) listas nedan. Dessutom listas biverkningar associerade med stavudinnehållande antiretroviralbehandling som observerats efter marknadsföringen. Frekvensindelningen för biverkningar som listas nedan definieras på följande sätt: mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100 < 1/10$); mindre vanlig ($\geq 1/1000 < 1/100$); sällsynt ($\geq 1/10\,000 < 1/1000$); mycket sällsynt ($< 1/10\,000$). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i ordning med fallande svårighetsgrad.

Blodet och lymfsystemet:	sällsynt: anemi* mycket sällsynt: neutropeni*, trombocytopeni*
Endokrina systemet:	mindre vanlig: gynekomasti
Metabolism och nutrition:	vanlig: lipoatrofi**, asymptomatisk hyperlaktatemi mindre vanlig: laktacidosis (i vissa fall innefattande motorisk svaghet), anorexi sällsynt: hyperglykemi* mycket sällsynt: diabetes mellitus*
Psykiska störningar:	vanlig: depression mindre vanlig: oro; emotionell labilitet
Centrala och perifera nervsystemet:	vanlig: perifera neurologiska symtom inklusive perifer neuropati, parestesi och perifer neurit; yrsel; onormala drömmar; huvudvärk, insomni; onormala tankar, dåsighet mycket sällsynt: motorisk svaghet* (oftast rapporterat i samband med symptomatisk hyperlaktatemi eller utveckling av laktacidosis)
Magtarmkanalen:	vanlig: diarré; buksmärta; illamående; dyspepsi mindre vanlig: pankreatit, kräkningar*
Lever och gallvägar:	mindre vanlig: hepatit eller gulsot sällsynt: leversteatos* mycket sällsynt: leversvikt*
Hud och subkutan vävnad:	vanlig: hudutslag, pruritus mindre vanlig: urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv:	mindre vanlig: artalgi, myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:	vanlig: trötthet mindre vanlig: asteni

* Biverkningar observerade efter marknadsföring i samband med stavudinnehållande antiretroviral behandling.

**Se sektion Beskrivning av utvalda biverkningar för mer information.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Immunreaktiveringssyndrom: Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats, dock har tid till tillslag varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.4).

Lipoatrofi

Stavudin har visat sig orsaka förlust av underhudsfett, vilken syns mest i ansiktet och på armarna, benen och skinkorna. Incidensen och lipoatrofins svårighetsgrad är relaterad till kumulativ exponering, och är ofta inte reversibel när stavudinbehandlingen avbryts. Patienter som får Zerit ska undersökas ofta och frågas om tecken på lipoatrofi. Om sådan utveckling konstateras ska behandlingen med Zerit inte fortsättas (se avsnitt 4.4).

Metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Osteonekros: fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden HIV-sjukdom eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Avvikande laboratorievärden:

Avvikande laboratorievärden som rapporterades i dessa två studier och i en pågående uppföljningsstudie inkluderade höjningar av ALAT ($> 5 \times \text{ULN}$) hos 3%, av ASAT ($> 5 \times \text{ULN}$) hos 3%, av lipaser ($\geq 2,1 \text{ ULN}$) hos 3% i Zerit-gruppen. Neutropeni ($< 750 \text{ celler/mm}^3$) rapporterades hos 5%, trombocytopeni (trombocyter $< 50000/\text{mm}^3$) hos 2%, och lågt hemoglobin ($< 8 \text{ g/dl}$) hos $< 1\%$ av patienterna som behandlats med Zerit.

Makrocytos utvärderades inte i dessa undersökningar, men befanns vara associerad med Zerit i en tidigare undersökning (MCV $> 112 \text{ fl}$ uppträdde hos 30% av patienterna behandlade med Zerit).

Pediatrik population

Ungdomar, barn och spädbarn: biverkningar och allvarliga avvikelser i laboratorievärden som rapporterats hos barn i ålder från födseln till puberteten som fått stavudin i kliniska prövningar var i allmänhet lika till typ och frekvens som hos vuxna. Kliniskt signifikant perifer neuropati är dock mindre vanlig. Dessa studier inkluderar ACTG 240, där 105 barn i åldern 3 månader till 6 år fått Zerit 2 mg/kg/dag i 6,4 månader (median); en kontrollerad klinisk prövning där 185 nyfödda fått Zerit 2 mg/kg/dag antingen enbart eller i kombination med didanosin från födseln till 6 veckors ålder; och en klinisk prövning där 8 nyfödda fått Zerit 2 mg/kg/dag i kombination med didanosin och nelfinavir från födseln till 4 veckors ålder.

I studie AI455-094 (se även avsnitt 4.6) var uppföljningsperioden begränsad till enbart 6 månader, vilket kan vara otillräckligt för att få långtidsdata på neurologiska biverkningar och mitokondriell toxicitet. Relevanta avvikelser i laboratorievärden (grad 3-4) hos de 91 spädbarn som behandlats med stavudin var låga neutrofiler (7%), lågt hemoglobin (1%), ökning av ALAT (1%) och ingen avvikelse i lipasvärde. Ingen insamling av data på mjölksyra i serum gjordes. Ingen märkbar skillnad i biverkningsfrekvens sågs mellan behandlingsgrupperna. En ökad spädbarnsdödlighet sågs dock i stavudin+didanosingruppen (10%) jämfört med stavudin (2%), didanosin (3%) eller zidovudin (6%) grupperna, med en högre incidens av dödfödsel i stavudin+didanosin gruppen.

Mitokondriell dysfunktion: Genomgång av säkerhetsdatabasen för data som rapporterats efter det att läkemedlet kommit ut på marknaden visar att biverkningar som tyder på mitokondriell dysfunktion har rapporterats hos nyfödda och i spädbarnspopulationen som exponerats för en eller flera nukleosidanaloger (se även avsnitt 4.4). HIV status för nyfödda och spädbarn ≤ 3 månader var negativ, för äldre spädbarn tenderade den att vara positiv. Biverkningsprofilen hos nyfödda och spädbarn ≤ 3 månader visar på ökning i mjölksyrenivåer, neutropeni, anemi, trombocytopeni, ökning av levertransaminaser och ökade lipidnivåer, inklusive hypertriglyceridemi. För äldre spädbarn var antalet rapporter för få för att kunna identifiera ett mönster.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Erfarenhet från vuxna behandlade med upp till 12 gånger den rekommenderade dagsdosen visade ingen akut toxicitet. Komplikationer av kronisk överdosering kan inkludera perifer neuropati och hepatisk dysfunktion. Clearance av stavudin vid hemodialys är i genomsnitt 120 ml/min. Betydelsen av detta för den totala eliminationen vid överdosering är okänd. Det är inte känt om stavudin elimineras vid peritonealdialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antivirala läkemedel för systemisk användning, nukleosid- och nukleotidhämmare av omvänt transkriptas, ATC-kod J05AF04.

Verkningsmekanism

Stavudin, en tymidinanalog, fosforyleras av cellulära kinaser till stavudintrifosfat, som inhiberar HIV-1 omvänta transkriptas genom att konkurrera med det naturliga substratet, tymidintrifosfat. Det inhiberar också den virala DNA-syntesen genom att hindra DNA-kedjans förlängning på så att den 3'-hydroxylgrupp som behövs för DNA förlängning saknas. Cellulärt DNA polymeras γ är också känsligt för hämning av stavudintrifosfat, medan cellulärt polymeras α och β hämmas vid koncentrationer som är 4000-faldigt respektive 40 faldigt gånger högre än vad som krävs för hämning av HIV-reversibelt transkriptas.

Resistens

Stavudinbehandling kan selektera för och/eller underhålla tymidinanalogmutationer (TAMs) som är associerade med zidovudinresistens. Den minskade känsligheten *in vitro* är subtil och kräver två eller fler TAMs (vanligtvis M41L och T215Y) innan stavudinkänsligheten minskar ($>1,5$ gånger). Dessa TAMs påträffas med en liknande frekvens för stavudin och zidovudin i virologiska behandlingslaboratorier. Den kliniska relevansen för dessa fynd tyder på att stavudin generellt bör undvikas i närvaro av TAMs, speciellt M41L och T215Y. Stavudinaktiviteten påverkas också av mutationer associerade med multiläkemedelsresistens, såsom Q151M. Vidare har K65R rapporterats hos patienter som behandlats med stavudin/didanosin eller stavudin/lamivudin, men inte hos patienter som behandlats med stavudin som monoterapi. Stavudin selekterar *in vitro* för V151T och minskar känsligheten 2-faldigt för stavudin. Detta inträffar hos ~ 1 % av patienterna som får stavudin.

Klinisk effekt och säkerhet

Zerit kapsel har undersökts i studier i kombination med andra antiretrovirala medel, t ex didanosin, lamivudin, ritonavir, indinavir, saquinavir, efavirenz och nelfinavir.

Antiretroviralt naiva patienter

Studie AI455-099 var en 48-veckor lång, randomiserad, dubbelblind studie med Zerit (40 mg två gånger dagligen), i kombination med lamivudin (150 mg två gånger dagligen) och efavirenz (600 mg en gång dagligen), hos 391 behandlingsnaiva patienter, med ett medianvärde av CD4 celler på 272 celler/mm³ (intervall 61-1215 celler/mm³) och ett medianvärde av plasma HIV-1 RNA på 4,80 log₁₀ kopior/ml (intervall 2,6-5,9 log₁₀ kopior/ml) som utgångsvärde. De flesta av patienterna var män (70%) och icke-vita (58%) med en medianålder på 33 år (intervall 18-68 år).

Studie AI455-096 var en 48-veckor lång, randomiserad, dubbelblind studie med Zerit (40 mg två gånger dagligen) i kombination med lamivudin (150 mg två gånger dagligen) samt efavirenz (600 mg en gång dagligen), hos 76 behandlingsnaiva patienter, med ett medianvärde av CD4 celler på 261 celler/mm³ (intervall 63-962 celler/mm³) och ett medianvärde av plasma HIV-1 RNA på 4,63 log₁₀ kopior/ml (intervall 3,0-5,9 log₁₀ kopior/ml) som utgångsvärde. De flesta av patienterna var män (76%) och vita (66%) med en medianålder på 34 år (intervall 22-67 år).

Resultaten för AI455-099 och AI455-096 visas i Tabell 1. Båda studierna var utformade att jämföra två olika beredningsformer av Zerit, varav en var en marknadsförd beredningsform som doserades enligt godkänd produktinformation. Endast data från den marknadsförda beredningsformen presenteras.

Tabell 1: Effektivitetsresultat vid vecka 48 (för studierna AI455-099 och AI455-096)

	AI455-099	AI455-096
	Zerit + lamivudin + efavirenz	Zerit + lamivudin + efavirenz
Parameter	n=391	n=76
HIV RNA < 400 kopior/ml, behandlingssvar, %		
Alla patienter	73	66
HIV RNA < 50 kopior/ml, behandlingssvar, %		
Alla patienter	55	38
HIV RNA medelförändring från utgångsvärde, log₁₀ kopior/ml		
Alla patienter	-2,83 (n=321 ^a)	-2,64 (n=58)
CD4 medelförändring från utgångsvärde, celler/mm³		
Alla patienter	182 (n=314)	195 (n=55)

^a Antal patienter som kunde utvärderas

Pediatrisk population

Användning av stavudin hos ungdomar, barn och spädbarn styrks av farmakokinetiska och säkerhetsdata från barn (se även avsnitt 4.8 och 5.2).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Den absoluta biotillgängligheten är 86±18%. Efter upprepad peroral administrering av doser på 0,5-0,67 mg/kg, erhöles ett C_{max} på 810±175 ng/ml. C_{max} och AUC ökade proportionellt med dosen i dosområdena 0,0625-0,75 mg/kg intravenöst och 0,033-4,0 mg/kg oralt.

Hos åtta patienter som fick 40 mg två gånger dagligen i fastande tillstånd var jämvikts-AUC 1284±227 ng h/ml (18%) (medelvärde ± SD[% C_{max}]). C_{max} var 536±146 ng/ml (27%) och C_{min} 9±8 ng/ml (89%). En studie på asymptomatiske patienter visade att systemisk exposition är likartad, medan C_{max} är lägre och T_{max} förlängd, då stavudin ges tillsammans med en standardiserad, fettrik måltid jämfört med fasteförhållanden. Den kliniska betydelsen av detta är okänd.

Distribution

Den skenbara distributionsvolymen vid steady state är 46±21 l. Halter av stavudin i cerebrospinalvätska kunde inte uppmätas förrän minst 2 timmar efter oral tillförsel. Fyra timmar efter administrering var CSE/plasma ratio 0,39±0,06. Ingen signifikant ackumulering av stavudin observeras vid upprepad administrering var 6:e, 8:e eller 12:e timme. Stavudins proteinbindning till serumproteiner var försumbar i koncentrationsområdet 0,01 till 11,4 µg/ml. Stavudin distribueras lika mellan erytrocyter och plasma.

Metabolism

Oförändrat stavudin var den huvudsakliga läkemedelskomponenten av cirkulerande total plasma radioaktivitet efter en oral 80 mg dos ¹⁴C-stavudin hos friska frivilliga. AUC_{inf} för stavudin var 61 % av AUC_{inf} av den totala cirkulerande radioaktiviteten. Metaboliterna omfattar oxiderat stavudin, glukuronidkonjugat av stavudin och dess oxiderade metaboliter, och ett N-acetylcysteinkonjugat av riboset efter glykosidklyvning vilket tyder på att tymin också är en metabolit av stavudin.

Eliminering

Efter en 80 mg oral dos ¹⁴C-stavudin hos friska frivilliga, återfanns ca. 95 % respektive 3 % i urin och i faeces. Ca. 70 % av den oralt administrerade stavudindosen utsöndrades som oförändrat läkemedel i urinen. Genomsnittlig renal clearance av modersubstansen är ca. 272 ml/min; detta svarar för cirka 67 % av synbar oral clearance, vilket tyder på aktiv tubulär utsöndring utöver glomerulär filtrering.

I HIV-infekterade patienter är total clearance av stavudin 594 ± 164 ml/min och renalt clearance är 237 ± 98 ml/min. Total clearance av stavudin verkar vara högre i HIV-infekterade patienter, medan renalt clearance är nästan samma hos både friska frivilliga och HIV-infekterade patienter. Mekanismen och den kliniska betydelsen av denna skillnad är okänd. Efter intravenös administrering utsöndras 42 % (intervall 13 % till 87 %) oförändrat i urinen. Motsvarande värden efter oral administrering med enkeldos är 35 % (intervall 8 % till 72 %) och efter upprepad peroral administrering 40 % (intervall 12 % till 82 %). Den genomsnittliga terminala elimineringshalveringstiden för stavudin är 1,3 till 2,3 timmar efter enkeldos eller upprepade doser, och är oberoende av dos. *In vitro* har stavudintrifosfat en intracellulär halveringstid på 3,5 timmar i CEM T-celler (en human T-lymfoblastoid cellinje) och i mononukleära celler från perifert blod, vilket stödjer doseringen två gånger per dygn. Stavudins farmakokinetik var oberoende av tiden, då förhållandet mellan $AUC_{(ss)}$ vid steady state och $AUC_{(0-1)}$ efter den första dosen var ca. 1. Intra- och interindividuell variation av farmakokinetiska karaktäristika för stavudin är liten, ca. 15% respektive 25% efter oral administrering.

Speciella populationer

Nedsatt njurfunktion: clearance för stavudin minskar då kreatininclearance minskar; därför rekommenderas att doseringen av Zerit justeras hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion: farmakokinetiken för stavudin hos patienter med nedsatt leverfunktion var likartad med den hos patienter med normal leverfunktion.

Pediatrik population

Ungdomar, barn och spädbarn: total exponering för stavudin var jämförbar hos ungdomar, barn och spädbarn som behandlades ≥ 14 dagar med dosen 2 mg/kg/dag och vuxna som erhöll 1 mg/kg/dag. Skenbar oral clearance var cirka 14 ml/min/kg för patienter från 5 veckor till 15 år, 12 ml/min/kg för spädbarn i åldern 14 till 28 dagar och 5 ml/min/kg för spädbarn på dagen de föddes. CSF/plasma ratio för stavudin varierade, 2-3 timmar efter administrering, mellan 16% och 125% (medelvärde $59 \pm 35\%$).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurdata visade embryo-fetal toxicitet vid mycket höga exponeringsnivåer. En studie *ex vivo* med en human placentamodell visade att stavudin når cirkulationen hos fostret genom enkel diffusion. En studie på råttor visade också på placentapassage av stavudin, med en vävnadskoncentration hos foster motsvarande cirka 50% av plasmakoncentrationen hos moderdjuret.

Stavudin var genotoxiskt i *in vitro* tester på humana lymfocyter med trifosforlyserande aktivitet (hos vilka ingen noll-effektnivå fastställdes), på musfibroblaster och i en *in vivo* test som påvisar kromosomala avvikelser. Liknande effekter har observerats med andra nukleosidanaloger. Stavudin var karcinogent på mus (levertumörer) och råttor (levertumörer: cholangiocellulära, hepatocellulära, blandat hepatocholangiocellulära och/eller vaskulära; och karcinom i urinblåsan) vid mycket höga doseringsnivåer. Ingen karcinogenicitet sågs vid doser på 400 mg/kg/dag till mus och 600 mg/kg/dag till råttor, vilket motsvarar en exposition ca 39 respektive 168 gånger den förväntade humana expositionen, och tyder på att den karcinogena potentialen av stavudin i klinisk användning är obetydlig.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Körsbärssmakämne
Metylhydroxibensoat (E218)
Propylhydroxibensoat (E216)
Kiseldioxid
Simetikon

Karmellosnatrium
Sorbinsyra
Stearatemulgatorer
Sackaros

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Färdigberedd oral lösning kan förvaras 30 dagar i kylskåp (2°C - 8°C).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen.

Tillslut flaskan väl för att skydda mot fukt.

För förvaringsanvisningar av färdigberedd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE flaska med barnsäkert skruvlock, fyllningsmarkering (202 ml lösning efter beredning) och dosmått.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Instruktioner för beredning

Zerit ska blandas med vatten till en uttagbar volym på 200 ml (stavudinkoncentration 1 mg/ml).

För att blanda Zerit, tillsätt 202 ml vatten till originalförpackningen (när patienten bereder lösningen skall han/hon instrueras att fylla upp till den övre kanten av flaskans etikett, som indikeras av pilens fyllnadsmärke). Sätt tillbaka locket.

Flaskan ska skakas väl tills pulvret lösts fullständigt. Lösningen är en färglös till lätt rosa, grumlig lösning.

Lösningen ska doseras med dosmättet som medföljer. Använd en doseringspruta för doser under 10 ml. Patienten skall instrueras att skaka flaskan väl innan varje dos mäts upp.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/009/009

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 8 maj 1996

Datum för förnyat godkännande: 20 april 2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{månad år}

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLNING
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverknings

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

Aesica Queenborough Limited, North Road, Queenborough, Kent, ME11 5EL, Storbritannien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverknings

B VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV BEHANDLING AV LÄKEMIDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG (BLISTER)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zerit 15 mg kapslar, hårda
Stavudin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 15 mg stavudin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Laktos

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

56 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTFANGSDATUM

Utfångat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.
Förvaras i originalförpackningen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/009/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Zerit 15 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

FC:
SN:
<NN>:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zerit 15 mg kapslar, hårda
Stavudin

2. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

YTTERKARTONG OCH BURKETIKETT (BURKFÖRPACKNING)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Zerit 15 mg kapslar, hårda
Stavudin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 15 mg stavudin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Laktos

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/009/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Ytterkartong: Zerit 15 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

FC:
SN:
<NN>:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG (BLISTER)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zerit 20 mg kapslar, hårda
Stavudin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 20 mg stavudin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Laktos

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

56 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTFANGSDATUM

Utfångat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.
Förvaras i originalförpackningen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/009/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Zerit 20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING– I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT

20A

PC:
SN:
<NN>:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zerit 20 mg kapslar, hårda
Stavudin

2. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

YTTERKARTONG OCH BURKETIKETT (BURKFÖRPACKNING)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Zerit 20 mg kapslar, hårda
Stavudin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 20 mg stavudin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Laktos

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/009/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Ytterkartong: Zerit 20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

FC:
SN:
<NN>:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG (BLISTER)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zerit 30 mg kapslar, hårda
Stavudin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 30 mg stavudin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Laktos

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

56 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTFANGSDATUM

Utfångat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.
Förvaras i originalförpackningen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/009/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Zerit 30 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

FC:
SN:
<NN>:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zerit 30 mg kapslar, hårda
Stavudin

2. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

YTTERKARTONG OCH BURKETIKETT (BURKFÖRPACKNING)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Zerit 30 mg kapslar, hårda
Stavudin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 30 mg stavudin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Laktos

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/009/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Ytterkartong: Zerit 30 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

FC:
SN:
<NN>:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
YTTERKARTONG (BLISTER)**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zerit 40 mg kapslar, hårda
Stavudin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 40 mg stavudin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Laktos

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

56 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.
Förvaras i originalförpackningen.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/009/008

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Zerit 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING– I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT

ÖGA

PC:
SN:
P/N:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zerit 40 mg kapslar, hårda
Stavudin

2. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

YTTERKARTONG OCH BURKETIKETT (BURKFÖRPACKNING)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Zerit 40 mg kapslar, hårda
Stavudin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 40 mg stavudin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Laktos

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/009/007

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Ytterkartong: Zerit 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

FC:
SN:
<NN>:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

YTTERKARTONG OCH FLASKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zerit 200 mg pulver till oral lösning
Stavudin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje flaska innehåller stavudin 200 mg
Färdigberedd lösning innehåller 1 mg stavudin per ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Sackaros och konserveringsmedel (E218 och E216)

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till oral lösning, 200 mg

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Omskalas väl före användning.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C
Hållbar i 30 dagar efter beredning, vid förvaring i kylskåp.
Förvaras i originalförpackningen för att skydda från fukt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/009/009

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BINSKRIFT

Ytterkartong: Zerit 200 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING– I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
<NN>:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Zerit 15 mg hårda kapslar

Stavudin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Zerit är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Zerit
3. Hur du tar Zerit
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zerit ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Zerit är och vad det används för

Zerit tillhör en särskild grupp antivirala, eller antiretrovirala, läkemedel som kallas nukleosidanaloga hämmare av omvänt transkriptas (NRTI). Dessa används för behandling av infektion med humant immunbristvirus (HIV).

Detta läkemedel, i kombination med andra antiretrovirala läkemedel, reducerar mängden HIV-virus och håller den på en låg nivå. Det ökar också antalet CD4 celler. Dessa CD4 celler spelar en viktig roll i bibehållandet av ett friskt immunsystem som hjälper till att bekämpa infektioner. Svaret på behandling med Zerit varierar mellan olika patienter. Din doktor kommer därför att följa upp effekten av din behandling.

Zerit kan förbättra ditt tillstånd, men botar inte din HIV-infektion. Du kan fortfarande överföra hiv-smitta då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling. Diskutera med din läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra. Andra infektioner som är kopplade till ett försvagat immunförsvar (opportunistiska infektioner) kan uppträda under behandlingen. Dessa kommer att kräva specifik och ibland förebyggande behandling.

2. Vad du behöver veta innan du tar Zerit

Ta inte Zerit:

- Om du är allergisk mot stavudin eller något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Rådgör med din läkare eller apotekspersonal.
- Om du tar didanosin som används för att behandla HIV-infektion.

Varningar och försiktighet

Tala med din läkare innan du tar Zerit.

Innan du tar Zerit bör du ha upplyst din läkare:

- om du lider av njursjukdom eller leversjukdom (såsom hepatit)
- om du har haft perifer neuropati (kvarstående domningar, stickningar eller smärta i fötter och/eller händer)

- om du haft pankreatit (inflammation i bukspottskörteln).

Zerit kan orsaka ett tillstånd, ibland dödligt, som kallas laktacidosis, tillsammans med en förstörd lever. Detta tillstånd uppträder normalt inte förrän ett par månader efter påbörjad behandling. Denna sällsynta, men mycket allvarliga, biverkan uppträder oftare hos kvinnor, särskilt om dessa är mycket överviktiga. I sällsynta fall har dessutom leversvikt/njursvikt eller dödlig hepatit rapporterats.

Patienter med kronisk gulsot (hepatit) B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsbehandling löper ökad risk för allvarliga och eventuellt dödliga leverbiverkningar. Detta kan innebära att man behöver ta blodprov för kontroll av leverfunktionen.

Om något av följande uppkommer, kontakta din läkare:

- kvarstående domningar, stickningar eller smärta i fötter och/eller händer (detta kan vara tecken på begynnande perifer neuropati, en biverkan på nerverna), muskelsvaghet
- buksmärta, illamående eller kräkningar
- hastig djupandning, dåsighet (som kan tyda på pankreatit, leverstörning såsom hepatit eller på laktacidosis).

Hos vissa patienter med framskriden hiv-infektion (AIDS) och som tidigare haft opportunistiska infektioner, kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot hiv påbörjats. Dessa symtom beror troligtvis på en förbättring i kroppens immunsvär, vilken gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kanske har funnits utan några tydliga symtom. Informera din läkare omedelbart om du märker några symtom på infektion. Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du påbörjat läkemedel för att behandla din HIV infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom, som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

Under behandling med Zerit sker ofta en gradvis förlust av underhudsfett (fett som finns under huden), vilken syns mest i ansiktet och på armarna och benen. Kontakta din läkare om du märker sådana förändringar.

Benproblem

Vissa patienter som får Zerit kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad dör beroende på förlorad blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret och högre kroppsmasseindex. Tecken på osteonekros är stela lederna och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

Andra läkemedel och Zerit:

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta några andra läkemedel.

Ta inte Zerit om du tar didanosin, som används för att behandla HIV-infektion.

Opplrys din läkare om du tar något av följande läkemedel, eftersom oönskade interaktioner kan förekomma:

- zidovudin som används för att behandla HIV-infektion
- doxorubicin som används för att behandla cancer
- ribavirin som används för att behandla hepatit C infektion

Zerit med mat och dryck

För maximal effekt bör Zerit tas på fastande mage, och helst minst 1 timme före måltid. Om detta inte är möjligt kan kapslarna även tas tillsammans med en lätt måltid.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga din läkare innan du använder detta läkemedel.

Graviditet

Du måste kontakta din läkare för att diskutera eventuella biverkningar samt vilken nytta och vilka risker som din antiretrovirala behandling kan ha för dig och ditt barn. Laktacidosis (ibland dödlig) har rapporterats hos gravida kvinnor som fått Zerit i kombination med annan antiretroviral behandling. Om du har tagit Zerit under din graviditet kan det hända att din läkare kommer att kalla dig till regelbundna blodprovstagningar och andra diagnostiska test för att kunna följa utvecklingen av ditt barn. Hos barn vars mödrar tog NRTI under graviditeten är nyttan med skyddet mot HIV större än risken för biverkningar.

Amning

Tala om för din läkare om du ammar. Det rekommenderas att HIV-infekterade kvinnor under noga omständigheter ammar sina barn, för att undvika överföring av HIV till barnet.

Körförmåga och användning av maskiner

Zerit kan orsaka yrsel och sömnhet.

Om du upplever dessa symptom, kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner.

Zerit innehåller laktos

Kapslarna innehåller laktos. Om din läkare har sagt att du har en intolerans för vissa sockerarter, kontakta din läkare innan du använder detta läkemedel.

3. Hur du tar Zerit

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Din läkare har fastställt din dagliga dos med utgångspunkt från din vikt och individuella egenskaper. Följ dessa rekommendationer noga då de ger dig bäst chans att fördröja resistensutveckling mot detta läkemedel. Ändra inte doseringen på egen hand. Fortsätt ta detta läkemedel tills din läkare ger dig andra instruktioner. För vuxna som väger 30 kg eller mer är den vanliga startdosen 30 eller 40 mg två gånger dagligen (med ca 12 timmar mellan varje dos).

För bästa absorption, bör kapslarna sväljas med ett glas vatten, helst minst 1 timme före måltid och på fastande mage. Om detta inte är möjligt kan Zerit även tas tillsammans med en lätt måltid.

Om du har problem att svälja kapslar, bör du fråga din doktor om möjligheten att byta till den flytande formen av detta preparat, eller kan du försiktigt öppna kapseln och blanda innehållet med lite mat.

Användning för barn

För barn som väger 30 kg eller mer är den vanliga startdosen 30 eller 40 mg två gånger dagligen (med ca 12 timmar mellan varje dos).

Barn äldre än 3 månader och som väger mindre än 30 kg skall ges 1 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen.

Om du har tagit för stor mängd av Zerit

Om du tagit för många kapslar eller om någon av misstag sväljer några, är det ingen överhängande fara. Du bör dock kontakta din läkare (eller närmaste sjukhus) för rådgivning.

Om du har glömt att ta Zerit

Om du av misstag hoppat över en dos, ta helt enkelt din normala dos nästa gång det är dags. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Zerit

Beslutet att sluta ta Zerit ska diskuteras med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vid behandling av HIV-infektion är det inte alltid möjligt att skilja mellan oönskade effekter orsakade av Zerit, de som orsakats av någon annan medicin du samtidigt tar, eller av komplikationer från infektionen. Därför är det viktigt att du informerar din läkare om förändringar i din hälsa.

Under HIV-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med HIV-läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Behandling med stavudin (Zerit), orsakar ofta minskad fettmängd på ben, armar och ansikte (lipoatrofi). Sådan förlust av kroppsfett har visats inte helt försvinna efter avbruten behandling med stavudin. Din läkare ska leta efter tecken på lipoatrofi. Tala om för din läkare om du upptäcker att mängden fett minskar på ben, armar och ansikte. När dessa tecken inträffar, ska du sluta ta Zerit och få annan HIV-behandling..

Patienter behandlade med Zerit har rapporterat följande biverkningar

Vanliga (kan drabba upp till 1 av 10 användare)

- hyperlaktatemi (ansamling av mjöksyra i blodet) utan några symtom
- lipoatrofi
- depression
- perifera neurologiska symtom inklusive perifer neuropati, parestesi och perifer neurit (domningar, svaghet, stickningar eller värk i armar och ben)
- yrsel, onormala drömmar, huvudvärk
- sömnlöshet, sömnighet, onormala tankar
- diarré, magont
- illamående, dyspepsi (dålig matsmältning)
- hudutslag, klåda
- extrem trötthet

Mindre vanliga (kan drabba upp till 1 av 100 användare)

- laktacidosis (mjölksyreöverskott i blodet) i vissa fall innefattande motorisk svaghet (svaghet i armar, ben eller kinder)
- gynekomasti (bröstförstoring hos män)
- anorexi (appetitlöshet), oro, känslomässigt labil
- pankreatit (bukspottkörtelinflammation), kräkningar
- hepatit (leverinflammation), gulsot (gulfärgning av hud eller ögon)
- kärlutslag, artalgi (ledvärk)
- myalgi (muskelsmärta), asteni (ovanlig trötthet eller kraftlöshet)

Sällsynta (kan drabba upp till 1 av 1000 användare)

- anemi
- hyperglykemi (höga sockervärden i blodet)
- leversteatos (fettlever)

Mycket sällsynta (kan drabba upp till 1 av 10 000 användare)

- trombocytopeni, neutropeni (blodrubbingar)
- diabetes mellitus
- motorisk svaghet (oftast rapporterat i samband med symptomatisk hyperlaktatemi eller utveckling av laktacidosis)

- leversvikt

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med din läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Zerit ska förvaras

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen, på burkens etikett och/eller på blisterförpackningen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25°C. (Aclar/aluminium blisterförpackningar)

Förvaras vid högst 30°C. (HDPE-burkar)

Förvaras i originalförpackningen.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är stavudin (15 mg).
- Övriga innehållsämnen är laktos (120 mg), magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa och natriumstärkelseglykolat.
- Kapselhöljet består av gelatin, färgämnet järnoxid (E172), kiseldioxid, natriumlaurilsulfat och färgämnet titandioxid (E171).
- Märkningen på de hårda kapslarna är gjord med ätlig tryckfärg innehållande shellack, propylenglykol, renat vatten, kaliumklorid och järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar:

Zerit 15 mg kapslar, hårda är röda och gula och märkta med "BMS 1964" på ena sidan och 15 på den andra sidan.

Zerit 15 mg kapslar, hårda tillhandahålls i blisterförpackningar med 56 hårda kapslar eller i burkar med 60 hårda kapslar. För att skydda kapslarna mot fukt innehåller burken en behållare med torkmedel.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Storbritannien

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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 1 901 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 6074300

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/YYYY}

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>.

Bipacksedel: Information till användaren

Zerit 20 mg hårda kapslar

Stavudin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Zerit är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Zerit
3. Hur du tar Zerit
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zerit ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Zerit är och vad det används för

Zerit tillhör en särskild grupp antivirala, eller antiretrovirala, läkemedel som kallas nukleosidanaloga hämmare av omvänt transkriptas (NRTI). Dessa används för behandling av infektion med humant immunbristvirus (HIV).

Detta läkemedel, i kombination med andra antiretrovirala läkemedel, reducerar mängden HIV-virus och håller den på en låg nivå. Det ökar också antalet CD4 celler. Dessa CD4 celler spelar en viktig roll i bibehållandet av ett friskt immunsystem som hjälper till att bekämpa infektioner. Svaret på behandling med Zerit varierar mellan olika patienter. Din doktor kommer därför att följa upp effekten av din behandling.

Zerit kan förbättra ditt tillstånd, men botar inte din HIV-infektion. Du kan fortfarande överföra hiv-smitta då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling. Diskutera med din läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra. Andra infektioner som är kopplade till ett försvagat immunförsvar (opportunistiska infektioner) kan uppträda under behandlingen. Dessa kommer att kräva specifik och ibland förebyggande behandling.

2. Vad du behöver veta innan du tar Zerit

Ta inte Zerit:

- Om du är allergisk mot stavudin eller något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Rådgör med din läkare eller apotekspersonal.
- Om du tar didanosin som används för att behandla HIV-infektion.

Varningar och försiktighet

Tala med din läkare innan du tar Zerit.

Innan du tar Zerit bör du ha upplyst din läkare:

- om du lider av njursjukdom eller leversjukdom (såsom hepatit)
- om du har haft perifer neuropati (kvarstående domningar, stickningar eller smärta i fötter och/eller händer)

- om du haft pankreatit (inflammation i bukspottskörteln).

Zerit kan orsaka ett tillstånd, ibland dödligt, som kallas laktacidosis, tillsammans med en förstörd lever. Detta tillstånd uppträder normalt inte förrän ett par månader efter påbörjad behandling. Denna sällsynta, men mycket allvarliga, biverkan uppträder oftare hos kvinnor, särskilt om dessa är mycket överviktiga. I sällsynta fall har dessutom leversvikt/njursvikt eller dödlig hepatit rapporterats.

Patienter med kronisk gulsot (hepatit) B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsbehandling löper ökad risk för allvarliga och eventuellt dödliga leverbiverkningar. Detta kan innebära att man behöver ta blodprov för kontroll av leverfunktionen.

Om något av följande uppkommer, kontakta din läkare:

- kvarstående domningar, stickningar eller smärta i fötter och/eller händer (detta kan vara tecken på begynnande perifer neuropati, en biverkan på nerverna), muskelsvaghet
- buksmärta, illamående eller kräkningar
- hastig djupandning, dåsighet (som kan tyda på pankreatit, leverstörning såsom hepatit eller på laktacidosis).

Hos vissa patienter med framskriden hiv-infektion (AIDS) och som tidigare haft opportunistiska infektioner, kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot hiv påbörjats. Dessa symtom beror troligtvis på en förbättring i kroppens immunsvär, vilken gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kanske har funnits utan några tydliga symtom. Informera din läkare omedelbart om du märker några symtom på infektion. Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du påbörjat läkemedel för att behandla din HIV infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom, som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

Under behandling med Zerit sker ofta en gradvis förlust av underhudsfett (fett som finns under huden), vilken syns mest i ansiktet och på armarna och benen. Kontakta din läkare om du märker sådana förändringar.

Benproblem:

Vissa patienter som får Zerit kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad dör beroende på förlorad blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret och högre kroppsmasseindex. Tecken på osteonekros är stelhet i lederna och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

Andra läkemedel och Zerit:

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta några andra läkemedel.

Ta inte Zerit om du tar didanosin, som används för att behandla HIV-infektion.

Upplys din läkare om du tar något av följande läkemedel, eftersom oönskade interaktioner kan förekomma.

- zidovudin som används för att behandla HIV-infektion
- doxorubicin som används för att behandla cancer
- ribavirin som används för att behandla hepatit C infektion

Zerit med mat och dryck

För maximal effekt bör Zerit tas på fastande mage, och helst minst 1 timme före måltid. Om detta inte är möjligt kan kapslarna även tas tillsammans med en lätt måltid.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga din läkare innan du använder detta läkemedel.

Graviditet

Du måste kontakta din läkare för att diskutera eventuella biverkningar samt vilken nytta och vilka risker som din antiretrovirala behandling kan ha för dig och ditt barn. Laktacidosis (ibland dödlig) har rapporterats hos gravida kvinnor som fått Zerit i kombination med annan antiretroviral behandling. Om du har tagit Zerit under din graviditet kan det hända att din läkare kommer att kalla dig till regelbundna blodprovstagningar och andra diagnostiska test för att kunna följa utvecklingen av ditt barn. Hos barn vars mödrar tog NRTI under graviditeten är nyttan med skyddet mot HIV större än risken för biverkningar.

Amning

Tala om för din läkare om du ammar. Det rekommenderas att HIV-infekterade kvinnor under inga omständigheter ammar sina barn, för att undvika överföring av HIV till barnet.

Körförmåga och användning av maskiner

Zerit kan orsaka yrsel och sömnhet.

Om du upplever dessa symptom, kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner.

Zerit innehåller laktos

Kapslarna innehåller laktos. Om din läkare har sagt att du har en intolerans för vissa sockerarter, kontakta din läkare innan du använder detta läkemedel.

3. Hur du tar Zerit

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Din läkare har fastställt din dagliga dos med utgångspunkt från din vikt och individuella egenskaper. Följ dessa rekommendationer noggrant så de ger dig bäst chans att fördröja resistensutveckling mot detta läkemedel. Ändra inte doseringen på egen hand. Fortsätt ta detta läkemedel tills din läkare ger dig andra instruktioner. För vuxna som väger 30 kg eller mer är den vanliga startdosen 30 eller 40 mg två gånger dagligen (med ca 12 timmar mellan varje dos).

För bästa absorption bör kapslarna sväljas med ett glas vatten, helst minst 1 timme före måltid och på fastande mage. Om detta inte är möjligt kan Zerit även tas tillsammans med en lätt måltid.

Om du har problem att svälja kapslar, bör du fråga din doktor om möjligheten att byta till den flytande formen av detta preparat, eller kan du försiktigt öppna kapseln och blanda innehållet med lite mat.

Användning för barn

För barn som väger 30 kg eller mer är den vanliga startdosen 30 eller 40 mg två gånger dagligen (med ca 12 timmar mellan varje dos).

Barn äldre än 3 månader och som väger mindre än 30 kg skall ges 1 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen.

Om du har tagit för stor mängd av Zerit

Om du tagit för många kapslar eller om någon av misstag sväljer några, är det ingen överhängande fara. Du bör dock kontakta din läkare (eller närmaste sjukhus) för rådgivning.

Om du har glömt att ta Zerit

Om du av misstag hoppat över en dos, ta helt enkelt din normala dos nästa gång det är dags. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Zerit

Beslutet att sluta ta Zerit ska diskuteras med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Vid behandling av HIV-infektion är det inte alltid möjligt att skilja mellan oönskade effekter orsakade av Zerit, de som orsakats av någon annan medicin du samtidigt tar, eller av komplikationer från infektionen. Därför är det viktigt att du informerar din läkare om förändringar i din hälsa.

Under HIV-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med HIV-läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Behandling med stavudin (Zerit), orsakar ofta minskad fettmängd på ben, armar och ansikte (lipoatrofi). Sådan förlust av kroppsfett har visats inte helt försvinna efter avbruten behandling med stavudin. Din läkare ska leta efter tecken på lipoatrofi. Tala om för din läkare om du upptäcker att mängden fett minskar på ben, armar och ansikte. När dessa tecken inträffar, ska du sluta ta Zerit och få annan HIV-behandling.

Patienter behandlade med Zerit har rapporterat följande biverkningar:

Vanliga (kan drabba upp till 1 av 10 användare)

- hyperlaktatemi (ansamling av mjöksyra i blodet) utan några symtom
- lipoatrofi
- depression
- perifera neurologiska symtom inklusive perifer neuropati, parestesi och perifer neurit (domningar, svaghet, stickningar eller värk i armar och ben)
- yrsel, onormala drömmar, huvudvärk
- sömnlöshet, sömnighet, onormala tankar
- diarré, magont
- illamående, dyspepsi (dålig matsmältning)
- hudutslag, klåda
- extrem trötthet

Mindre vanliga (kan drabba upp till 1 av 100 användare)

- laktacidos (mjölksyreöverskott i blodet) i vissa fall innefattande motorisk svaghet (svaghet i armar, ben eller händer)
- gynecomasti (bröstförstoring hos män)
- anorexi (aptitlöshet), oro, känslomässigt labil
- pankreatit (bukspottkörtelinflammation), kräkningar
- hepatit (leverinflammation), gulsot (gulfärgning av hud eller ögon)
- nässelutslag, artalgi (ledvärk)
- myalgi (muskelsmärta), asteni (ovanlig trötthet eller kraftlöshet)

Sällsynta (kan drabba upp till 1 av 1000 användare)

- anemi
- hyperglykemi (höga sockervärden i blodet)
- leversteatos (fettlever)

Mycket sällsynta (kan drabba upp till 1 av 10 000 användare)

- trombocytopeni, neutropeni (blodrubbingar)
- diabetes mellitus
- motorisk svaghet (oftast rapporterat i samband med symptomatisk hyperlaktemi eller utveckling av laktacidosis)
- leversvikt

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med din läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Zerit ska förvaras

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen, på burkens etikett och/eller på blisterförpackningen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25°C. (Aclar/aluminium blisterförpackningar)

Förvaras vid högst 30°C. (HDPE-burkar)

Förvaras i originalförpackningen.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är stavudin (20 mg).
- Övriga innehållsämnen är laktos (100 mg), magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa och natriumstärkelseglykolat.
- Kapselhöljet består av gelatin, färgämnet järnoxid (E172), kiseldioxid, natriumlaurilsulfat och färgämnet titandioxid (E171).
- Märkningen på de hårda kapslarna är gjord med ätlig tryckfärg innehållande shellack, propylenglykol, renat vatten, kaliumklorid och järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar:

Zerit 20 mg kapslar, hårda är bruna och märkta med "BMS 1965" på ena sidan och 20 på den andra sidan.

Zerit 20 mg kapslar, hårda tillhandahålls i blisterförpackningar med 56 hårda kapslar eller i burkar med 56 hårda kapslar. För att skydda kapslarna mot fukt innehåller burken en behållare med fuktmedel.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Innehavare av godkännande för försäljning

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

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

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Storbritannien

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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)800 731 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)800 731 1736

Denna bipacksedel ändrades senast { MM/YYYY }

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>.

Bipacksedel: Information till användaren

Zerit 30 mg hårda kapslar

Stavudin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Zerit är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Zerit
3. Hur du tar Zerit
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zerit ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Zerit är och vad det används för

Zerit tillhör en särskild grupp antivirala, eller antiretrovirala, läkemedel som kallas nukleosidanaloga hämmare av omvänt transkriptas (NRTI). Dessa används för behandling av infektion med humant immunbristvirus (HIV).

Detta läkemedel, i kombination med andra antiretrovirala läkemedel, reducerar mängden HIV-virus och håller den på en låg nivå. Det ökar också antalet CD4 celler. Dessa CD4 celler spelar en viktig roll i bibehållandet av ett friskt immunsystem som hjälper till att bekämpa infektioner. Svaret på behandling med Zerit varierar mellan olika patienter. Din doktor kommer därför att följa upp effekten av din behandling.

Zerit kan förbättra ditt tillstånd, men botar inte din HIV-infektion. Du kan fortfarande överföra hiv-smitta då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling. Diskutera med din läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra. Andra infektioner som är kopplade till ett försvagat immunförsvar (opportunistiska infektioner) kan uppträda under behandlingen. Dessa kommer att kräva specifik och ibland förebyggande behandling.

2. Vad du behöver veta innan du tar Zerit

Ta inte Zerit:

- Om du är allergisk mot stavudin eller något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Rådgör med din läkare eller apotekspersonal.
- Om du tar didanosin som används för att behandla HIV-infektion.

Varningar och försiktighet

Tala med din läkare innan du tar Zerit.

Innan du tar Zerit bör du ha upplyst din läkare:

- om du lider av njursjukdom eller leversjukdom (såsom hepatit)
- om du har haft perifer neuropati (kvarstående domningar, stickningar eller smärta i fötter och/eller händer)

- om du haft pankreatit (inflammation i bukspottskörteln).

Zerit kan orsaka ett tillstånd, ibland dödligt, som kallas laktacidosis, tillsammans med en förstörd lever. Detta tillstånd uppträder normalt inte förrän ett par månader efter påbörjad behandling. Denna sällsynta, men mycket allvarliga, biverkan uppträder oftare hos kvinnor, särskilt om dessa är mycket överviktiga. I sällsynta fall har dessutom leversvikt/njursvikt eller dödlig hepatit rapporterats.

Patienter med kronisk gulsot (hepatit) B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsbehandling löper ökad risk för allvarliga och eventuellt dödliga leverbiverkningar. Detta kan innebära att man behöver ta blodprov för kontroll av leverfunktionen.

Om något av följande uppkommer, kontakta din läkare:

- kvarstående domningar, stickningar eller smärta i fötter och/eller händer (detta kan vara tecken på begynnande perifer neuropati, en biverkan på nerverna), muskelsvaghet
- buksmärta, illamående eller kräkningar
- hastig djupandning, dåsighet (som kan tyda på pankreatit, leverstörning såsom hepatit eller på laktacidosis).

Hos vissa patienter med framskriden hiv-infektion (AIDS) och som tidigare haft opportunistiska infektioner, kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot hiv påbörjats. Dessa symtom beror troligtvis på en förbättring i kroppens immunsvär, vilken gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kanske har funnits utan några tydliga symtom. Informera din läkare omedelbart om du märker några symtom på infektion. Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du påbörjat läkemedel för att behandla din HIV infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom, som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

Under behandling med Zerit sker ofta en gradvis förlust av underhudsfett (fett som finns under huden), vilken syns mest i ansiktet och på armarna och benen. Kontakta din läkare om du märker sådana förändringar.

Benproblem:

Vissa patienter som får Zerit kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad dör beroende på förlorad blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret och högre kroppsmasseindex. Tecken på osteonekros är stelhet i lederna och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

Andra läkemedel och Zerit:

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta några andra läkemedel.

Ta inte Zerit om du tar didanosin, som används för att behandla HIV-infektion.

Upplys din läkare om du tar något av följande läkemedel, eftersom oönskade interaktioner kan förekomma.

- zidovudin som används för att behandla HIV-infektion
- doxorubicin som används för att behandla cancer
- ribavirin som används för att behandla hepatit C infektion

Zerit med mat och dryck:

För maximal effekt bör Zerit tas på fastande mage, och helst minst 1 timme före måltid. Om detta inte är möjligt kan kapslarna även tas tillsammans med en lätt måltid.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga din läkare innan du använder detta läkemedel.

Graviditet

Du måste kontakta din läkare för att diskutera eventuella biverkningar samt vilken nytta och vilka risker som din antiretrovirala behandling kan ha för dig och ditt barn. Laktacidosis (ibland dödlig) har rapporterats hos gravida kvinnor som fått Zerit i kombination med annan antiretroviral behandling. Om du har tagit Zerit under din graviditet kan det hända att din läkare kommer att kalla dig till regelbundna blodprovstagningar och andra diagnostiska test för att kunna följa utvecklingen av ditt barn. Hos barn vars mödrar tog NRTI under graviditeten är nyttan med skyddet mot HIV större än risken för biverkningar.

Amning

Tala om för din läkare om du ammar. Det rekommenderas att HIV-infekterade kvinnor under inga omständigheter ammar sina barn, för att undvika överföring av HIV till barnet.

Körförmåga och användning av maskiner

Zerit kan orsaka yrsel och sömnhet.

Om du upplever dessa symptom, kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner.

Zerit innehåller laktos

Kapslarna innehåller laktos. Om din läkare har sagt att du har en intolerans för vissa sockerarter, kontakta din läkare innan du använder detta läkemedel.

3. Hur du tar Zerit

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Din läkare har fastställt din dagliga dos med utgångspunkt från din vikt och individuella egenskaper. Följ dessa rekommendationer noga då de ger dig bäst chans att fördröja resistensutveckling mot detta läkemedel. Ändra inte doseringen på egen hand. Fortsätt ta detta läkemedel tills din läkare ger dig andra instruktioner. För vuxna som väger 30 kg eller mer är den vanliga startdosen 30 eller 40 mg två gånger dagligen (med ca 12 timmar mellan varje dos).

För bästa absorption, bör kapslarna sväljas med ett glas vatten, helst minst 1 timme före måltid och på fastande mage. Om detta inte är möjligt kan Zerit även tas tillsammans med en lätt måltid.

Om du har problem att svälja kapslar, bör du fråga din doktor om möjligheten att byta till den flytande formen av detta preparat, eller kan du försiktigt öppna kapseln och blanda innehållet med lite mat.

Användning för barn

För barn som väger 30 kg eller mer är den vanliga startdosen 30 eller 40 mg två gånger dagligen (med ca 12 timmar mellan varje dos).

Barn äldre än 3 månader och som väger mindre än 30 kg skall ges 1 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen.

Om du har tagit för stor mängd av Zerit

Om du tagit för många kapslar eller om någon av misstag sväljer några, är det ingen överhängande fara. Du bör dock kontakta din läkare (eller närmaste sjukhus) för rådgivning.

Om du har glömt att ta Zerit

Om du av misstag hoppat över en dos, ta helt enkelt din normala dos nästa gång det är dags. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Zerit

Beslutet att sluta ta Zerit ska diskuteras med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Vid behandling av HIV-infektion är det inte alltid möjligt att skilja mellan oönskade effekter orsakade av Zerit, de som orsakats av någon annan medicin du samtidigt tar, eller av komplikationer från infektionen. Därför är det viktigt att du informerar din läkare om förändringar i din hälsa.

Under HIV-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med HIV-läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Behandling med stavudin (Zerit), orsakar ofta minskad fettmängd på ben, armar och ansikte (lipoatrofi). Sådan förlust av kroppsfett har visats inte helt försvinna efter avbruten behandling med stavudin. Din läkare ska leta efter tecken på lipoatrofi. Tala om för din läkare om du upptäcker att mängden fett minskar på ben, armar och ansikte. När dessa tecken inträffar, ska du sluta ta Zerit och få annan HIV-behandling.

Patienter behandlade med Zerit har rapporterat följande biverkningar:

Vanliga (kan drabba upp till 1 av 10 användare)

- hyperlaktatemi (ansamling av mjöksyra i blodet) utan några symtom
- lipoatrofi
- depression
- perifera neurologiska symtom inklusive perifer neuropati, parestesi och perifer neurit (domningar, svaghet, stickningar eller värk i armar och ben)
- yrsel, onormala drömmar, huvudvärk
- sömnlöshet, sömnighet, onormala tankar
- diarré, magont
- illamående, dyspepsi (dålig matsmältning)
- hudutslag, klåda
- extrem trötthet

Mindre vanliga (kan drabba upp till 1 av 100 användare)

- laktacidosis (mjölksyreöverskott i blodet) i vissa fall innefattande motorisk svaghet (svaghet i armar, ben eller händer)
- gynekomasti (brösts förstorning hos män)
- anorexi (appetlöshet), oro, känslomässigt labil
- pankreatit, bukspottkörtelinflammation, kräkningar
- hepatit, leverinflammation, gulsot (gulfärgning av hud eller ögon)
- näsblutslag, artalgi (ledvärk)
- myalg (muskelsmärta), asteni (ovanlig trötthet eller kraftlöshet)

Sällsynta (kan drabba upp till 1 av 1000 användare)

- anemi
- hyperglykemi (höga sockervärden i blodet)
- leversteatos (fettlever)

Mycket sällsynta (kan drabba upp till 1 av 10 000 användare)

- trombocytopeni, neutropeni (blodrubbingar)
- diabetes mellitus
- motorisk svaghet (oftast rapporterat i samband med symptomatisk hyperlaktatemi eller utveckling av laktacidosis)
- leversvikt

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med din läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Zerit ska förvaras

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen, på burkens etikett och/eller på blisterförpackningen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25°C. (Aclar/aluminium blisterförpackningar)

Förvaras vid högst 30°C. (HDPE-burkar)

Förvaras i originalförpackningen.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är stavudin (30 mg).
- Övriga innehållsämnen är laktos (180 mg), magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa och natriumstärkelseglykolat.
- Kapselhöljet består av gelatin, färgämnet järnoxid (E172), kiseldioxid, natriumlaurilsulfat och färgämnet titandioxid (E171).
- Märkningen på de hårda kapslarna är gjord med ätlig tryckfärg innehållande shellack, propylenglykol, renat vatten, kaliumklorid och järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar:

Zerit 30 mg kapslar, hårda är ljus och mörkt orange och märkta med "BMS 1966" på ena sidan och 30 på den andra sidan.

Zerit 30 mg kapslar, hårda tillhandahålls i blisterförpackningar med 56 hårda kapslar eller i burkar med 60 hårda kapslar. För att skydda kapslarna mot fukt innehåller burken en behållare med torkmedel.

Innehåll av godkännande för försäljning och tillverkare:

Innehållare av godkännande för försäljning

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Irland

Tillverkare

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Contrada Fontana del Ceraso

03012 Anagni (FR)

Italien

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Storbritannien

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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
Tel: + 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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/YYYY}

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till användaren

Zerit 40 mg hårda kapslar

Stavudin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Zerit är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Zerit
3. Hur du tar Zerit
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zerit ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Zerit är och vad det används för

Zerit tillhör en särskild grupp antivirala, eller antiretrovirala, läkemedel som kallas nukleosidanaloga hämmare av omvänt transkriptas (NRTI). Dessa används för behandling av infektion med humant immunbristvirus (HIV).

Detta läkemedel, i kombination med andra antiretrovirala läkemedel, reducerar mängden HIV-virus och håller den på en låg nivå. Det ökar också antalet CD4 celler. Dessa CD4 celler spelar en viktig roll i bibehållandet av ett friskt immunsystem som hjälper till att bekämpa infektioner. Svaret på behandling med Zerit varierar mellan olika patienter. Din doktor kommer därför att följa upp effekten av din behandling.

Zerit kan förbättra ditt tillstånd, men botar inte din HIV-infektion. Du kan fortfarande överföra hiv-smitta då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling. Diskutera med din läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra. Andra infektioner som är kopplade till ett försvagat immunförsvar (opportunistiska infektioner) kan uppträda under behandlingen. Dessa kommer att kräva specifik och ibland förebyggande behandling.

2. Vad du behöver veta innan du tar Zerit

Ta inte Zerit:

- Om du är allergisk mot stavudin eller något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Rådgör med din läkare eller apotekspersonal.
- Om du tar didanosin som används för att behandla HIV-infektion.

Varningar och försiktighet

Tala med din läkare innan du tar Zerit

Innan du tar Zerit bör du ha upplyst din läkare:

- om du lider av njursjukdom eller leversjukdom (såsom hepatit)
- om du har haft perifer neuropati (kvarstående domningar, stickningar eller smärta i fötter och/eller händer)

- om du haft pankreatit (inflammation i bukspottskörteln).

Zerit kan orsaka ett tillstånd, ibland dödligt, som kallas laktacidosis, tillsammans med en förstörd lever. Detta tillstånd uppträder normalt inte förrän ett par månader efter påbörjad behandling. Denna sällsynta, men mycket allvarliga, biverkan uppträder oftare hos kvinnor, särskilt om dessa är mycket överviktiga. I sällsynta fall har dessutom leversvikt/njursvikt eller dödlig hepatit rapporterats.

Patienter med kronisk gulsot (hepatit) B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsbehandling löper ökad risk för allvarliga och eventuellt dödliga leverbiverkningar. Detta kan innebära att man behöver ta blodprov för kontroll av leverfunktionen.

Om något av följande uppkommer, kontakta din läkare:

- kvarstående domningar, stickningar eller smärta i fötter och/eller händer (detta kan vara tecken på begynnande perifer neuropati, en biverkan på nerverna), muskelsvaghet
- buksmärta, illamående eller kräkningar
- hastig djupandning, dåsighet (som kan tyda på pankreatit, leverstörning såsom hepatit eller på laktacidosis).

Hos vissa patienter med framskriden hiv-infektion (AIDS) och som tidigare haft opportunistiska infektioner, kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot hiv påbörjats. Dessa symtom beror troligtvis på en förbättring i kroppens immunsvär, vilken gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kanske har funnits utan några tydliga symtom. Informera din läkare omedelbart om du märker några symtom på infektion. Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du påbörjat läkemedel för att behandla din HIV infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom, som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

Under behandling med Zerit sker ofta en gradvis förlust av underhudsfett (fett som finns under huden), vilken syns mest i ansiktet och på armarna och benen. Kontakta din läkare om du märker sådana förändringar.

Benproblem:

Vissa patienter som får Zerit kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad dör beroende på förlorad blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret och högre kroppsmasseindex. Tecken på osteonekros är stela lederna och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

Andra läkemedel och Zerit:

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta några andra läkemedel.

Ta inte Zerit om du tar didanosin, som används för att behandla HIV-infektion.

Upplys din läkare om du tar något av följande läkemedel, eftersom oönskade interaktioner kan förekomma.

- zidovudin som används för att behandla HIV-infektion
- doxorubicin som används för att behandla cancer
- ribavirin som används för att behandla hepatit C infektion

Zerit med mat och dryck

För maximal effekt bör Zerit tas på fastande mage, och helst minst 1 timme före måltid. Om detta inte är möjligt kan kapslarna även tas tillsammans med en lätt måltid.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga din läkare innan du använder detta läkemedel.

Graviditet

Du måste kontakta din läkare för att diskutera eventuella biverkningar samt vilken nytta och vilka risker som din antiretrovirala behandling kan ha för dig och ditt barn. Laktacidosis (ibland dödlig) har rapporterats hos gravida kvinnor som fått Zerit i kombination med annan antiretroviral behandling. Om du har tagit Zerit under din graviditet kan det hända att din läkare kommer att kalla dig till regelbundna blodprovstagningar och andra diagnostiska test för att kunna följa utvecklingen av ditt barn. Hos barn vars mödrar tog NRTI under graviditeten är nyttan med skyddet mot HIV större än risken för biverkningar.

Amning

Tala om för din läkare om du ammar. Det rekommenderas att HIV-infekterade kvinnor under inga omständigheter ammar sina barn, för att undvika överföring av HIV till barnet.

Körförmåga och användning av maskiner

Zerit kan orsaka yrsel och sömnhet.

Om du upplever dessa symptom, kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner.

Zerit innehåller laktos

Kapslarna innehåller laktos. Om din läkare har sagt att du har en intolerans för vissa sockerarter, kontakta din läkare innan du använder detta läkemedel.

3. Hur du tar Zerit

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Din läkare har fastställt din dagliga dos med utgångspunkt från din vikt och individuella egenskaper. Följ dessa rekommendationer noga då de ger dig bäst chans att fördröja resistensutveckling mot detta läkemedel. Ändra inte doseringen på egen hand. Fortsätt ta detta läkemedel tills din läkare ger dig andra instruktioner. För vuxna som väger 30 kg eller mer är den vanliga startdosen 30 eller 40 mg två gånger dagligen (med ca 12 timmar mellan varje dos).

För bästa absorption, bör kapslarna sväljas med ett glas vatten, helst minst 1 timme före måltid och på fastande mage. Om detta inte är möjligt kan Zerit även tas tillsammans med en lätt måltid.

Om du har problem att svälja kapslar, bör du fråga din doktor om möjligheten att byta till den flytande formen av detta preparat, eller kan du försiktigt öppna kapseln och blanda innehållet med lite mat.

Användning för barn

För barn som väger 30 kg eller mer är den vanliga startdosen 30 eller 40 mg två gånger dagligen (med ca 12 timmar mellan varje dos).

Barn äldre än 3 månader och som väger mindre än 30 kg skall ges 1 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen.

Om du har tagit för stor mängd av Zerit

Om du tagit för många kapslar eller om någon av misstag sväljer några, är det ingen överhängande fara. Du bör dock kontakta din läkare (eller närmaste sjukhus) för rådgivning.

Om du har glömt att ta Zerit

Om du av misstag hoppat över en dos, ta helt enkelt din normala dos nästa gång det är dags. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Zerit

Beslutet att sluta ta Zerit ska diskuteras med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Vid behandling av HIV-infektion är det inte alltid möjligt att skilja mellan oönskade effekter orsakade av Zerit, de som orsakats av någon annan medicin du samtidigt tar, eller av komplikationer från infektionen. Därför är det viktigt att du informerar din läkare om förändringar i din hälsa.

Under HIV-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med HIV-läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Behandling med stavudin (Zerit), orsakar ofta minskad fettmängd på ben, armar och ansikte (lipoatrofi). Sådan förlust av kroppsfett har visats inte helt försvinna efter avbruten behandling med stavudin. Din läkare ska leta efter tecken på lipoatrofi. Tala om för din läkare om du upptäcker att mängden fett minskar på ben, armar och ansikte. När dessa tecken inträffar, ska du sluta ta Zerit och få annan HIV-behandling.

Patienter behandlade med Zerit har rapporterat följande biverkningar:

Vanliga (kan drabba upp till 1 av 10 användare)

- hyperlaktatemi (ansamling av mjöksyra i blodet) utan några symtom
- lipoatrofi
- depression
- perifera neurologiska symtom inklusive perifer neuropati, parestesi och perifer neurit (domningar, svaghet, stickningar eller värk i armar och ben)
- yrsel, onormala drömmar, huvudvärk
- sömnlöshet, sömnighet, onormala tankar
- diarré, magont
- illamående, dyspepsi (dålig matsmältning)
- hudutslag, klåda
- extrem trötthet

Mindre vanliga (kan drabba upp till 1 av 100 användare)

- laktacidosis (mjölksyreöverskott i blodet) i vissa fall innefattande motorisk svaghet (svaghet i armar, ben eller händer)
- gynekomasti (brösts förstorning hos män)
- anorexi (appetlöshet), oro, känslomässigt labil
- pankreatit (bukspottkörtelinflammation), kräkningar
- hepatit (leverinflammation), gulsot (gulfärgning av hud eller ögon)
- näsblutslag, artalgi (ledvärk)
- myalg (muskelsmärta), asteni (ovanlig trötthet eller kraftlöshet)

Sällsynta (kan drabba upp till 1 av 1000 användare)

- anemi
- hyperglykemi (höga sockervärden i blodet)
- leversteatos (fettlever)

Mycket sällsynta (kan drabba upp till 1 av 10 000 användare)

- trombocytopeni, neutropeni (blodrubbingar)
- diabetes mellitus
- motorisk svaghet (oftast rapporterat i samband med symptomatisk hyperlaktatemi eller utveckling av laktacidosis)
- leversvikt

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med din läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Zerit ska förvaras

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen, på burkens etikett och/eller på blisterförpackningen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25°C. (Aclar/aluminium blisterförpackningar)

Förvaras vid högst 30°C. (HDPE-burkar)

Förvaras i originalförpackningen.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är stavudin (40 mg).
- Övriga innehållsämnen är laktos (240 mg), magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa och natriumstärkelseglykolat.
- Kapselhöljet består av gelatin, färgämnet järnoxid (E172), kiseldioxid, natriumlaurilsulfat och färgämnet titandioxid (E171).
- Märkningen på de hårda kapslarna är gjord med ätlig tryckfärg innehållande shellack, propylenglykol, renat vatten, kaliumklorid och järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar:

Zerit 40 mg kapslar, hårda är mörkt orange och märkta med "BMS 1967" på ena sidan och 40 på den andra sidan.

Zerit 40 mg kapslar, hårda tillhandahålls i blisterförpackningar med 56 hårda kapslar eller i burkar med 60 hårda kapslar. För att skydda kapslarna mot fukt innehåller burken en behållare med torkmedel.

Innehåll av godkännande för försäljning och tillverkare:

Innehållare av godkännande för försäljning

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Irland

Tillverkare

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Contrada Fontana del Ceraso

03012 Anagni (FR)

Italien

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Storbritannien

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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
Tel: + 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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/YYYY}

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till användaren

Zerit 200 mg pulver till oral lösning Stavudin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Zerit är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Zerit
3. Hur du tar Zerit
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zerit ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Zerit är och vad det används för

Zerit tillhör en särskild grupp antivirala, eller antiretrovirala, läkemedel som kallas nukleosidanaloga hämmare av omvänt transkriptas (NRTI). Dessa används för behandling av infektion med humant immunbristvirus (HIV).

Detta läkemedel, i kombination med andra antiretrovirala läkemedel, reducerar mängden HIV-virus och håller den på en låg nivå. Det ökar också antalet CD4 celler. Dessa CD4 celler spelar en viktig roll i bibehållandet av ett friskt immunsystems som hjälper till att bekämpa infektioner. Svaret på behandling med Zerit varierar mellan olika patienter. Din doktor kommer därför att följa upp effekten av din behandling.

Zerit kan förbättra ditt tillstånd, men botar inte din HIV-infektion. Du kan fortfarande överföra hiv-smitta då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling. Diskutera med din läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra. Andra infektioner som är kopplade till ett försvagt immunförsvar (opportunistiska infektioner) kan uppträda under behandlingen. Dessa kommer att kräva specifik och ibland förebyggande behandling.

2. Vad du behöver veta innan du tar Zerit

Ta inte Zerit:

- Om du är allergisk mot stavudin eller något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Rådgör med din läkare eller apotekspersonal.
- Om du tar didanosin som används för att behandla HIV-infektion.

Varningar och försiktighet

Tala med din läkare innan du tar Zerit.

Innan du tar Zerit bör du ha upplyst din läkare:

- om du lider av njursjukdom eller leversjukdom (såsom hepatit)
- om du har haft perifer neuropati (kvarstående domningar, stickningar eller smärta i fötter och/eller händer)
- om du haft pankreatit (inflammation i bukspottskörteln).

Zerit kan orsaka ett tillstånd, ibland dödligt, som kallas laktacidosis, tillsammans med en förstörd lever. Detta tillstånd uppträder normalt inte förrän ett par månader efter påbörjad behandling. Denna sällsynta, men mycket allvarliga, biverkan uppträder oftare hos kvinnor, särskilt om dessa är mycket överviktiga. I sällsynta fall har dessutom leversvikt/njursvikt eller dödlig hepatit rapporterats.

Patienter med kronisk gulsot (hepatit) B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsbehandling löper ökad risk för allvarliga och eventuellt dödliga leverbiverkningar. Detta kan innebära att man behöver ta blodprov för kontroll av leverfunktionen.

Om något av följande uppkommer, kontakta din läkare:

- kvarstående domningar, stickningar eller smärta i fötter och/eller händer (detta kan vara tecken på begynnande perifer neuropati, en biverkan på nerverna), muskelsvaghet
- buksmärta, illamående eller kräkningar
- hastig djupandning, dåsigheit (som kan tyda på pankreatit, leverstörning såsom hepatit eller på laktacidosis).

Hos vissa patienter med framskriden hiv-infektion (AIDS) och som tidigare haft opportunistiska infektioner, kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot hiv påbörjats. Dessa symtom beror troligtvis på en förbättring i kroppens immunsvär, vilken gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kanske har funnits utan några tydliga symtom. Informera din läkare omedelbart om du märker några symtom på infektion. Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din HIV infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

Under behandling med Zerit sker ofta en gradvis förlust av underhudsfett (fett som finns under huden), vilken syns mest i ansiktet och på armarna och benen. Kontakta din läkare om du märker sådana förändringar.

Benproblem

Vissa patienter som får Zerit kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad dör beroende på förlorad blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret och högre kroppsmasseindex. Tecken på osteonekros är stelhet i lederna och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

Andra läkemedel och Zerit:

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta några andra läkemedel.

Ta inte Zerit om du tar didanosin, som används för att behandla HIV-infektion.

Upplys din läkare om du tar något av följande läkemedel, eftersom oönskade interaktioner kan förekomma:

- zidovudin som används för att behandla HIV-infektion
- doxorubicin som används för att behandla cancer
- ribavirin som används för att behandla hepatit C infektion

Zerit med mat och dryck

För maximal effekt bör Zerit tas på fastande mage, och helst minst 1 timme före måltid. Om detta inte är möjligt kan kapslarna även tas tillsammans med en lätt måltid.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga din läkare innan du använder detta läkemedel.

Graviditet

Du måste kontakta din läkare för att diskutera eventuella biverkningar samt vilken nytta och vilka risker som din antiretrovirala behandling kan ha för dig och ditt barn. Laktacidosis (ibland dödlig) har rapporterats hos gravida kvinnor som fått Zerit i kombination med annan antiretroviral behandling. Om du har tagit Zerit under din graviditet kan det hända att din läkare kommer att kalla dig till regelbundna blodprovstagningar och andra diagnostiska test för att kunna följa utvecklingen av ditt barn. Hos barn vars mödrar tog NRTI under graviditeten är nyttan med skyddet mot HIV större än risken för biverkningar.

Amning

Tala om för din läkare om du ammar. Det rekommenderas att HIV-infekterade kvinnor under inga omständigheter ammar sina barn, för att undvika överföring av HIV till barnet.

Körförmåga och användning av maskiner

Zerit kan orsaka yrsel och sömnhet.

Om du upplever dessa symptom, kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner.

Zerit innehåller sackaros och konserveringsmedel

Efter beredning med vatten innehåller lösningen 50 mg sackaros per ml lösning.

Detta bör beaktas vid behandling av patienter med diabetes mellitus. Om din läkare har sagt att du har en intolerans för vissa sockerarter, kontakta din läkare innan du använder detta läkemedel. Kan vara skadligt för tänderna.

Den här produkten innehåller metylhydroxibensoat (E218) och propylhydroxibensoat (E216) som kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

3. Hur du tar Zerit

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Din läkare har fastställt din dagliga dos med utgångspunkt från din vikt och individuella egenskaper. Följ dessa rekommendationer noga då de ger dig bäst chans att fördröja resistensutveckling mot detta läkemedel. Ändra inte doseringen på egen hand. Fortsätt ta detta läkemedel tills din läkare ger dig andra instruktioner. För vuxna som väger 30 kg eller mer är den vanliga startdosen 30 eller 40 mg två gånger dagligen (med ca 12 timmar mellan varje dos).

För bästa absorption bör Zerit tas minst 1 timme före måltid och på fastande mage. Om detta inte är möjligt kan Zerit även tas tillsammans med en lätt måltid.

Den bruksfärdiga lösningen beredes genom att pulvret blandas med 202 ml vatten eller genom att vatten långsamt tillsätts upp till den övre kanten av flaskans etikett, som indikeras av pilens fyllnadsmark. Korken skruvas sedan på hårt, flaskan skakas väl tills pulvret löses fullständigt och lösningen intas eller administreras med det medföljande dosmättet. För spädbarn som behöver en lägre dos än 10 ml kan du be ditt apotek om en doseringsspruta för att kunna mäta exakt oral dos. Var inte orolig om lösningen förblir något grumlig efter blandningen med vatten; detta är normalt. Om det behövs, vänd dig till ditt apotek för hjälp med denna beredning.

Användning för barn

För barn som väger 30 kg eller mer är den vanliga startdosen 30 eller 40 mg två gånger dagligen (med ca 12 timmar mellan varje dos).

Barn från födseln och till de är 13 dagar gamla skall behandlas med 0,5 mg/kg två gånger dagligen.

Barn minst 14 dagar gamla som väger mindre än 30 kg skall ges 1 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen.

Om du har tagit för stor mängd av Zerit

Om du tagit för mycket av lösningen eller om någon av misstag sväljer lite, är det ingen överhängande fara. Du bör dock kontakta din läkare (eller närmaste sjukhus) för rådgivning.

Om du har glömt att ta Zerit

Om du av misstag hoppat över en dos, ta helt enkelt din normala dos nästa gång det är dags. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Zerit

Beslutet att sluta ta Zerit ska diskuteras med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Vid behandling av HIV-infektion är det inte alltid möjligt att skilja mellan önskade effekter orsakade av Zerit, de som orsakats av någon annan medicin du samtidigt tar, eller av komplikationer från infektionen. Därför är det viktigt att du informerar din läkare om förändringar i din hälsa.

Under HIV-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med HIV-läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Behandling med stavudin (Zerit), orsakar ofta minskad fettmängd på ben, armar och ansikte (lipoatrofi). Sådan förlust av kroppsfett har visats inte helt försvinna efter avbruten behandling med stavudin. Din läkare ska leta efter tecken på lipoatrofi. Tala om för din läkare om du upptäcker att mängden fett minskar på ben, armar och ansikte. När dessa tecken inträffar, ska du sluta ta Zerit och få annan HIV-behandling.

Patienter behandlade med Zerit har rapporterat följande biverkningar:

Vanliga (kan drabba upp till 1 av 10 användare)

- hyperlaktatemi (ansamling av mjöksyra i blodet) utan några symtom
- lipoatrofi
- depression
- perifera neurologiska symtom inklusive perifer neuropati, parestesi och perifer neurit (domningar, svaghet, stickningar eller värk i armar och ben)
- yrsel, onormala drömmar, huvudvärk
- sömnlöshet, sömnighet, onormala tankar
- diarré, magont
- illamående, dyspepsi (dålig matsmältning)
- hudutslag, klåda
- öm trötthet

Mer vanliga (kan drabba upp till 1 av 100 användare)

- laktacidosis (mjölksyreöverskott i blodet) i vissa fall innefattande motorisk svaghet (svaghet i armar, ben eller händer)
- gynekomasti (bröstförstoring hos män)
- anorexi (aptitlöshet), oro, känslomässigt labil
- pankreatit (bukspottkörtelinflammation), kräkningar
- hepatit (leverinflammation), gulsot (gulfärgning av hud eller ögon)
- nässelutslag, artalgi (ledvärk)
- myalgi (muskelsmärta), asteni (ovanlig trötthet eller kraftlöshet)

Sällsynta (kan drabba upp till 1 av 1000 användare)

- anemi
- hyperglykemi (höga sockervärden i blodet)
- leversteatos (fettlever)

Mycket sällsynta (kan drabba upp till 1 av 10 000 användare)

- trombocytopeni, neutropeni (blodrubbingar)
- diabetes mellitus
- motorisk svaghet (oftast rapporterat i samband med symptomatisk hyperlaktemi eller utveckling av laktacidosis)
- leversvikt

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med din läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur zerit ska förvaras

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatumet som anges på flaskan och på kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30°C före beredning. Förvaras i originalförpackningen för att skydda mot fukt. Färdigberedd oral lösning är hållbar 30 dagar i kylskåp (1°C - 8°C).
Tillslut flaskan väl.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är stavudin (200 mg).
- Övriga innehållsämnen är körsbärsmakämne, metylhydroxibensoat (E218), propylhydroxibensoat (E216), kiseldioxid, simetikon, karmellosnatrium, sorbinsyra, stearatemulgatorer och sackaros.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar:

Pulvret innehåller 200 mg av den aktiva substansen stavudin. Den färdigberedda lösningen innehåller 1 mg stavudin per ml. Före beredning är Zerit pulvret ett off-white- till blek-rosafärgat, kornigt pulver. Efter beredning med 202 ml vatten produceras 210 ml av en färglös till lätt rosafärgad, grumlig lösning. Zerit 200 pulver till oral lösning tillhandahålls i en flaska innehållande 200 ml lösning.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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 39 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 51 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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/YYYY}.

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning