

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUKTENMERKEN

ZERIT®

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: ZERIT® 15 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Capsules bevatten elk 15 mg stavudine.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zerit® is bestemd voor de behandeling van patiënten met HIV-infectie bij wie een therapie met zidovudine niet of niet langer geschikt is.

Effectiviteit, gemeten aan klinische eindpunten, is aangetoond bij patiënten na langdurige voorafgaande zidovudine monotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar: de aanbevolen aanvangsdosis is:

Gewicht van de patiënt	Zerit® dosis
< 60 kg	30 mg tweemaal daags (iedere 12 uur)
≥ 60 kg	40 mg twee maal daags

Zerit® dient tenminste 1 uur vóór de maaltijd te worden ingenomen (zie 5.2). De behandeling dient ingesteld te worden door een arts die ervaring heeft met de behandeling van HIV-infectie.

Dosisaanpassingen:

Perifere neuropathie wordt gewoonlijk gekenmerkt door aanhoudende gevoelloosheid, tintelingen of pijn in de voeten en/of handen. Indien deze symptomen optreden dient de behandeling met Zerit® onderbroken te worden. Perifere neuropathie veroorzaakt door stavudine zou moeten overgaan indien de behandeling onmiddellijk stopgezet wordt, ofschoon bij bepaalde patiënten de symptomen tijdelijk kunnen verergeren na stopzetting van de behandeling. Indien de symptomen voldoende verdwijnen kan het hervatten van de behandeling met Zerit® overwogen worden met 50% van de eerdere dosis.

Klinisch significante verhogingen van levertransaminasen (ALAT/ASAT, > 5 maal de bovengrens van de normaalwaarde) dienen op dezelfde wijze behandeld te worden als perifere neuropathie.

Verminderde leverfunctie: een aanpassing van de aanvangsdosis is niet nodig.

Verminderde nierfunctie: de volgende doseringen worden aanbevolen:

Gewicht van de patiënt	Zerit [®] dosis	
	Creatinineklaring 26-50 ml/min	Creatinineklaring 10-25 ml/min
< 60 kg	15 mg tweemaal daags	15 mg elke 24 uur
≥ 60 kg	20 mg tweemaal daags	20 mg elke 24 uur

Er bestaan onvoldoende gegevens om een dosering aan te bevelen voor patiënten met een creatinineklaring van < 10 ml/min, of voor patiënten die dialyse ondergaan.

4.3 Contra-indicaties

Zerit[®] is gecontraïndiceerd bij patiënten met een overgevoeligheid voor stavudine of voor één van de hulpstoffen (zie 6.1).

4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Patiënten met een voorgeschiedenis van perifere neuropathie lopen een hoger risico een neuropathie te ontwikkelen. Indien Zerit[®] in dergelijke klinische omstandigheden toegediend moet worden is een nauwgezette monitoring van essentieel belang.

Patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis hadden een incidentie van 5% bij gebruik van Zerit[®], vergeleken met 2% bij patiënten zonder deze voorgeschiedenis. Patiënten met een hoog risico op pancreatitis of die producten gebruiken die zijn geassocieerd met pancreatitis dienen streng gecontroleerd te worden op symptomen van deze aandoening.

Klinisch significante verhogingen van ALAT/ASAT kunnen dosisaanpassing vereisen (zie 4.2).

Oudere personen: het gebruik van Zerit[®] bij personen ouder dan 65 jaar werd niet specifiek onderzocht.

Kinderen jonger dan 12 jaar: er is onvoldoende documentatie over het gebruik van Zerit[®] bij kinderen.

Lactose intolerantie: de capsules bevatten lactose (120 mg). Deze hoeveelheid is waarschijnlijk niet voldoende om specifieke symptomen van intolerantie te veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aangezien stavudine actief wordt uitgescheiden door de niertubuli, is interactie mogelijk met andere geneesmiddelen die actief worden uitgescheiden.

Er zijn geen klinische gegevens betreffende de interactie tussen stavudine en zidovudine (zie 5.1).

4.6 Gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding

Alleen bij dieren die aan hoge spiegels werden blootgesteld, werd embryo-foetale toxiciteit waargenomen. Klinische ervaring bij zwangere vrouwen ontbreekt. Totdat aanvullende gegevens beschikbaar komen dient Zerit[®] tijdens de zwangerschap alleen gegeven te worden na speciale overweging.

Een *ex vivo* studie die gebruik maakt van een model van een voldragen menselijke placenta toonde aan dat stavudine de foetale circulatie bereikt via eenvoudige diffusie. Een studie bij ratten toonde eveneens aan dat stavudine de placenta barrière doorbreekt, waarbij de concentratie in het foetaal weefsel ongeveer 50% bedroeg van de plasmaconcentratie bij de moeder.

De beschikbare gegevens over de excretie van stavudine in menselijke moedermelk zijn ontoereikend om het risico voor het kind te beoordelen. Studies bij zogende ratten toonden aan dat stavudine in de moedermelk uitgescheiden wordt. Daarom dient moeders aangeraden te worden de borstvoeding te stoppen vóór een behandeling met Zerit[®]. Sommige gezondheidsexperts doen de aanbeveling dat HIV-geïnfecteerde vrouwen hun kind in geen geval borstvoeding dienen te geven om overdracht van HIV te vermijden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

Er is geen aanwijzing dat Zerit[®] hierop invloed heeft.

4.8 Bijwerkingen

Veel van de ernstige bijwerkingen die in klinisch onderzoek met Zerit[®] gezien werden, stemmen overeen met het verloop van de HIV-infectie, of met de bijwerkingen van de gelijktijdige behandelingen. Bij patiënten die behandeld werden met stavudine zijn meer gevallen van Pneumocystis carinii longontsteking (PCP) gezien dan bij patiënten die behandeld werden met zidovudine. Een mogelijke interactie, hoewel onwaarschijnlijk, tussen PCP profylactische middelen en stavudine behandeling is nog niet onderzocht.

De belangrijkste klinische toxiciteit van Zerit[®] is dosis gerelateerde perifere neuropathie, die aanpassing van de dosering nodig maakt (zie 4.2). Het jaarlijkse percentage neuropathieën in een 'advanced acces' programma bij ongeveer 12.000 patiënten met gevorderde HIV-ziekte (mediaan 44 CD4-cellen/mm³) en langdurige voorafgaande behandeling met andere antiretrovirale nucleosiden, bedroeg 24% en 19% bij patiënten die respectievelijk 40 of 20 mg tweemaal daags toegediend kregen. De intensiteit van deze klacht was doorgaans mild en de symptomen verdwenen gewoonlijk na verlaging of onderbreking van de dosis. Het 24-weekspercentage afgebroken therapieën te wijten aan neuropathie in deze populatie bedroeg respectievelijk 13% en 10% voor de twee doses.

In een vergelijkend onderzoek bij patiënten met een minder gevorderde HIV-infectie (mediaan 250 CD4-cellen/mm³), na een mediane duur van de behandeling met Zerit[®] van 79 weken vergeleken met 53 weken behandeling met zidovudine, werden asymptomatische verhogingen van ASAT en ALAT (≤ 5 maal de bovengrens van de normaalwaarde) gezien tijdens de behandeling met Zerit[®]. De jaarlijkse percentages perifere neuropathie in deze vergelijkende studie bedroegen 12% voor Zerit[®] en 4% voor zidovudine.

Pancreatitis, incidenteel fataal, is gerapporteerd bij 2-3% van de patiënten die bij klinische studies geïncludeerd werden. Andere ongewenste effecten, die gemeld werden door > 5% van de patiënten die deelnamen aan de vergelijkende studie met zidovudine, en als potentiële bijwerkingen werden aangemerkt, waren: hoofdpijn, koude rillingen/koorts, malaise, diarree, obstipatie, dyspepsie, asthenie, anorexie, misselijkheid/braken, pneumonie, pijn, borstpijn, buikpijn, rugpijn, myalgie, arthralgie, slapeloosheid, depressie, angst, griep-syndroom, zweten, duizeligheid, dyspnoe, allergische reacties, rash, maculopapulaire rash, pruritus, goedaardige huidneoplasmen, perifere neurologische symptomen, neuropathie, lymfadenopathie en neoplasmen.

Abnormale resultaten van laboratoriumtesten waren zeldzaam in deze studie. Klinisch significante verhogingen van ALAT en ASAT werden vermeld bij respectievelijk 13% en 11% van de patiënten die Zerit[®] kregen, en respectievelijk bij 11% en 10% van de patiënten die zidovudine kregen. Alkalische fosfatase > 5 maal de bovengrens van de normaalwaarde en bilirubine > 2,5 maal de bovengrens van de normaalwaarde elk bij 1% van de patiënten die

behandeld werden met Zerit[®] en bij respectievelijk 0% en 3% van de patiënten die zidovudine kregen. Neutropenie (< 750 cellen/mm³) werd gerapporteerd bij 5% en 9%, trombocytopenie (< 50.000 plaatjes/mm³) bij 3% van de patiënten die Zerit[®] of zidovudine kregen, amylase (>1,0 maal de bovengrens van de normaalwaarde) bij respectievelijk 23% en 22% van de patiënten die Zerit[®] en zidovudine kregen.

4.9 Overdosering

Ervaringen met volwassenen die behandeld werden met doses die tot 24 maal hoger waren dan de aanbevolen dosering brachten geen acute toxiciteit aan het licht. Complicaties van chronische overdosering kan perifere neuropathie en hepatische dysfunctie omvatten. Het is niet bekend of stavudine dialyseerbaar is door peritoneaal- of hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antiviraal middel, ATC code J05AX04.

Stavudine, een analoog van thymidine, is een antiviraal middel met *in vitro* activiteit tegen HIV in menselijke cellen. Het wordt door cellulaire kinasen gefosforyleerd tot stavudinetrifosfaat dat het HIV reverse-transcriptase inhibeert door competitie met het natuurlijke substraat, thymidinetrifosfaat.

In vitro studies hebben aangetoond dat doxorubicine de intracellulaire activering van stavudine kan remmen. Deze activering kan mogelijk door zidovudine geremd worden maar niet door andere middelen die bij HIV-infectie gebruikt worden.

Stavudine remt de activering van zidovudine niet; het is niet bekend of stavudine invloed heeft op de fosforylering van andere antivirale en cytotoxische middelen die gebruikt worden bij HIV-infectie.

HIV-1 stammen met verminderde gevoeligheid voor stavudine zijn geïsoleerd na *in vitro* passage en in sommige isolaten van behandelde patiënten. Echter, er zijn weinig gegevens over de ontwikkeling van HIV-resistentie tegen stavudine *in vivo*, of de ontwikkeling van kruis-resistentie tegen andere nucleoside-analoga.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Volwassenen: De absolute biologische beschikbaarheid bedraagt $86 \pm 18\%$. Na meervoudige orale toediening van 0,5-0,67 mg/kg, bedroeg de C_{max} 810 ± 175 ng/mL. C_{max} en AUC namen proportioneel toe met de dosering over het bereik: i.v. 0,0625-0,75 mg/kg en oraal 0,033-4,0 mg/kg.

Een studie bij asymptomatische patiënten toonde aan dat de systemische blootstelling identiek is, met een lagere C_{max} en een hogere T_{max} ongeacht of stavudine in nuchtere toestand toegediend wordt dan wel na een gestandaardiseerde maaltijd met een hoog vetgehalte. De klinische significantie hiervan is onbekend.

Het schijnbaar verdelingsvolume in 'steady state' is 46 ± 15 l. Pas twee uur na orale toediening kan stavudine in cerebrospinaal vocht worden aangetoond. Vier uur na toediening was de verhouding in cerebrospinaal vocht/plasma $0,39 \pm 0,06$. Er treedt geen significante ophoping van stavudine op na herhaalde toediening elke 6, 8 of 12 uur.

De terminale eliminatiehalfwaardetijd is $1,3 \pm 0,2$ uur na een éénmalige toediening en $1,4 \pm 0,2$ uur na meervoudige doseringen en is onafhankelijk van de dosis. *In vitro* heeft stavudinetrifosfaat een intracellulaire halfwaardetijd van 3,5 uur in CEM T-cellen (een humane lymfoblastoïde

cellijn) en perifere mononucleaire bloedcellen, hetgeen een tweemaal daagse dosering ondersteunt.

De totale klaring van stavudine bedraagt 600 ± 90 ml/min en de renale klaring bedraagt 240 ± 50 ml/min, wat wijst op actieve tubulaire secretie naast glomerulaire filtratie. Na i.v. toediening wordt $42 \pm 7\%$ van de dosis onveranderd in de urine uitgescheiden. Na enkelvoudige en meervoudige orale toediening bedragen de corresponderende waarden respectievelijk $34 \pm 5\%$ en $40 \pm 12\%$. De overige 60% van het geneesmiddel wordt vermoedelijk geëlimineerd via endogene wegen.

Het metabolisme van stavudine bij de mens is nog niet opgehelderd.

Studies met apen geven aan dat het grootste deel van de dosis die niet onveranderd in de urine wordt uitgescheiden (ongeveer 50%) wordt gehydrolyseerd tot thymine en suiker.

De farmacokinetiek van stavudine was onafhankelijk van de tijd, aangezien de ratio tussen AUC (ss) tijdens steady state en de AUC (o-) na de eerste dosis ongeveer 1 bedroeg.

Farmacokinetische parameters betreffende stavudine vertonen weinig intra- en inter-individuele variatie; na orale toediening gewoonlijk respectievelijk ongeveer 15% en 25%.

Nierinsufficiëntie: De klaring van stavudine vermindert naarmate de creatinineklaring vermindert; daarom wordt aanbevolen de dosis Zerit[®] aan te passen bij patiënten met verminderde nierfunctie (zie 4.2).

Leverinsufficiëntie: De farmacokinetiek van stavudine bij patiënten met een verstoorde leverfunctie was identiek aan die bij patiënten met normale leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Gegevens bij dieren tonen embryo-foetale toxiciteit aan bij zeer hoge expositie. Stavudine was genotoxisch in *in vitro* testen met humane lymfocyten met trifosforyleringsactiviteit (waarin geen "no-effect" niveau werd vastgesteld), of in muizen fibroblasten, en in een *in vivo* test voor chromosomale afwijkingen. Soortgelijke effecten zijn gezien voor andere nucleoside analoga. Carcinogeniteitsstudies zijn nog gaande.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose, magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose en natriumzetmeelglycolaat. Het omhulsel van de capsule bestaat uit gelatine, ijzeroxide kleurstof (E172), siliciumdioxide, natriumlaurylsulfaat en titaandioxide kleurstof (E171).

De capsules zijn bedrukt met eetbare inkt.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden tussen 15°C en 30°C.

6.4 Speciale voorzorgen bij opslag

Bewaar in een goed afgesloten fles bij 15°C tot 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polyethyleen fles met hoge dichtheid (HDPE), voorzien van een kinderveilige schroefdop (60 capsules per fles), of ACLAR/aluminium doordrukstrips met 14 capsules per strip en 4 strips per doos (56 capsules).

7. NAAM EN PERMANENT ADRES OF OFFICIËLE VESTIGINGSPLAATS VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, Engeland

8. RVG-NUMMER

9. DATUM VAN EERSTE GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DEZE SAMENVATTING

ZERIT®

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: ZERIT® 20 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Capsules bevatten elk 20 mg stavudine.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zerit® is bestemd voor de behandeling van patiënten met HIV-infectie bij wie een therapie met zidovudine niet of niet langer geschikt is.

Effectiviteit, gemeten aan klinische eindpunten, is aangetoond bij patiënten na langdurige voorafgaande zidovudine monotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar: de aanbevolen aanvangsdosis is:

Gewicht van de patiënt	Zerit® dosis
< 60 kg	30 mg tweemaal daags (iedere 12 uur)
≥ 60 kg	40 mg twee maal daags

Zerit® dient tenminste 1 uur vóór de maaltijd te worden ingenomen (zie 5.2). De behandeling dient ingesteld te worden door een arts die ervaring heeft met de behandeling van HIV-infectie.

Dosisaanpassingen:

Perifere neuropathie wordt gewoonlijk gekenmerkt door aanhoudende gevoelloosheid, tintelingen of pijn in de voeten en/of handen. Indien deze symptomen optreden dient de behandeling met Zerit® onderbroken te worden. Perifere neuropathie veroorzaakt door stavudine zou moeten overgaan indien de behandeling onmiddellijk stopgezet wordt, ofschoon bij bepaalde patiënten de symptomen tijdelijk kunnen verergeren na stopzetting van de behandeling. Indien de symptomen voldoende verdwijnen kan het hervatten van de behandeling met Zerit® overwogen worden met 50% van de eerdere dosis.

Klinisch significante verhogingen van levertransaminasen (ALAT/ASAT, > 5 maal de bovengrens van de normaalwaarde) dienen op dezelfde wijze behandeld te worden als perifere neuropathie.

Verminderde leverfunctie: een aanpassing van de aanvangsdosis is niet nodig.

Verminderde nierfunctie: de volgende doseringen worden aanbevolen:

Gewicht van de patiënt	Zerit [®] dosis	
	Creatinineklaring 26-50 ml/min	Creatinineklaring 10-25 ml/min
< 60 kg	15 mg tweemaal daags	15 mg elke 24 uur
≥ 60 kg	20 mg tweemaal daags	20 mg elke 24 uur

Er bestaan onvoldoende gegevens om een dosering aan te bevelen voor patiënten met een creatinineklaring van < 10 ml/min, of voor patiënten die dialyse ondergaan.

4.3 Contra-indicaties

Zerit[®] is gecontraïndiceerd bij patiënten met een overgevoeligheid voor stavudine of voor één van de hulpstoffen (zie 6.1).

4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Patiënten met een voorgeschiedenis van perifere neuropathie lopen een hoger risico een neuropathie te ontwikkelen. Indien Zerit[®] in dergelijke klinische omstandigheden toegediend moet worden is een nauwgezette monitoring van essentieel belang.

Patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis hadden een incidentie van 5% bij gebruik van Zerit[®], vergeleken met 2% bij patiënten zonder deze voorgeschiedenis. Patiënten met een hoog risico op pancreatitis of die producten gebruiken die zijn geassocieerd met pancreatitis dienen streng gecontroleerd te worden op symptomen van deze aandoening.

Klinisch significante verhogingen van ALAT/ASAT kunnen dosisaanpassing vereisen (zie 4.2).

Oudere personen: het gebruik van Zerit[®] bij personen ouder dan 65 jaar werd niet specifiek onderzocht.

Kinderen jonger dan 12 jaar: er is onvoldoende documentatie over het gebruik van Zerit[®] bij kinderen.

Lactose intolerantie: de capsules bevatten lactose (182 mg). Deze hoeveelheid is waarschijnlijk niet voldoende om specifieke symptomen van intolerantie te veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aangezien stavudine actief wordt uitgescheiden door de niertubuli, is interactie mogelijk met andere geneesmiddelen die actief worden uitgescheiden.

Er zijn geen klinische gegevens betreffende de interactie tussen stavudine en zidovudine (zie 5.1).

4.6 Gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding

Alleen bij dieren die aan hoge spiegels werden blootgesteld, werd embryo-foetale toxiciteit waargenomen. Klinische ervaring bij zwangere vrouwen ontbreekt. Totdat aanvullende gegevens beschikbaar komen dient Zerit[®] tijdens de zwangerschap alleen gegeven te worden na speciale overweging.

Een *ex vivo* studie die gebruik maakt van een model van een voldragen menselijke placenta toonde aan dat stavudine de foetale circulatie bereikt via eenvoudige diffusie. Een studie bij ratten toonde eveneens aan dat stavudine de placenta barrière doorbreekt, waarbij de concentratie in het foetaal weefsel ongeveer 50% bedroeg van de plasmaconcentratie bij de moeder.

De beschikbare gegevens over de excretie van stavudine in menselijke moedermelk zijn ontoereikend om het risico voor het kind te beoordelen. Studies bij zogende ratten toonden aan dat stavudine in de moedermelk uitgescheiden wordt. Daarom dient moeders aangeraden te worden de borstvoeding te stoppen vóór een behandeling met Zerit[®]. Sommige gezondheidsexperts doen de aanbeveling dat HIV-geïnfecteerde vrouwen hun kind in geen geval borstvoeding dienen te geven om overdracht van HIV te vermijden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

Er is geen aanwijzing dat Zerit[®] hierop invloed heeft.

4.8 Bijwerkingen

Veel van de ernstige bijwerkingen die in klinisch onderzoek met Zerit[®] gezien werden, stemmen overeen met het verloop van de HIV-infectie, of met de bijwerkingen van de gelijktijdige behandelingen. Bij patiënten die behandeld werden met stavudine zijn meer gevallen van *Pneumocystis carinii* longontsteking (PCP) gezien dan bij patiënten die behandeld werden met zidovudine. Een mogelijke interactie, hoewel onwaarschijnlijk, tussen PCP profylactische middelen en stavudine behandeling is nog niet onderzocht.

De belangrijkste klinische toxiciteit van Zerit[®] is dosis gerelateerde perifere neuropathie, die aanpassing van de dosering nodig maakt (zie 4.2). Het jaarlijkse percentage neuropathieën in een 'advanced acces' programma bij ongeveer 12.000 patiënten met gevorderde HIV-ziekte (mediaan 44 CD4-cellen/mm³) en langdurige voorafgaande behandeling met andere antiretrovirale nucleosiden, bedroeg 24% en 19% bij patiënten die respectievelijk 40 of 20 mg tweemaal daags toegediend kregen. De intensiteit van deze klacht was doorgaans mild en de symptomen verdwenen gewoonlijk na verlaging of onderbreking van de dosis. Het 24-weekspercentage afgebroken therapieën te wijten aan neuropathie in deze populatie bedroeg respectievelijk 13% en 10% voor de twee doses.

In een vergelijkend onderzoek bij patiënten met een minder gevorderde HIV-infectie (mediaan 250 CD4-cellen/mm³), na een mediane duur van de behandeling met Zerit[®] van 79 weken vergeleken met 53 weken behandeling met zidovudine, werden asymptomatische verhogingen van ASAT en ALAT (≤ 5 maal de bovengrens van de normaalwaarde) gezien tijdens de behandeling met Zerit[®]. De jaarlijkse percentages perifere neuropathie in deze vergelijkende studie bedroegen 12% voor Zerit[®] en 4% voor zidovudine.

Pancreatitis, incidenteel fataal, is gerapporteerd bij 2-3% van de patiënten die bij klinische studies geïncludeerd werden. Andere ongewenste effecten, die gemeld werden door > 5% van de patiënten die deelnamen aan de vergelijkende studie met zidovudine, en als potentiële bijwerkingen werden aangemerkt, waren: hoofdpijn, koude rillingen/koorts, malaise, diarree, obstipatie, dyspepsie, asthenie, anorexie, misselijkheid/braken, pneumonie, pijn, borstpijn, buikpijn, rugpijn, myalgie, arthralgie, slapeloosheid, depressie, angst, griep-syndroom, zweten, duizeligheid, dyspnoe, allergische reacties, rash, maculopapulaire rash, pruritus, goedaardige huidneoplasmen, perifere neurologische symptomen, neuropathie, lymfadenopathie en neoplasmen.

Abnormale resultaten van laboratoriumtesten waren zeldzaam in deze studie. Klinisch significante verhogingen van ALAT en ASAT werden vermeld bij respectievelijk 13% en 11% van de patiënten die Zerit[®] kregen, en respectievelijk bij 11% en 10% van de patiënten die zidovudine kregen. Alkalische fosfatase > 5 maal de bovengrens van de normaalwaarde en bilirubine > 2,5 maal de bovengrens van de normaalwaarde elk bij 1% van de patiënten die behandeld werden met Zerit[®] en bij respectievelijk 0% en 3% van de patiënten die zidovudine

kregen. Neutropenie (< 750 cellen/mm³) werd gerapporteerd bij 5% en 9%, trombocytopenie (< 50.000 plaatjes/mm³) bij 3% van de patiënten die Zerit[®] of zidovudine kregen, amylase ($>1,0$ maal de bovengrens van de normaalwaarde) bij respectievelijk 23% en 22% van de patiënten die Zerit[®] en zidovudine kregen.

4.9 Overdosering

Ervaringen met volwassenen die behandeld werden met doses die tot 24 maal hoger waren dan de aanbevolen dosering brachten geen acute toxiciteit aan het licht. Complicaties van chronische overdosering kan perifere neuropathie en hepatische dysfunctie omvatten. Het is niet bekend of stavudine dialyseerbaar is door peritoneaal- of hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antiviraal middel, ATC code J05AX04.

Stavudine, een analoog van thymidine, is een antiviraal middel met *in vitro* activiteit tegen HIV in menselijke cellen. Het wordt door cellulaire kinasen gefosforyleerd tot stavudinetrifosfaat dat het HIV reverse-transcriptase inhibeert door competitie met het natuurlijke substraat, thymidinetrifosfaat.

In vitro studies hebben aangetoond dat doxorubicine de intracellulaire activering van stavudine kan remmen. Deze activering kan mogelijk door zidovudine geremd worden maar niet door andere middelen die bij HIV-infectie gebruikt worden.

Stavudine remt de activering van zidovudine niet; het is niet bekend of stavudine invloed heeft op de fosforylering van andere antivirale en cytotoxische middelen die gebruikt worden bij HIV-infectie.

HIV-1 stammen met verminderde gevoeligheid voor stavudine zijn geïsoleerd na *in vitro* passage en in sommige isolaten van behandelde patiënten. Echter, er zijn weinig gegevens over de ontwikkeling van HIV-resistentie tegen stavudine *in vivo*, of de ontwikkeling van kruis-resistentie tegen andere nucleoside-analoga.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Volwassenen: De absolute biologische beschikbaarheid bedraagt $86 \pm 18\%$. Na meervoudige orale toediening van 0,5-0,67 mg/kg, bedroeg de C_{max} 810 ± 175 ng/mL. C_{max} en AUC namen proportioneel toe met de dosering over het bereik: i.v. 0,0625-0,75 mg/kg en oraal 0,033-4,0 mg/kg.

Een studie bij asymptomatische patiënten toonde aan dat de systemische blootstelling identiek is, met een lagere C_{max} en een hogere T_{max} ongeacht of stavudine in nuchtere toestand toegediend wordt dan wel na een gestandaardiseerde maaltijd met een hoog vetgehalte. De klinische significantie hiervan is onbekend.

Het schijnbaar verdelingsvolume in 'steady state' is 46 ± 15 l. Pas twee uur na orale toediening kan stavudine in cerebrospinaal vocht worden aangetoond. Vier uur na toediening was de verhouding in cerebrospinaal vocht/plasma $0,39 \pm 0,06$. Er treedt geen significante ophoping van stavudine op na herhaalde toediening elke 6, 8 of 12 uur.

De terminale eliminatiehalfwaardetijd is $1,3 \pm 0,2$ uur na een éénmalige toediening en $1,4 \pm 0,2$ uur na meervoudige doseringen en is onafhankelijk van de dosis. *In vitro* heeft stavudinetrifosfaat een intracellulaire halfwaardetijd van 3,5 uur in CEM T-cellen (een humane lymfoblastoïde cellijn) en perifere mononucleaire bloedcellen, hetgeen een tweemaal daagse dosering ondersteunt.

De totale klaring van stavudine bedraagt 600 ± 90 ml/min en de renale klaring bedraagt 240 ± 50 ml/min, wat wijst op actieve tubulaire secretie naast glomerulaire filtratie. Na i.v. toediening wordt $42 \pm 7\%$ van de dosis onveranderd in de urine uitgescheiden. Na enkelvoudige en meervoudige orale toediening bedragen de corresponderende waarden respectievelijk $34 \pm 5\%$ en $40 \pm 12\%$. De overige 60% van het geneesmiddel wordt vermoedelijk geëlimineerd via endogene wegen.

Het metabolisme van stavudine bij de mens is nog niet opgehelderd.

Studies met apen geven aan dat het grootste deel van de dosis die niet onveranderd in de urine wordt uitgescheiden (ongeveer 50%) wordt gehydrolyseerd tot thymine en suiker.

De farmacokinetiek van stavudine was onafhankelijk van de tijd, aangezien de ratio tussen AUC (ss) tijdens steady state en de AUC (o-) na de eerste dosis ongeveer 1 bedroeg.

Farmacokinetische parameters betreffende stavudine vertonen weinig intra- en inter-individuele variatie; na orale toediening gewoonlijk respectievelijk ongeveer 15% en 25%.

Nierinsufficiëntie: De klaring van stavudine vermindert naarmate de creatinineklaring vermindert; daarom wordt aanbevolen de dosis Zerit[®] aan te passen bij patiënten met verminderde nierfunctie (zie 4.2).

Leverinsufficiëntie: De farmacokinetiek van stavudine bij patiënten met een verstoorde leverfunctie was identiek aan die bij patiënten met normale leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Gegevens bij dieren tonen embryo-foetale toxiciteit aan bij zeer hoge expositie. Stavudine was genotoxisch in *in vitro* testen met humane lymfocyten met trifosforyleringsactiviteit (waarin geen "no-effect" niveau werd vastgesteld), of in muizen fibroblasten, en in een *in vivo* test voor chromosomale afwijkingen. Soortgelijke effecten zijn gezien voor andere nucleoside analoga. Carcinogeniteitsstudies zijn nog gaande.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose, magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose en natriumzetmeelglycolaat. Het omhulsel van de capsule bestaat uit gelatine, ijzeroxide kleurstof (E172), siliciumdioxide, natriumlaurylsulfaat en titaandioxide kleurstof (E171).

De capsules zijn bedrukt met eetbare inkt.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden tussen 15°C en 30°C.

6.4 Speciale voorzorgen bij opslag

Bewaar in een goed afgesloten fles bij 15°C tot 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polyethyleen fles met hoge dichtheid (HDPE), voorzien van een kinderveilige schroefdop (60 capsules per fles), of ACLAR/aluminium doordrukstrips met 14 capsules per strip en 4 strips per doos (56 capsules).

7. NAAM EN PERMANENT ADRES OF OFFICIËLE VESTIGINGSPLAATS VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, Engeland

8. RVG-NUMMER

9. DATUM VAN EERSTE GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DEZE SAMENVATTING

ZERIT®

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: ZERIT® 30 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Capsules bevatten elk 30 mg stavudine.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zerit® is bestemd voor de behandeling van patiënten met HIV-infectie bij wie een therapie met zidovudine niet of niet langer geschikt is.

Effectiviteit, gemeten aan klinische eindpunten, is aangetoond bij patiënten na langdurige voorafgaande zidovudine monotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar: de aanbevolen aanvangsdosis is:

Gewicht van de patiënt	Zerit® dosis
< 60 kg	30 mg tweemaal daags (iedere 12 uur)
≥ 60 kg	40 mg twee maal daags

Zerit® dient tenminste 1 uur vóór de maaltijd te worden ingenomen (zie 5.2). De behandeling dient ingesteld te worden door een arts die ervaring heeft met de behandeling van HIV-infectie.

Dosisaanpassingen:

Perifere neuropathie wordt gewoonlijk gekenmerkt door aanhoudende gevoelloosheid, tintelingen of pijn in de voeten en/of handen. Indien deze symptomen optreden dient de behandeling met Zerit® onderbroken te worden. Perifere neuropathie veroorzaakt door stavudine zou moeten overgaan indien de behandeling onmiddellijk stopgezet wordt, ofschoon bij bepaalde patiënten de symptomen tijdelijk kunnen verergeren na stopzetting van de behandeling. Indien de symptomen voldoende verdwijnen kan het hervatten van de behandeling met Zerit® overwogen worden met 50% van de eerdere dosis.

Klinisch significante verhogingen van levertransaminasen (ALAT/ASAT, > 5 maal de bovengrens van de normaalwaarde) dienen op dezelfde wijze behandeld te worden als perifere neuropathie.

Verminderde leverfunctie: een aanpassing van de aanvangsdosis is niet nodig.

Verminderde nierfunctie: de volgende doseringen worden aanbevolen:

Gewicht van de patiënt	Zerit [®] dosis	
	Creatinineklaring 26-50 ml/min	Creatinineklaring 10-25 ml/min
< 60 kg	15 mg tweemaal daags	15 mg elke 24 uur
≥ 60 kg	20 mg tweemaal daags	20 mg elke 24 uur

Er bestaan onvoldoende gegevens om een dosering aan te bevelen voor patiënten met een creatinineklaring van < 10 ml/min, of voor patiënten die dialyse ondergaan.

4.3 Contra-indicaties

Zerit[®] is gecontraïndiceerd bij patiënten met een overgevoeligheid voor stavudine of voor één van de hulpstoffen (zie 6.1).

4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Patiënten met een voorgeschiedenis van perifere neuropathie lopen een hoger risico een neuropathie te ontwikkelen. Indien Zerit[®] in dergelijke klinische omstandigheden toegediend moet worden is een nauwgezette monitoring van essentieel belang.

Patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis hadden een incidentie van 5% bij gebruik van Zerit[®], vergeleken met 2% bij patiënten zonder deze voorgeschiedenis. Patiënten met een hoog risico op pancreatitis of die producten gebruiken die zijn geassocieerd met pancreatitis dienen streng gecontroleerd te worden op symptomen van deze aandoening.

Klinisch significante verhogingen van ALAT/ASAT kunnen dosisaanpassing vereisen (zie 4.2).

Oudere personen: het gebruik van Zerit[®] bij personen ouder dan 65 jaar werd niet specifiek onderzocht.

Kinderen jonger dan 12 jaar: er is onvoldoende documentatie over het gebruik van Zerit[®] bij kinderen.

Lactose intolerantie: de capsules bevatten lactose (182 mg). Deze hoeveelheid is waarschijnlijk niet voldoende om specifieke symptomen van intolerantie te veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aangezien stavudine actief wordt uitgescheiden door de niertubuli, is interactie mogelijk met andere geneesmiddelen die actief worden uitgescheiden.

Er zijn geen klinische gegevens betreffende de interactie tussen stavudine en zidovudine (zie 5.1).

4.6 Gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding

Alleen bij dieren die aan hoge spiegels werden blootgesteld, werd embryo-foetale toxiciteit waargenomen. Klinische ervaring bij zwangere vrouwen ontbreekt. Totdat aanvullende gegevens beschikbaar komen dient Zerit[®] tijdens de zwangerschap alleen gegeven te worden na speciale overweging.

Een *ex vivo* studie die gebruik maakt van een model van een voldragen menselijke placenta toonde aan dat stavudine de foetale circulatie bereikt via eenvoudige diffusie. Een studie bij ratten toonde eveneens aan dat stavudine de placenta barrière doorbreekt, waarbij de concentratie in het foetaal weefsel ongeveer 50% bedroeg van de plasmaconcentratie bij de moeder.

De beschikbare gegevens over de excretie van stavudine in menselijke moedermelk zijn ontoereikend om het risico voor het kind te beoordelen. Studies bij zogende ratten toonden aan dat stavudine in de moedermelk uitgescheiden wordt. Daarom dient moeders aangeraden te worden de borstvoeding te stoppen vóór een behandeling met Zerit[®]. Sommige gezondheidsexperts doen de aanbeveling dat HIV-geïnfecteerde vrouwen hun kind in geen geval borstvoeding dienen te geven om overdracht van HIV te vermijden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

Er is geen aanwijzing dat Zerit[®] hierop invloed heeft.

4.8 Bijwerkingen

Veel van de ernstige bijwerkingen die in klinisch onderzoek met Zerit[®] gezien werden, stemmen overeen met het verloop van de HIV-infectie, of met de bijwerkingen van de gelijktijdige behandelingen. Bij patiënten die behandeld werden met stavudine zijn meer gevallen van *Pneumocystis carinii* longontsteking (PCP) gezien dan bij patiënten die behandeld werden met zidovudine. Een mogelijke interactie, hoewel onwaarschijnlijk, tussen PCP profylactische middelen en stavudine behandeling is nog niet onderzocht.

De belangrijkste klinische toxiciteit van Zerit[®] is dosis gerelateerde perifere neuropathie, die aanpassing van de dosering nodig maakt (zie 4.2). Het jaarlijkse percentage neuropathieën in een 'advanced acces' programma bij ongeveer 12.000 patiënten met gevorderde HIV-ziekte (mediaan 44 CD4-cellen/mm³) en langdurige voorafgaande behandeling met andere antiretrovirale nucleosiden, bedroeg 24% en 19% bij patiënten die respectievelijk 40 of 20 mg tweemaal daags toegediend kregen. De intensiteit van deze klacht was doorgaans mild en de symptomen verdwenen gewoonlijk na verlaging of onderbreking van de dosis. Het 24-weekspercentage afgebroken therapieën te wijten aan neuropathie in deze populatie bedroeg respectievelijk 13% en 10% voor de twee doses.

In een vergelijkend onderzoek bij patiënten met een minder gevorderde HIV-infectie (mediaan 250 CD4-cellen/mm³), na een mediane duur van de behandeling met Zerit[®] van 79 weken vergeleken met 53 weken behandeling met zidovudine, werden asymptomatische verhogingen van ASAT en ALAT (≤ 5 maal de bovengrens van de normaalwaarde) gezien tijdens de behandeling met Zerit[®]. De jaarlijkse percentages perifere neuropathie in deze vergelijkende studie bedroegen 12% voor Zerit[®] en 4% voor zidovudine.

Pancreatitis, incidenteel fataal, is gerapporteerd bij 2-3% van de patiënten die bij klinische studies geïncludeerd werden. Andere ongewenste effecten, die gemeld werden door > 5% van de patiënten die deelnamen aan de vergelijkende studie met zidovudine, en als potentiële bijwerkingen werden aangemerkt, waren: hoofdpijn, koude rillingen/koorts, malaise, diarree, obstipatie, dyspepsie, asthenie, anorexie, misselijkheid/braken, pneumonie, pijn, borstpijn, buikpijn, rugpijn, myalgie, arthralgie, slapeloosheid, depressie, angst, griep-syndroom, zweten, duizeligheid, dyspnoe, allergische reacties, rash, maculopapulaire rash, pruritus, goedaardige huidneoplasmen, perifere neurologische symptomen, neuropathie, lymfadenopathie en neoplasmen.

Abnormale resultaten van laboratoriumtesten waren zeldzaam in deze studie. Klinisch significante verhogingen van ALAT en ASAT werden vermeld bij respectievelijk 13% en 11% van de patiënten die Zerit[®] kregen, en respectievelijk bij 11% en 10% van de patiënten die zidovudine kregen. Alkalische fosfatase > 5 maal de bovengrens van de normaalwaarde en bilirubine > 2,5 maal de bovengrens van de normaalwaarde elk bij 1% van de patiënten die behandeld werden met Zerit[®] en bij respectievelijk 0% en 3% van de patiënten die zidovudine

kregen. Neutropenie (< 750 cellen/ mm^3) werd gerapporteerd bij 5% en 9%, trombocytopenie (< 50.000 plaatjes/ mm^3) bij 3% van de patiënten die Zerit[®] of zidovudine kregen, amylase ($>1,0$ maal de bovengrens van de normaalwaarde) bij respectievelijk 23% en 22% van de patiënten die Zerit[®] en zidovudine kregen.

4.9 Overdosering

Ervaringen met volwassenen die behandeld werden met doses die tot 24 maal hoger waren dan de aanbevolen dosering brachten geen acute toxiciteit aan het licht. Complicaties van chronische overdosering kan perifere neuropathie en hepatische dysfunctie omvatten. Het is niet bekend of stavudine dialyseerbaar is door peritoneaal- of hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antiviraal middel, ATC code J05AX04.

Stavudine, een analoog van thymidine, is een antiviraal middel met *in vitro* activiteit tegen HIV in menselijke cellen. Het wordt door cellulaire kinasen gefosforyleerd tot stavudinetrifosfaat dat het HIV reverse-transcriptase inhibeert door competitie met het natuurlijke substraat, thymidinetrifosfaat.

In vitro studies hebben aangetoond dat doxorubicine de intracellulaire activering van stavudine kan remmen. Deze activering kan mogelijk geremd worden maar niet door andere middelen die bij HIV-infectie gebruikt worden.

Stavudine remt de activering van zidovudine niet; het is niet bekend of stavudine invloed heeft op de fosforylering van andere antivirale en cytotoxische middelen die gebruikt worden bij HIV-infectie.

HIV-1 stammen met verminderde gevoeligheid voor stavudine zijn geïsoleerd na *in vitro* passage en in sommige isolaten van behandelde patiënten. Echter, er zijn weinig gegevens over de ontwikkeling van HIV-resistentie tegen stavudine *in vivo*, of de ontwikkeling van kruis-resistentie tegen andere nucleoside-analoga.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Volwassenen: De absolute biologische beschikbaarheid bedraagt $86 \pm 18\%$. Na meervoudige orale toediening van 0,5-0,67 mg/kg, bedroeg de C_{max} 810 ± 175 ng/mL. C_{max} en AUC namen proportioneel toe met de dosering over het bereik: i.v. 0,0625-0,75 mg/kg en oraal 0,033-4,0 mg/kg.

Een studie bij asymptomatische patiënten toonde aan dat de systemische blootstelling identiek is, met een lagere C_{max} en een hogere T_{max} ongeacht of stavudine in nuchtere toestand toegediend wordt dan wel na een gestandaardiseerde maaltijd met een hoog vetgehalte. De klinische significantie hiervan is onbekend.

Het schijnbaar verdelingsvolume in 'steady state' is 46 ± 15 l. Pas twee uur na orale toediening kan stavudine in cerebrospinaal vocht worden aangetoond. Vier uur na toediening was de verhouding in cerebrospinaal vocht/plasma $0,39 \pm 0,06$. Er treedt geen significante ophoping van stavudine op na herhaalde toediening elke 6, 8 of 12 uur.

De terminale eliminatiehalfwaardetijd is $1,3 \pm 0,2$ uur na een éénmalige toediening en $1,4 \pm 0,2$ uur na meervoudige doseringen en is onafhankelijk van de dosis. *In vitro* heeft stavudinetrifosfaat een intracellulaire halfwaardetijd van 3,5 uur in CEM T-cellen (een humane lymfoblastoïde cellijn) en perifere mononucleaire bloedcellen, hetgeen een tweemaal daagse dosering ondersteunt.

De totale klaring van stavudine bedraagt 600 ± 90 ml/min en de renale klaring bedraagt 240 ± 50 ml/min, wat wijst op actieve tubulaire secretie naast glomerulaire filtratie. Na i.v. toediening wordt $42 \pm 7\%$ van de dosis onveranderd in de urine uitgescheiden. Na enkelvoudige en meervoudige orale toediening bedragen de corresponderende waarden respectievelijk $34 \pm 5\%$ en $40 \pm 12\%$. De overige 60% van het geneesmiddel wordt vermoedelijk geëlimineerd via endogene wegen.

Het metabolisme van stavudine bij de mens is nog niet opgehelderd.

Studies met apen geven aan dat het grootste deel van de dosis die niet onveranderd in de urine wordt uitgescheiden (ongeveer 50%) wordt gehydrolyseerd tot thymine en suiker.

De farmacokinetiek van stavudine was onafhankelijk van de tijd, aangezien de ratio tussen AUC (ss) tijdens steady state en de AUC (o-) na de eerste dosis ongeveer 1 bedroeg.

Farmacokinetische parameters betreffende stavudine vertonen weinig intra- en inter-individuele variatie; na orale toediening gewoonlijk respectievelijk ongeveer 15% en 25%.

Nierinsufficiëntie: De klaring van stavudine vermindert naarmate de creatinineklaring vermindert; daarom wordt aanbevolen de dosis Zerit[®] aan te passen bij patiënten met verminderde nierfunctie (zie 4.2).

Leverinsufficiëntie: De farmacokinetiek van stavudine bij patiënten met een verstoorde leverfunctie was identiek aan die bij patiënten met normale leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Gegevens bij dieren tonen embryo-foetale toxiciteit aan bij zeer hoge expositie. Stavudine was genotoxisch in *in vitro* testen met humane lymfocyten met trifosforyleringsactiviteit (waarin geen "no-effect" niveau werd vastgesteld), of in muizen fibroblasten, en in een *in vivo* test voor chromosomale afwijkingen. Soortgelijke effecten zijn gezien voor andere nucleoside analoga. Carcinogeniteitsstudies zijn nog gaande.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose, magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose en natriumzetmeelglycolaat. Het omhulsel van de capsule bestaat uit gelatine, ijzeroxide kleurstof (E172), siliciumdioxide, natriumlaurylsulfaat en titaandioxide kleurstof (E171).

De capsules zijn bedrukt met eetbare inkt.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden tussen 15°C en 30°C.

6.4 Speciale voorzorgen bij opslag

Bewaar in een goed afgesloten fles bij 15°C tot 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polyethyleen fles met hoge dichtheid (HDPE), voorzien van een kinderveilige schroefdop (60 capsules per fles), of ACLAR/aluminium doordrukstrips met 14 capsules per strip en 4 strips per doos (56 capsules).

7. NAAM EN PERMANENT ADRES OF OFFICIËLE VESTIGINGSPLAATS VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, Engeland

8. RVG-NUMMER

9. DATUM VAN EERSTE GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DEZE SAMENVATTING

ZERIT[®]

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: ZERIT[®] 40 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Capsules bevatten elk 40 mg stavudine.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zerit[®] is bestemd voor de behandeling van patiënten met HIV-infectie bij wie een therapie met zidovudine niet of niet langer geschikt is.

Effectiviteit, gemeten aan klinische eindpunten, is aangetoond bij patiënten na langdurige voorafgaande zidovudine monotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar: de aanbevolen aanvangsdosis is:

Gewicht van de patiënt	Zerit [®] dosis
< 60 kg	30 mg tweemaal daags (iedere 12 uur)
≥ 60 kg	40 mg twee maal daags

Zerit[®] dient tenminste 1 uur vóór de maaltijd te worden ingenomen (zie 5.2). De behandeling dient ingesteld te worden door een arts die ervaring heeft met de behandeling van HIV-infectie.

Dosisaanpassingen:

Perifere neuropathie wordt gewoonlijk gekenmerkt door aanhoudende gevoelloosheid, tintelingen of pijn in de voeten en/of handen. Indien deze symptomen optreden dient de behandeling met Zerit[®] onderbroken te worden. Perifere neuropathie veroorzaakt door stavudine zou moeten overgaan indien de behandeling onmiddellijk stopgezet wordt, ofschoon bij bepaalde patiënten de symptomen tijdelijk kunnen verergeren na stopzetting van de behandeling. Indien de symptomen voldoende verdwijnen kan het hervatten van de behandeling met Zerit[®] overwogen worden met 50% van de eerdere dosis.

Klinisch significante verhogingen van levertransaminasen (ALAT/ASAT, > 5 maal de bovengrens van de normaalwaarde) dienen op dezelfde wijze behandeld te worden als perifere neuropathie.

Verminderde leverfunctie: een aanpassing van de aanvangsdosis is niet nodig.

Verminderde nierfunctie: de volgende doseringen worden aanbevolen:

Gewicht van de patiënt	Zerit [®] dosis	
	Creatinineklaring 26-50 ml/min	Creatinineklaring 10-25 ml/min
< 60 kg	15 mg tweemaal daags	15 mg elke 24 uur
≥ 60 kg	20 mg tweemaal daags	20 mg elke 24 uur

Er bestaan onvoldoende gegevens om een dosering aan te bevelen voor patiënten met een creatinineklaring van < 10 ml/min, of voor patiënten die dialyse ondergaan.

4.3 Contra-indicaties

Zerit[®] is gecontraïndiceerd bij patiënten met een overgevoeligheid voor stavudine of voor één van de hulpstoffen (zie 6.1).

4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Patiënten met een voorgeschiedenis van perifere neuropathie lopen een hoger risico een neuropathie te ontwikkelen. Indien Zerit[®] in dergelijke klinische omstandigheden toegediend moet worden is een nauwgezette monitoring van essentieel belang.

Patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis hadden een incidentie van 5% bij gebruik van Zerit[®], vergeleken met 2% bij patiënten zonder deze voorgeschiedenis. Patiënten met een hoog risico op pancreatitis of die producten gebruiken die zijn geassocieerd met pancreatitis dienen streng gecontroleerd te worden op symptomen van deze aandoening.

Klinisch significante verhogingen van ALAT/ASAT kunnen dosisaanpassing vereisen (zie 4.2).

Oudere personen: het gebruik van Zerit[®] bij personen ouder dan 65 jaar werd niet specifiek onderzocht.

Kinderen jonger dan 12 jaar: er is onvoldoende documentatie over het gebruik van Zerit[®] bij kinderen.

Lactose intolerantie: de capsules bevatten lactose (238 mg). Deze hoeveelheid is waarschijnlijk niet voldoende om specifieke symptomen van intolerantie te veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aangezien stavudine actief wordt uitgescheiden door de niertubuli, is interactie mogelijk met andere geneesmiddelen die actief worden uitgescheiden.

Er zijn geen klinische gegevens betreffende de interactie tussen stavudine en zidovudine (zie 5.1).

4.6 Gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding

Alleen bij dieren die aan hoge spiegels werden blootgesteld, werd embryo-foetale toxiciteit waargenomen. Klinische ervaring bij zwangere vrouwen ontbreekt. Totdat aanvullende gegevens beschikbaar komen dient Zerit[®] tijdens de zwangerschap alleen gegeven te worden na speciale overweging.

Een *ex vivo* studie die gebruik maakt van een model van een voldragen menselijke placenta toonde aan dat stavudine de foetale circulatie bereikt via eenvoudige diffusie. Een studie bij ratten toonde eveneens aan dat stavudine de placenta barrière doorbreekt, waarbij de concentratie in het foetaal weefsel ongeveer 50% bedroeg van de plasmaconcentratie bij de moeder.

De beschikbare gegevens over de excretie van stavudine in menselijke moedermelk zijn ontoereikend om het risico voor het kind te beoordelen. Studies bij zogende ratten toonden aan dat stavudine in de moedermelk uitgescheiden wordt. Daarom dient moeders aangeraden te worden de borstvoeding te stoppen vóór een behandeling met Zerit[®]. Sommige gezondheidsexperts doen de aanbeveling dat HIV-geïnfecteerde vrouwen hun kind in geen geval borstvoeding dienen te geven om overdracht van HIV te vermijden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

Er is geen aanwijzing dat Zerit[®] hierop invloed heeft.

4.8 Bijwerkingen

Veel van de ernstige bijwerkingen die in klinisch onderzoek met Zerit[®] gezien werden, stemmen overeen met het verloop van de HIV-infectie, of met de bijwerkingen van de gelijktijdige behandelingen. Bij patiënten die behandeld werden met stavudine zijn meer gevallen van *Pneumocystis carinii* longontsteking (PCP) gezien dan bij patiënten die behandeld werden met zidovudine. Een mogelijke interactie, hoewel onwaarschijnlijk, tussen PCP profylactische middelen en stavudine behandeling is nog niet onderzocht.

De belangrijkste klinische toxiciteit van Zerit[®] is dosis gerelateerde perifere neuropathie, die aanpassing van de dosering nodig maakt (zie 4.2). Het jaarlijkse percentage neuropathieën in een 'advanced acces' programma bij ongeveer 12.000 patiënten met gevorderde HIV-ziekte (mediaan 44 CD4-cellen/mm³) en langdurige voorafgaande behandeling met andere antiretrovirale nucleosiden, bedroeg 24% en 19% bij patiënten die respectievelijk 40 of 20 mg tweemaal daags toegediend kregen. De intensiteit van deze klacht was doorgaans mild en de symptomen verdwenen gewoonlijk na verlaging of onderbreking van de dosis. Het 24-weekspercentage afgebroken therapieën te wijten aan neuropathie in deze populatie bedroeg respectievelijk 13% en 10% voor de twee doses.

In een vergelijkend onderzoek bij patiënten met een minder gevorderde HIV-infectie (mediaan 250 CD4-cellen/mm³), na een mediane duur van de behandeling met Zerit[®] van 79 weken vergeleken met 53 weken behandeling met zidovudine, werden asymptomatische verhogingen van ASAT en ALAT (≤ 5 maal de bovengrens van de normaalwaarde) gezien tijdens de behandeling met Zerit[®]. De jaarlijkse percentages perifere neuropathie in deze vergelijkende studie bedroegen 12% voor Zerit[®] en 4% voor zidovudine.

Pancreatitis, incidenteel fataal, is gerapporteerd bij 2-3% van de patiënten die bij klinische studies geïnccludeerd werden. Andere ongewenste effecten, die gemeld werden door > 5% van de patiënten die deelnamen aan de vergelijkende studie met zidovudine, en als potentiële bijwerkingen werden aangemerkt, waren: hoofdpijn, koude rillingen/koorts, malaise, diarree, obstipatie, dyspepsie, asthenie, anorexie, misselijkheid/braken, pneumonie, pijn, borstpijn, buikpijn, rugpijn, myalgie, arthralgie, slaperigheid, depressie, angst, griep-syndroom, zweten, duizeligheid, dyspnoe, allergische reacties, rash, maculopapulaire rash, pruritus, goedaardige huidneoplasmen, perifere neurologische symptomen, neuropathie, lymfadenopathie en neoplasmen.

Abnormale resultaten van laboratoriumtesten waren zeldzaam in deze studie. Klinisch significante verhogingen van ALAT en ASAT werden vermeld bij respectievelijk 13% en 11% van de patiënten die Zerit[®] kregen, en respectievelijk bij 11% en 10% van de patiënten die zidovudine kregen. Alkalische fosfatase > 5 maal de bovengrens van de normaalwaarde en bilirubine > 2,5 maal de bovengrens van de normaalwaarde elk bij 1% van de patiënten die behandeld werden met Zerit[®] en bij respectievelijk 0% en 3% van de patiënten die zidovudine

kregen. Neutropenie (< 750 cellen/ mm^3) werd gerapporteerd bij 5% en 9%, trombocytopenie (< 50.000 plaatjes/ mm^3) bij 3% van de patiënten die Zerit[®] of zidovudine kregen, amylase ($>1,0$ maal de bovengrens van de normaalwaarde) bij respectievelijk 23% en 22% van de patiënten die Zerit[®] en zidovudine kregen.

4.9 Overdosering

Ervaringen met volwassenen die behandeld werden met doses die tot 24 maal hoger waren dan de aanbevolen dosering brachten geen acute toxiciteit aan het licht. Complicaties van chronische overdosering kan perifere neuropathie en hepatische dysfunctie omvatten. Het is niet bekend of stavudine dialyseerbaar is door peritoneaal- of hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antiviraal middel, ATC code J05AX04.

Stavudine, een analoog van thymidine, is een antiviraal middel met *in vitro* activiteit tegen HIV in menselijke cellen. Het wordt door cellulaire kinasen gefosforyleerd tot stavudinetrifosfaat dat het HIV reverse-transcriptase inhibeert door competitie met het natuurlijke substraat, thymidinetrifosfaat.

In vitro studies hebben aangetoond dat doxorubicine de intracellulaire activering van stavudine kan remmen. Deze activering kan mogelijk door zidovudine geremd worden maar niet door andere middelen die bij HIV-infectie gebruikt worden.

Stavudine remt de activering van zidovudine niet; het is niet bekend of stavudine invloed heeft op de fosforylering van andere antivirale en cytotoxische middelen die gebruikt worden bij HIV-infectie.

HIV-1 stammen met verminderde gevoeligheid voor stavudine zijn geïsoleerd na *in vitro* passage en in sommige isolaten van behandelde patiënten. Echter, er zijn weinig gegevens over de ontwikkeling van HIV-resistentie tegen stavudine *in vivo*, of de ontwikkeling van kruis-resistentie tegen andere nucleoside-analoga.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Volwassenen: De absolute biologische beschikbaarheid bedraagt $86 \pm 18\%$. Na meervoudige orale toediening van 0,5-0,67 mg/kg, bedroeg de C_{\max} 810 ± 175 ng/mL. C_{\max} en AUC namen proportioneel toe met de dosering over het bereik: i.v. 0,0625-0,75 mg/kg en oraal 0,033-4,0 mg/kg.

Een studie bij asymptomatische patiënten toonde aan dat de systemische blootstelling identiek is, met een lagere C_{\max} en een hogere T_{\max} ongeacht of stavudine in nuchtere toestand toegediend wordt dan wel na een gestandaardiseerde maaltijd met een hoog vetgehalte. De klinische significantie hiervan is onbekend.

Het schijnbaar verdelingsvolume in 'steady state' is 46 ± 15 l. Pas twee uur na orale toediening kan stavudine in cerebrospinaal vocht worden aangetoond. Vier uur na toediening was de verhouding in cerebrospinaal vocht/plasma $0,39 \pm 0,06$. Er treedt geen significante ophoping van stavudine op na herhaalde toediening elke 6, 8 of 12 uur.

De terminale eliminatiehalfwaardetijd is $1,3 \pm 0,2$ uur na een éénmalige toediening en $1,4 \pm 0,2$ uur na meervoudige doseringen en is onafhankelijk van de dosis. *In vitro* heeft stavudinetrifosfaat een intracellulaire halfwaardetijd van 3,5 uur in CEM T-cellen (een humane lymfoblastoïde cellijn) en perifere mononucleaire bloedcellen, hetgeen een tweemaal daagse dosering ondersteunt.

De totale klaring van stavudine bedraagt 600 ± 90 ml/min en de renale klaring bedraagt 240 ± 50 ml/min, wat wijst op actieve tubulaire secretie naast glomerulaire filtratie. Na i.v. toediening wordt $42 \pm 7\%$ van de dosis onveranderd in de urine uitgescheiden. Na enkelvoudige en meervoudige orale toediening bedragen de corresponderende waarden respectievelijk $34 \pm 5\%$ en $40 \pm 12\%$. De overige 60% van het geneesmiddel wordt vermoedelijk geëlimineerd via endogene wegen.

Het metabolisme van stavudine bij de mens is nog niet opgehelderd.

Studies met apen geven aan dat het grootste deel van de dosis die niet onveranderd in de urine wordt uitgescheiden (ongeveer 50%) wordt gehydrolyseerd tot thymine en suiker.

De farmacokinetiek van stavudine was onafhankelijk van de tijd, aangezien de ratio tussen AUC (ss) tijdens steady state en de AUC (o-) na de eerste dosis ongeveer 1 bedroeg.

Farmacokinetische parameters betreffende stavudine vertonen weinig intra- en inter-individuele variatie; na orale toediening gewoonlijk respectievelijk ongeveer 15% en 25%.

Nierinsufficiëntie: De klaring van stavudine vermindert naarmate de creatinineklaring vermindert; daarom wordt aanbevolen de dosis Zerit[®] aan te passen bij patiënten met verminderde nierfunctie (zie 4.2).

Leverinsufficiëntie: De farmacokinetiek van stavudine bij patiënten met een verstoorde leverfunctie was identiek aan die bij patiënten met normale leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Gegevens bij dieren tonen embryo-foetale toxiciteit aan bij zeer hoge expositie. Stavudine was genotoxisch in *in vitro* testen met humane lymfocyten met trifosforileringsactiviteit (waarin geen "no-effect" niveau werd vastgesteld), of in muizen fibroblasten, en in een *in vivo* test voor chromosomale afwijkingen. Soortgelijke effecten zijn gezien voor andere nucleoside analoga. Carcinogeniteitsstudies zijn nog gaande.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose, magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose en natriumzetmeelglycolaat. Het omhulsel van de capsule bestaat uit gelatine, ijzeroxide kleurstof (E172), siliciumdioxide, natriumlaurylsulfaat en titaandioxide kleurstof (E171).

De capsules zijn bedrukt met eetbare inkt.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden tussen 15°C en 30°C.

6.4 Speciale voorzorgen bij opslag

Bewaar in een goed afgesloten fles bij 15°C tot 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polyethyleen fles met hoge dichtheid (HDPE), voorzien van een kinderveilige schroefdop (60 capsules per fles), of ACLAR/aluminium doordrukstrips met 14 capsules per strip en 4 strips per doos (56 capsules).

7. NAAM EN PERMANENT ADRES OF OFFICIËLE VESTIGINGSPLAATS VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, Engeland

8. RVG-NUMMER

9. DATUM VAN EERSTE GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DEZE SAMENVATTING

ZERIT[®]

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: ZERIT[®] Poeder voor drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Poeder voor drank bevat 1 mg stavudine per ml bereide oplossing (200 ml per fles).

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor drank.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zerit[®] is bestemd voor de behandeling van patiënten met HIV-infectie bij wie een therapie met zidovudine niet of niet langer geschikt is.

Effectiviteit, gemeten aan klinische eindpunten, is aangetoond bij patiënten na langdurige voorafgaande zidovudine monotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar: de aanbevolen aanvangsdosis is:

Gewicht van de patiënt	Zerit [®] dosis
< 60 kg	30 mg tweemaal daags (iedere 12 uur)
≥60 kg	40 mg twee maal daags

Zerit[®] dient tenminste 1 uur vóór de maaltijd te worden ingenomen (zie 5.2). De behandeling dient ingesteld te worden door een arts die ervaring heeft met de behandeling van HIV-infectie.

Dosisaanpassingen:

Perifere neuropathie wordt gewoonlijk gekenmerkt door aanhoudende gevoelloosheid, tintelingen of pijn in de voeten en/of handen. Indien deze symptomen optreden dient de behandeling met Zerit[®] onderbroken te worden. Perifere neuropathie veroorzaakt door stavudine zou moeten overgaan indien de behandeling onmiddellijk stopgezet wordt, ofschoon bij bepaalde patiënten de symptomen tijdelijk kunnen verergeren na stopzetting van de behandeling. Indien de symptomen voldoende verdwijnen kan het hervatten van de behandeling met Zerit[®] overwogen worden met 50% van de eerdere dosis.

Klinisch significante verhogingen van levertransaminasen (ALAT/ASAT, > 5 maal de bovengrens van de normaalwaarde) dienen op dezelfde wijze behandeld te worden als perifere neuropathie.

Verminderde leverfunctie: een aanpassing van de aanvangsdosis is niet nodig.

Verminderde nierfunctie: de volgende doseringen worden aanbevolen:

Gewicht van de patiënt	Zerit [®] dosis	
	Creatinineklaring 26-50 ml/min	Creatinineklaring 10-25 ml/min
< 60 kg	15 mg tweemaal daags	15 mg elke 24 uur
≥60 kg	20 mg tweemaal daags	20 mg elke 24 uur

Er bestaan onvoldoende gegevens om een dosering aan te bevelen voor patiënten met een creatinineklaring van < 10 ml/min, of voor patiënten die dialyse ondergaan.

4.3 Contra-indicaties

Zerit[®] is gecontraïndiceerd bij patiënten met een overgevoeligheid voor stavudine of voor één van de hulpstoffen (zie 6.1).

4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Patiënten met een voorgeschiedenis van perifere neuropathie lopen een hoger risico een neuropathie te ontwikkelen. Indien Zerit[®] in dergelijke klinische omstandigheden toegediend moet worden is een nauwgezette monitoring van essentieel belang.

Patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis hadden een incidentie van 5% bij gebruik van Zerit[®], vergeleken met 2% bij patiënten zonder deze voorgeschiedenis. Patiënten met een hoog risico op pancreatitis of die producten gebruiken die zijn geassocieerd met pancreatitis dienen streng gecontroleerd te worden op symptomen van deze aandoening.

Klinisch significante verhogingen van ALAT/ASAT kunnen dosisaanpassing vereisen (zie 4.2).

Oudere personen: het gebruik van Zerit[®] bij personen ouder dan 65 jaar werd niet specifiek onderzocht.

Kinderen jonger dan 12 jaar: er is onvoldoende documentatie over het gebruik van Zerit[®] bij kinderen.

Diabetische patiënten: de drank bereid met poeder voor drank bevat 50 mg sacharose per ml.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aangezien stavudine actief wordt uitgescheiden door de niertubuli, is interactie mogelijk met andere geneesmiddelen die actief worden uitgescheiden.

Er zijn geen klinische gegevens betreffende de interactie tussen stavudine en zidovudine (zie 5.1).

4.6 Gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding

Alleen bij dieren die aan hoge spiegels werden blootgesteld, werd embryo-foetale toxiciteit waargenomen. Klinische ervaring bij zwangere vrouwen ontbreekt. Totdat aanvullende gegevens beschikbaar komen dient Zerit[®] tijdens de zwangerschap alleen gegeven te worden na speciale overweging.

Een *ex vivo* studie die gebruik maakt van een model van een voldragen menselijke placenta toonde aan dat stavudine de foetale circulatie bereikt via eenvoudige diffusie. Een studie bij ratten toonde eveneens aan dat stavudine de placenta barrière doorbreekt, waarbij de concentratie in het foetaal weefsel ongeveer 50% bedroeg van de plasmaconcentratie bij de moeder.

De beschikbare gegevens over de excretie van stavudine in menselijke moedermelk zijn ontoereikend om het risico voor het kind te beoordelen. Studies bij zogende ratten toonden aan dat stavudine in de moedermelk uitgescheiden wordt. Daarom dient moeders aangeraden te worden de borstvoeding te stoppen vóór een behandeling met Zerit[®].

Sommige gezondheidsexperts doen de aanbeveling dat HIV-geïnfecteerde vrouwen hun kind in geen geval borstvoeding dienen te geven om overdracht van HIV te vermijden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

Er is geen aanwijzing dat Zerit[®] hierop invloed heeft.

4.8 Bijwerkingen

Veel van de ernstige bijwerkingen die in klinisch onderzoek met Zerit[®] gezien werden, stemmen overeen met het verloop van de HIV-infectie, of met de bijwerkingen van de gelijktijdige behandelingen. Bij patiënten die behandeld werden met stavudine zijn meer gevallen van *Pneumocystis carinii* longontsteking (PCP) gezien dan bij patiënten die behandeld werden met zidovudine. Een mogelijke interactie, hoewel onwaarschijnlijk, tussen PCP profylactische middelen en stavudine behandeling is nog niet onderzocht.

De belangrijkste klinische toxiciteit van Zerit[®] is dosis gerelateerde perifere neuropathie, die aanpassing van de dosering nodig maakt (zie 4.2). Het jaarlijkse percentage neuropathieën in een 'advanced acces' programma bij ongeveer 12.000 patiënten met gevorderde HIV-ziekte (mediaan 44 CD4-cellen/mm³) en langdurige voorafgaande behandeling met andere antiretrovirale nucleosiden, bedroeg 24% en 19% bij patiënten die respectievelijk 40 of 20 mg tweemaal daags toegediend kregen. De intensiteit van deze klacht was doorgaans mild en de symptomen verdwenen gewoonlijk na verlaging of onderbreking van de dosis. Het 24-weekspercentage afgebroken therapieën te wijten aan neuropathie in deze populatie bedroeg respectievelijk 13% en 10% voor de twee doses.

In een vergelijkend onderzoek bij patiënten met een minder gevorderde HIV-infectie (mediaan 250 CD4-cellen/mm³), na een mediane duur van de behandeling met Zerit[®] van 79 weken vergeleken met 53 weken behandeling met zidovudine, werden asymptomatische verhogingen van ASAT en ALAT (5 maal de bovengrens van de normaalwaarde) gezien tijdens de behandeling met Zerit[®]. De jaarlijkse percentages perifere neuropathie in deze vergelijkende studie bedroegen 12% voor Zerit[®] en 4% voor zidovudine.

Pancreatitis, incidenteel fataal, is gerapporteerd bij 2-3% van de patiënten die bij klinische studies geïncludeerd werden. Andere ongewenste effecten, die gemeld werden door > 5% van de patiënten die deelnamen aan de vergelijkende studie met zidovudine, en als potentiële bijwerkingen werden aangemerkt, waren: hoofdpijn, koude rillingen/koorts, malaise, diarree, obstipatie, dyspepsie, asthenie, anorexie, misselijkheid/braken, pneumonie, pijn, borstpijn, buikpijn, rugpijn, myalgie, arthralgie, slapeloosheid, depressie, angst, griep-syndroom, zweten, duizeligheid, dyspnoe, allergische reacties, rash, maculopapulaire rash, pruritus, goedaardige huidneoplasmen, perifere neurologische symptomen, neuropathie, lymfadenopathie en neoplasmen.

Abnormale resultaten van laboratoriumtesten waren zeldzaam in deze studie. Klinisch significante verhogingen van ALAT en ASAT werden vermeld bij respectievelijk 13% en 11% van de patiënten die Zerit[®] kregen, en respectievelijk bij 11% en 10% van de patiënten die zidovudine kregen. Alkalische fosfatase > 5 maal de bovengrens van de normaalwaarde en bilirubine > 2,5 maal de bovengrens van de normaalwaarde elk bij 1% van de patiënten die behandeld werden met Zerit[®] en bij respectievelijk 0% en 3% van de patiënten die zidovudine

kregen. Neutropenie (< 750 cellen/ mm^3) werd gerapporteerd bij 5% en 9%, trombocytopenie (< 50.000 plaatjes/ mm^3) bij 3% van de patiënten die Zerit[®] of zidovudine kregen, amylase ($>1,0$ maal de bovengrens van de normaalwaarde) bij respectievelijk 23% en 22% van de patiënten die Zerit[®] en zidovudine kregen.

4.9 Overdosering

Ervaringen met volwassenen die behandeld werden met doses die tot 24 maal hoger waren dan de aanbevolen dosering brachten geen acute toxiciteit aan het licht. Complicaties van chronische overdosering kan perifere neuropathie en hepatische dysfunctie omvatten. Het is niet bekend of stavudine dialyseerbaar is door peritoneaal- of hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antiviraal middel, ATC code J05AX04.

Stavudine, een analoog van thymidine, is een antiviraal middel met *in vitro* activiteit tegen HIV in menselijke cellen. Het wordt door cellulaire kinasen gefosforyleerd tot stavudinetrifosfaat dat het HIV reverse-transcriptase inhibeert door competitie met het natuurlijke substraat, thymidinetrifosfaat.

In vitro studies hebben aangetoond dat doxorubicine de intracellulaire activering van stavudine kan remmen. Deze activering kan mogelijk door zidovudine geremd worden maar niet door andere middelen die bij HIV-infectie gebruikt worden.

Stavudine remt de activering van zidovudine niet; het is niet bekend of stavudine invloed heeft op de fosforylering van andere antivirale en cytotoxische middelen die gebruikt worden bij HIV-infectie.

HIV-1 stammen met verminderde gevoeligheid voor stavudine zijn geïsoleerd na *in vitro* passage en in sommige isolaten van behandelde patiënten. Echter, er zijn weinig gegevens over de ontwikkeling van HIV-resistentie tegen stavudine *in vivo*, of de ontwikkeling van kruis-resistentie tegen andere nucleoside-analoga.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Volwassenen: De absolute biologische beschikbaarheid bedraagt $86 \pm 18\%$. Na meervoudige orale toediening van 0,5-0,67 mg/kg, bedroeg de C_{max} 810 ± 175 ng/mL. C_{max} en AUC namen proportioneel toe met de dosering over het bereik: i.v. 0,0625-0,75 mg/kg en oraal 0,033-4,0 mg/kg.

Een studie bij asymptomatische patiënten toonde aan dat de systemische blootstelling identiek is, met een lagere C_{max} en een hogere T_{max} ongeacht of stavudine in nuchtere toestand toegediend wordt dan wel na een gestandaardiseerde maaltijd met een hoog vetgehalte. De klinische significantie hiervan is onbekend.

Het schijnbaar verdelingsvolume in 'steady state' is 46 ± 15 l. Pas twee uur na orale toediening kan stavudine in cerebrospinaal vocht worden aangetoond. Vier uur na toediening was de verhouding in cerebrospinaal vocht/plasma $0,39 \pm 0,06$. Er treedt geen significante ophoping van stavudine op na herhaalde toediening elke 6, 8 of 12 uur.

De terminale eliminatiehalfwaardetijd is $1,3 \pm 0,2$ uur na een éénmalige toediening en $1,4 \pm 0,2$ uur na meervoudige doseringen en is onafhankelijk van de dosis. *In vitro* heeft stavudinetrifosfaat een intracellulaire halfwaardetijd van 3,5 uur in CEM T-cellen (een humane lymfoblastoïde cellijn) en perifere mononucleaire bloedcellen, hetgeen een tweemaal daagse dosering ondersteunt.

De totale klaring van stavudine bedraagt 600 ± 90 ml/min en de renale klaring bedraagt 240 ± 50 ml/min, wat wijst op actieve tubulaire secretie naast glomerulaire filtratie. Na i.v. toediening wordt $42 \pm 7\%$ van de dosis onveranderd in de urine uitgescheiden. Na enkelvoudige en meervoudige orale toediening bedragen de corresponderende waarden respectievelijk $34 \pm 5\%$ en $40 \pm 12\%$. De overige 60% van het geneesmiddel wordt vermoedelijk geëlimineerd via endogene wegen.

Het metabolisme van stavudine bij de mens is nog niet opgehelderd.

Studies met apen geven aan dat het grootste deel van de dosis die niet onveranderd in de urine wordt uitgescheiden (ongeveer 50%) wordt gehydrolyseerd tot thymine en suiker.

De farmacokinetiek van stavudine was onafhankelijk van de tijd, aangezien de ratio tussen AUC (ss) tijdens steady state en de AUC (o-) na de eerste dosis ongeveer 1 bedroeg.

Farmacokinetische parameters betreffende stavudine vertonen weinig intra- en inter-individuele variatie; na orale toediening gewoonlijk respectievelijk ongeveer 15% en 25%.

Nierinsufficiëntie: De klaring van stavudine vermindert naarmate de creatinineklaring vermindert; daarom wordt aanbevolen de dosis Zerit[®] aan te passen bij patiënten met verminderde nierfunctie (zie 4.2).

Leverinsufficiëntie: De farmacokinetiek van stavudine bij patiënten met een verstoorde leverfunctie was identiek aan die bij patiënten met normale leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Gegevens bij dieren tonen embryo-foetale toxiciteit aan bij zeer hoge expositie. Stavudine was genotoxisch in *in vitro* testen met humane lymfocyten met trifosforyleringsactiviteit (waarin geen "no-effect" niveau werd vastgesteld), of in muizen fibroblasten, en in een *in vivo* test voor chromosomale afwijkingen. Soortgelijke effecten zijn gezien voor andere nucleoside analoga. Carcinogeniteitsstudies zijn nog gaande.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kersenaroma, methylparabeen, propylparabeen, siliciumdioxide, dimethylpolysiloxaan, natriumcarboxymethylcellulose, sorbinezuur, stearaatemulgatoren en sacharose.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden tussen 15°C en 30°C.

De aangemaakte drank kan tot 30 dagen in de koelkast bewaard worden (2 tot 8°C) (zie 6.4).

6.4 Speciale voorzorgen bij opslag

Dient beschermd te worden tegen bovenmatige vochtigheid en bewaard te worden in degelijk afgesloten flessen bij 15°C tot 30°C. De aangemaakte drank dient in een degelijk afgesloten fles in de koelkast (2°C tot 8°C) bewaard te worden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE fles voorzien van een kinderveilige schroefdop, vulmerkteken (200 ml drank na bereiding), en maatbekertje.

6.6 Gebruiksaanwijzing/verwerkingsinstructies

Voeg water toe tot 200 ml bruikbare oplossing ontstaat.
(concentratie van 1 mg stavudine/ml).

1. Voeg 202 ml water toe aan de oorspronkelijk fles. (Wanneer de patiënt de oplossing maakt moet de instructie worden gegeven tot het merkteken te vullen). Sluit de dop.
2. De fles goed schudden tot het poeder volledig opgelost is. De oplossing kan licht wazig blijven.
3. De oplossing in de oorspronkelijke fles afleveren met maatbekertje. De patiënt aanraden de fles goed te schudden vóór elke dosis af te meten.

7. NAAM EN PERMANENT ADRES OF OFFICIËLE VESTIGINGSPLAATS VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, Engeland

8. RVG-NUMMER

9. DATUM VAN EERSTE GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DEZE SAMENVATTING

BIJLAGE II
VERGUNNINGEN VOOR DE VERVAARDIGING EN VOORWAARDEN VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

1 – HOUDERS VAN DE VERGUNNINGEN VOOR DE VERVAARDIGING

Vervaardiging van het werkzame bestanddeel:

- Bristol-Myers Squibb Company, Watery Lane, Swords, County Dublin, Ierland.
- Squibb Manufacturing, Inc, P.O. Box 609, State Road No 3, Km 77.5, Humacao 00792, Puerto Rico

Het CFS heeft niet gevraagd om inspectie van deze fabrieken.

Fabrikant van het eindprodukt, Zerit[®] capsules:

Bristol-Myers Squibb, rue du Docteur Gilles, 28231 Epernon, Frankrijk.
(vergunning op 17 februari 1993 verleend door het Franse geneesmiddelenbureau)
Op 28 februari 1995 is door de Franse autoriteiten een GMP-certificaat afgegeven.

Vervaardiging van het eindprodukt, Zerit[®], poeder voor orale oplossing:

Bristol-Myers Squibb Company, 2400 W. Lloyd Expressway, Evansville, Indiana 47721, Verenigde Staten.

Naar aanleiding van de discussie op de bijeenkomst van het CFS in september diende deze fabriek geïnspecteerd te worden. Deze inspectie is van 7-10 november 1995 door de Zweedse inspectieautoriteiten in samenwerking met de Franse inspectieautoriteiten uitgevoerd, waarbij de vestiging in orde bevonden is.

Verantwoordelijk voor de vrijgifte van de charges in de EU:

Bristol-Myers Squibb, rue du Docteur Gilles, 28231 Epernon, Frankrijk.
(vergunning op 17 februari 1993 verleend door het Franse geneesmiddelenbureau)
Op 28 februari 1995 is door de Franse autoriteiten een GMP-certificaat afgegeven.

2 – VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE AFLEVERING EN HET GEBRUIK

Geneesmiddel op beperkt medisch recept dat niet mag worden herhaald.

3 – BIJZONDERE VERPLICHTINGEN VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

- 3.1 Na overleg met de firma (brieven van 16 januari 1996 en brief van 18 januari 1996) heeft deze zich ertoe verbonden volgens het vastgestelde tijdschema bij het EBGB de resultaten van de hieronder aangegeven aanvullende studies in te dienen.

De resultaten van de lopende twee-jaars carcinogeniteitsstudie met ratten en muizen worden uiterlijk 31 december 1996 door de firma verstrekt (CPMP/057/96).

De firma zal uiterlijk 31 maart 1996 een chromatografische methode verstrekken voor de identificatie van de belangrijkste componenten van de gesproeidroogde kersesmaakstof (FMC # 20194), (CPMP/058/96).

De firma heeft ermee ingestemd uiterlijk 31 maart 1996 de voorgenomen strategieën te verstrekken voor het evalueren van de incidentie van pneumonie door *Pneumocystis carinii* (PCP) bij patiënten die stavudinetherapie krijgen en van de mogelijke interacties met middelen voor PCP-profylaxe.

- 3.2** De firma heeft een beschrijving gegeven van de lopende klinische trials met stavudine in combinatietherapie en bij kinderen (CPMP/059/96, brief van 17 januari 1996). De firma zal het EBGB informeren over belangrijke nieuwe gegevens wanneer deze beschikbaar zijn.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A – ETIKETERING

Verpakkingstekst
Capsules 15 mg

ZERIT®

(stavudine)

Capsules 15 mg

Voor orale toediening

Elke capsule bevat 15 mg stavudine, lactose en kleurstoffen (E171 en 172)

Registratiehouder

EU nummer

Charge nummer

Houdbaar tot

Raadpleeg de bijsluiter vóór gebruik

Buiten bereik van kinderen houden

Geneesmiddel op recept

Verpakkingstekst
Capsules 20 mg

ZERIT®

(stavudine)

Capsules 20 mg

Voor orale toediening

Elke capsule bevat 20 mg stavudine, lactose en kleurstoffen (E171 en 172)

Registratiehouder

EU nummer

Charge nummer

Houdbaar tot

Raadpleeg de bijsluiter vóór gebruik

Buiten bereik van kinderen houden

Geneesmiddel op recept

Verpakkingstekst
Capsules 30 mg

ZERIT®

(stavudine)

Capsules 30 mg

Voor orale toediening

Elke capsule bevat 30 mg stavudine, lactose en kleurstoffen (E171 en 172)

Registratiehouder

EU nummer

Charge nummer

Houdbaar tot

Raadpleeg de bijsluiter vóór gebruik

Buiten bereik van kinderen houden

Geneesmiddel op recept

Verpakkingstekst
Capsules 40 mg

ZERIT®

(stavudine)

Capsules 40 mg

Voor orale toediening

Elke capsule bevat 40 mg stavudine, lactose en kleurstoffen (E171 en 172)

Registratiehouder

EU nummer

Charge nummer

Houdbaar tot

Raadpleeg de bijsluiter vóór gebruik

Buiten bereik van kinderen houden

Geneesmiddel op recept

Verpakkingstekst
Poeder voor drinkbare oplossing

ZERIT®

(stavudine)

Poeder voor drinkbare oplossing

Voor orale toediening

Indien bereid zoals aangegeven bevat elke ml 1 mg stavudine, 50 mg saccharose en preservatives (E218 en E216)

Registratiehouder

EU nummer

Charge nummer

Houdbaar tot

Raadpleeg de bijsluiter vóór gebruik

Datum van bereiding

Houdbaar gedurende 30 dagen na bereiding mits bewaard in de koelkast (2-8°C)

Goed schudden voor gebruik

Buiten bereik van kinderen houden

200 ml suspensie

Geneesmiddel op recept

B – BIJSLUITER

ZERIT[®] (stavudine)
15 mg capsules

Patiëntenbijsluiter

Als u meer wilt weten over dit produkt, of als u niet zeker bent van een bepaald onderwerp van deze bijsluiter, vraag het uw arts of apotheker.

SAMENSTELLING

Het actieve bestanddeel van deze capsules is stavudine. Elke capsule bevat 15 mg stavudine, 60 capsules per fles of 56 capsules per doos.

Andere bestanddelen zijn: lactose, magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose en natriumzetmeelglycolaat. Het omhulsel van de capsule bestaat uit gelatine, ijzeroxide kleurstof (E172), siliciumdioxide, natriumlaurylsulfaat en titaandioxide kleurstof (E171).

Om de capsules te beschermen tegen vocht, zit er in de fles een vochtabsorberend busje. De aanduiding op de capsules is gemaakt met eetbare inkt.

SOORT GENEESMIDDEL

Stavudine is een middel tegen virussen, bestemd voor de behandeling van het Humaan Immunodeficiëntie Virus (HIV).

VERGUNNINGHOUDER:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, Engeland

FABRIKANT:

Bristol-Myers Squibb, Rue du Dr. Gilles, F-28260 Epernon, Frankrijk.

WANNEER WORDT ZERIT[®] GEBRUIKT?

Zerit[®] wordt gebruikt voor de behandeling van HIV-infectie.

WANNEER MOET ZERIT[®] NIET WORDEN GEBRUIKT?

Neem dit medicijn niet in en neem contact op met uw arts voor verder advies, indien u allergisch bent voor stavudine of één van de andere bestanddelen (zie Samenstelling).

BELANGRIJKE INFORMATIE ALVORENS ZERIT[®] IN TE NEMEN

Er zijn bepaalde omstandigheden die voor u van toepassing zijn of geweest zijn, die speciale behandeling vóór inname of tijdens Zerit[®]-behandeling vereisen. Daarom moet u voordat u dit medicijn gebruikt uw arts vertellen of u een nierziekte heeft of dat u last heeft gehad van perifere neuropathie (aanhoudende tinteling, gevoelloosheid of pijn in voeten en/of handen), of indien u alveesklierontsteking heeft gehad.

ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING

Informeer uw arts of u zwanger bent of wenst te worden. Dit medicijn dient tijdens de zwangerschap alleen te worden gebruikt na overleg met uw arts. Informeer ook uw arts als u borstvoeding geeft. Gezondheidsexperts raden aan dat vrouwen met een HIV-infectie onder geen enkele omstandigheid borstvoeding aan hun babies geven om overdracht van HIV te vermijden.

WISSELWERKING MET ANDERE GENEESMIDDELEN

Neem geen andere geneesmiddelen wanneer u Zerit[®] gebruikt, tenzij u uw arts of apotheker hierover advies heeft gevraagd.

ZERIT[®] EN AUTORIJDEN OF GEBRUIK VAN MACHINES

Het gebruik van Zerit[®] op zich hoeft uw vermogen tot autorijden of het gebruiken van machines niet te beïnvloeden.

SPECIALE WAARSCHUWING

Geef dit medicijn nooit aan iemand anders, zelfs niet als deze persoon dezelfde ziekte of symptomen heeft als u. Zerit[®] kan uw toestand verbeteren, maar de infectie zal blijven bestaan tijdens de therapie. Daarom moet u doorgaan met het nemen van maatregelen om te voorkomen dat u anderen met het virus besmet.

Bovendien kunnen er tijdens uw behandeling andere infecties ontstaan die te wijten zijn aan uw verminderde afweer (opportunistische infecties). Deze hebben specifieke en soms preventieve behandeling nodig. Het is zeer belangrijk om uw arts regelmatig te bezoeken tijdens de behandeling met Zerit[®].

U dient contact op te nemen met uw arts als het volgende optreedt: aanhoudende gevoelloosheid, tintelingen of pijn in voeten en/of handen (dit zou het begin kunnen aangeven van perifere neuropathie, een ongewenst effect op de zenuwen), of pijn in de buik, misselijkheid of braken (hetgeen een alveesklierontsteking of leverproblemen kan aangeven).

Op dit moment is er onvoldoende informatie om het gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar te adviseren.

Deze capsules bevatten lactose, maar zelfs bij patiënten die lactose niet verdragen is deze hoeveelheid waarschijnlijk niet voldoende om specifieke symptomen van onverdraagzaamheid uit te lokken.

HOE NEEMT U ZERIT[®] IN

Uw arts heeft bepaald wat uw dagelijkse dosis moet zijn aan de hand van uw gewicht en uw individuele omstandigheden. Volg a.u.b. deze aanwijzingen nauwkeurig op en verander niet de dosis op uw eigen initiatief. De normale startdosis is 30 mg of 40 mg tweemaal daags (met ongeveer 12 uur tussen elke dosis). De capsules dienen met minstens 100 ml water te worden ingenomen, tenminste 1 uur vóór een maaltijd.

DUUR VAN DE BEHANDELING

Ga door met dit medicijn totdat de arts u anders mededeelt.

OVERSLAAN VAN EEN DOSIS

Als u per ongeluk een dosis overslaat neem dan gewoon een normale dosis als het tijd is voor de volgende dosis. Verdubbel niet de dosering om de gemiste dosis in te halen.

OVERDOSERING

Er is geen onmiddellijk gevaar als u teveel van de capsules inneemt, of als ze per ongeluk door iemand anders (bijvoorbeeld een kind) werden ingenomen. Neem voor advies contact op met uw arts (of het dichtstbijzijnde ziekenhuis).

BIJWERKINGEN

Alle geneesmiddelen kunnen ongewenste of neveneffecten veroorzaken. Bij de behandeling van een HIV-infectie is het niet altijd mogelijk om een onderscheid te maken tussen ongewenste effecten veroorzaakt door Zerit[®], door een ander geneesmiddel dat u gelijktijdig inneemt, of door complicaties van de HIV-infectie.

Behalve perifere neuropathie, ontsteking van de alveesklier en leverproblemen (zie Speciale Waarschuwing) zijn de volgende andere bijwerkingen gemeld: malaise, misselijkheid/braken, stoornis in de spijsvertering, diarree of verstopping, kortademigheid, luchtweginfectie, koude rillingen/koorts en transpiratie, duizeligheid, hoofdpijn, griepachtige symptomen en algemene zwakte, huiduitslag, allergische reacties, verlies van eetlust, pijn in buik, borst, spieren en gewrichten, pijn, slaapklachten, stemmingsstoornissen, afwijkingen in het bloed, de zenuwen en de lymfeklieren.

Indien u enig ander ongebruikelijk symptoom bemerkt, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

HOE MOET U ZERIT[®] BEWAREN

Bewaar dit produkt, zoals elk ander geneesmiddel, buiten het bereik van kinderen (b.v. in een afgesloten kast of medicijnkastje). De capsules dienen bij kamertemperatuur (15-30°C) bewaard te worden. Ze moeten niet al te warm of vochtig worden; plaats de fles dus niet in de nabijheid van een radiator, op de vensterbank of in de badkamer.

De uiterste gebruiksdatum staat op de fles, de doordrukstrip en op de omdoos vermeld. Gebruik de capsules niet na deze datum.

DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST IS HERZIEN:

OVERIGE INFORMATIE:

Wilt u voor informatie betreffende dit produkt contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van de vergunninghouder.

Nederland:	Vijzelmolenlaan 4, 3447 GX Woerden, Tel: 0348-574222
België:	Waterloo Office Park, Dreve Richelle 161, B1410 Waterloo, Tel.: 32.2.352.74.60
Engeland:	141-149 Staines Road, Hounslow, Middlesex TW3 3JA, Tel: 44.181.754.37.40
Ierland:	Watery Lane, Swords, Co. Dublin, Tel: 353.1840.62.44
Oostenrijk:	Columbusgasse 4, 1101 Wenen, Tel: 43.1.60.14.30
Denemarken:	Jaegersborvej 64-66, 2800 Lyngby, Tel: 45.45.93.05.06
Finland:	Valkjärventie 2, 02130 Espoo, Tel: 358.90.435.77.300
Frankrijk:	Les Collines de L'Arche, 92057 Paris la Défense-Cedex, Tel: 33.1.40.90.60.00
Duitsland:	Volkartstrasse 83, 80632 München, Tel: 49.89.12.14.20
Griekenland:	11th Km, Athens-Lamia National Road, 14451 Metamorphosis - Athens, Tel: 30.1.281.67.46
Italië:	Via Paolo di Dona 73, 00142 Rome, Tel: 39.6.503.96.330
Luxemburg:	Zie België
Portugal:	Edificio América, Escritoria 29, 1600 Lisbon, Tel: 351.1.79.39.641
Spanje:	Plaza Pablo Ruiz Picasso S/N, Plantas 39-40, 28020 Madrid, Tel: 34.1.582.11.63
Zweden:	Gustavslundsvagen 145, 161 15 Bromma, Tel: 46.8.704.71.00

ZERIT[®] (stavudine)

20 mg capsules

Patiëntenbijsluiter

Als u meer wilt weten over dit produkt, of als u niet zeker bent van een bepaald onderwerp van deze bijsluiter, vraag het uw arts of apotheker.

SAMENSTELLING

Het actieve bestanddeel van deze capsules is stavudine. Elke capsule bevat 20 mg stavudine, 60 capsules per fles of 56 capsules per doos.

Andere bestanddelen zijn: lactose, magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose en natriumzetmeelglycolaat. Het omhulsel van de capsule bestaat uit gelatine, ijzeroxide kleurstof (E172), siliciumdioxide, natriumlaurylsulfaat en titaandioxide kleurstof (E171).

Om de capsules te beschermen tegen vocht, zit er in de fles een vochtabsorberend busje. De aanduiding op de capsules is gemaakt met eetbare inkt.

SOORT GENEESMIDDEL

Stavudine is een middel tegen virussen, bestemd voor de behandeling van het Humaan Immunodeficiëntie Virus (HIV).

VERGUNNINGHOUDER:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, Engeland

FABRIKANT:

Bristol-Myers Squibb, Rue du Dr. Gilles, F-28260 Epernon, Frankrijk.

WANNEER WORDT ZERIT[®] GEBRUIKT?

Zerit[®] wordt gebruikt voor de behandeling van HIV-infectie.

WANNEER MOET ZERIT[®] NIET WORDEN GEBRUIKT?

Neem dit medicijn niet in en neem contact op met uw arts voor verder advies, indien u allergisch bent voor stavudine of één van de andere bestanddelen (zie Samenstelling).

BELANGRIJKE INFORMATIE ALVORENS ZERIT[®] IN TE NEMEN

Er zijn bepaalde omstandigheden die voor u van toepassing zijn of geweest zijn, die speciale behandeling vóór inname of tijdens Zerit[®]-behandeling vereisen. Daarom moet u voordat u dit medicijn gebruikt uw arts vertellen of u een nierziekte heeft of dat u last heeft gehad van perifere neuropathie (aanhoudende tinteling, gevoelloosheid of pijn in voeten en/of handen), of indien u alveesklierontsteking heeft gehad.

ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING

Informeer uw arts of u zwanger bent of wenst te worden. Dit medicijn dient tijdens de zwangerschap alleen te worden gebruikt na overleg met uw arts. Informeer ook uw arts als u borstvoeding geeft. Gezondheidsexperts raden aan dat vrouwen met een HIV-infectie onder geen enkele omstandigheid borstvoeding aan hun babies geven om overdracht van HIV te vermijden.

WISSELWERKING MET ANDERE GENEESMIDDELEN

Neem geen andere geneesmiddelen wanneer u Zerit[®] gebruikt, tenzij u uw arts of apotheker hierover advies heeft gevraagd.

ZERIT[®] EN AUTORIJDEN OF GEBRUIK VAN MACHINES

Het gebruik van Zerit[®] op zich hoeft uw vermogen tot autorijden of het gebruiken van machines niet te beïnvloeden.

SPECIALE WAARSCHUWING

Geef dit medicijn nooit aan iemand anders, zelfs niet als deze persoon dezelfde ziekte of symptomen heeft als u. Zerit[®] kan uw toestand verbeteren, maar de infectie zal blijven bestaan tijdens de therapie. Daarom moet u doorgaan met het nemen van maatregelen om te voorkomen dat u anderen met het virus besmet.

Bovendien kunnen er tijdens uw behandeling andere infecties ontstaan die te wijten zijn aan uw verminderde afweer (opportunistische infecties). Deze hebben specifieke en soms preventieve behandeling nodig. Het is zeer belangrijk om uw arts regelmatig te bezoeken tijdens de behandeling met Zerit[®].

U dient contact op te nemen met uw arts als het volgende optreedt: aanhoudende gevoelloosheid, tintelingen of pijn in voeten en/of handen (dit zou het begin kunnen aangeven van perifere neuropathie, een ongewenst effect op de zenuwen), of pijn in de buik, misselijkheid of braken (hetgeen een alveesklierontsteking of leverproblemen kan aangeven).

Op dit moment is er onvoldoende informatie om het gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar te adviseren.

Deze capsules bevatten lactose, maar zelfs bij patiënten die lactose niet verdragen is deze hoeveelheid waarschijnlijk niet voldoende om specifieke symptomen van onverdraagzaamheid uit te lokken.

HOE NEEMT U ZERIT[®] IN

Uw arts heeft bepaald wat uw dagelijkse dosis moet zijn aan de hand van uw gewicht en uw individuele omstandigheden. Volg a.u.b. deze aanwijzingen nauwkeurig op en verander niet de dosis op uw eigen initiatief. De normale startdosis is 30 mg of 40 mg tweemaal daags (met ongeveer 12 uur tussen elke dosis). De capsules dienen met minstens 100 ml water te worden ingenomen, tenminste 1 uur vóór een maaltijd.

DUUR VAN DE BEHANDELING

Ga door met dit medicijn totdat de arts u anders mededeelt.

OVERSLAAN VAN EEN DOSIS

Als u per ongeluk een dosis overslaat neem dan gewoon een normale dosis als het tijd is voor de volgende dosis. Verdubbel niet de dosering om de gemiste dosis in te halen.

OVERDOSERING

Er is geen onmiddellijk gevaar als u teveel van de capsules inneemt, of als ze per ongeluk door iemand anders (bijvoorbeeld een kind) werden ingenomen. Neem voor advies contact op met uw arts (of het dichtstbijzijnde ziekenhuis).

BIJWERKINGEN

Alle geneesmiddelen kunnen ongewenste of neveneffecten veroorzaken. Bij de behandeling van een HIV-infectie is het niet altijd mogelijk om een onderscheid te maken tussen ongewenste effecten veroorzaakt door Zerit[®], door een ander geneesmiddel dat u gelijktijdig inneemt, of door complicaties van de HIV-infectie.

Behalve perifere neuropathie, ontsteking van de alveesklier en leverproblemen (zie Speciale Waarschuwing) zijn de volgende andere bijwerkingen gemeld: malaise, misselijkheid/braken, stoornis in de spijsvertering, diarree of verstopping, kortademigheid, luchtweginfectie, koude rillingen/koorts en transpiratie, duizeligheid, hoofdpijn, griepachtige symptomen en algemene zwakte, huiduitslag, allergische reacties, verlies van eetlust, pijn in buik, borst, spieren en gewrichten, pijn, slaapklachten, stemmingsstoornissen, afwijkingen in het bloed, de zenuwen en de lymfeklieren.

Indien u enig ander ongebruikelijk symptoom bemerkt, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

HOE MOET U ZERIT[®] BEWAREN

Bewaar dit produkt, zoals elk ander geneesmiddel, buiten het bereik van kinderen (b.v. in een afgesloten kast of medicijnkastje). De capsules dienen bij kamertemperatuur (15-30°C) bewaard te worden. Ze moeten niet al te warm of vochtig worden; plaats de fles dus niet in de nabijheid van een radiator, op de vensterbank of in de badkamer.

De uiterste gebruiksdatum staat op de fles, de doordrukstrip en op de omdoos vermeld. Gebruik de capsules niet na deze datum.

DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST IS HERZIEN:

OVERIGE INFORMATIE:

Wilt u voor informatie betreffende dit produkt contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van de vergunninghouder.

Nederland:	Vijzelmolenlaan 4, 3447 GX Woerden, Tel: 0348-574222
België:	Waterloo Office Park, Dreve Richelle 161, B1410 Waterloo, Tel.: 32.2.352.74.60
Engeland:	141-149 Staines Road, Hounslow, Middlesex TW3 3JA, Tel: 44.181.754.37.40
Ierland:	Watery Lane, Swords, Co. Dublin, Tel: 353.1840.62.44
Oostenrijk:	Columbusgasse 4, 1101 Wenen, Tel: 43.1.60.14.30
Denemarken:	Jaegersborvej 64-66, 2800 Lyngby, Tel: 45.45.93.05.06
Finland:	Valkjärventie 2, 02130 Espoo, Tel: 358.90.435.77.300
Frankrijk:	Les Collines de L'Arche, 92057 Paris la Défense-Cedex, Tel: 33.1.40.90.60.00
Duitsland:	Volkartstrasse 83, 80632 München, Tel: 49.89.12.14.20
Griekenland:	11th Km, Athens-Lamia National Road, 14451 Metamorphosis - Athens Tel: 30.1.281.67.46
Italië:	Via Paolo di Dona 73, 00142 Rome, Tel: 39.6.503.96.330
Luxemburg:	Zie België
Portugal:	Edificio América, Escritoria 29, 1600 Lisbon, Tel: 351.1.79.39.641
Spanje:	Plaza Pablo Ruiz Picasso S/N, Plantas 39-40, 28020 Madrid, Tel: 34.1.582.11.63
Zweden:	Gustavslundsvagen 145, 161 15 Bromma, Tel: 46.8.704.71.00

ZERIT[®] (stavudine)

30 mg capsules

Patiëntenbijsluiter

Als u meer wilt weten over dit produkt, of als u niet zeker bent van een bepaald onderwerp van deze bijsluiter, vraag het uw arts of apotheker.

SAMENSTELLING

Het actieve bestanddeel van deze capsules is stavudine. Elke capsule bevat 30 mg stavudine, 60 capsules per fles of 56 capsules per doos.

Andere bestanddelen zijn: lactose, magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose en natriumzetmeelglycolaat. Het omhulsel van de capsule bestaat uit gelatine, ijzeroxide kleurstof (E172), siliciumdioxide, natriumlaurylsulfaat en titaandioxide kleurstof (E171).

Om de capsules te beschermen tegen vocht, zit er in de fles een vochtabsorberend busje. De aanduiding op de capsules is gemaakt met eetbare inkt.

SOORT GENEESMIDDEL

Stavudine is een middel tegen virussen, bestemd voor de behandeling van het Humaan Immunodeficiëntie Virus (HIV).

VERGUNNINGHOUDER:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, Engeland

FABRIKANT:

Bristol-Myers Squibb, Rue du Dr. Gilles, F-28260 Epernon, Frankrijk.

WANNEER WORDT ZERIT[®] GEBRUIKT?

Zerit[®] wordt gebruikt voor de behandeling van HIV-infectie.

WANNEER MOET ZERIT[®] NIET WORDEN GEBRUIKT?

Neem dit medicijn niet in en neem contact op met uw arts voor verder advies, indien u allergisch bent voor stavudine of één van de andere bestanddelen (zie Samenstelling).

BELANGRIJKE INFORMATIE ALVORENS ZERIT[®] IN TE NEMEN

Er zijn bepaalde omstandigheden die voor u van toepassing zijn of geweest zijn, die speciale behandeling vóór inname of tijdens Zerit[®]-behandeling vereisen. Daarom moet u voordat u dit medicijn gebruikt uw arts vertellen of u een nierziekte heeft of dat u last heeft gehad van perifere neuropathie (aanhoudende tinteling, gevoelloosheid of pijn in voeten en/of handen), of indien u alveesklierontsteking heeft gehad.

ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING

Informeer uw arts of u zwanger bent of wenst te worden. Dit medicijn dient tijdens de zwangerschap alleen te worden gebruikt na overleg met uw arts. Informeer ook uw arts als u borstvoeding geeft. Gezondheidsexperts raden aan dat vrouwen met een HIV-infectie onder geen enkele omstandigheid borstvoeding aan hun babies geven om overdracht van HIV te vermijden.

WISSELWERKING MET ANDERE GENEESMIDDELEN

Neem geen andere geneesmiddelen wanneer u Zerit[®] gebruikt, tenzij u uw arts of apotheker hierover advies heeft gevraagd.

ZERIT[®] EN AUTORIJDEN OF GEBRUIK VAN MACHINES

Het gebruik van Zerit[®] op zich hoeft uw vermogen tot autorijden of het gebruiken van machines niet te beïnvloeden.

SPECIALE WAARSCHUWING

Geef dit medicijn nooit aan iemand anders, zelfs niet als deze persoon dezelfde ziekte of symptomen heeft als u. Zerit[®] kan uw toestand verbeteren, maar de infectie zal blijven bestaan tijdens de therapie. Daarom moet u doorgaan met het nemen van maatregelen om te voorkomen dat u anderen met het virus besmet.

Bovendien kunnen er tijdens uw behandeling andere infecties ontstaan die te wijten zijn aan uw verminderde afweer (opportunistische infecties). Deze hebben specifieke en soms preventieve behandeling nodig. Het is zeer belangrijk om uw arts regelmatig te bezoeken tijdens de behandeling met Zerit[®].

U dient contact op te nemen met uw arts als het volgende optreedt: aanhoudende gevoelloosheid, tintelingen of pijn in voeten en/of handen (dit zou het begin kunnen aangeven van perifere neuropathie, een ongewenst effect op de zenuwen), of pijn in de buik, misselijkheid of braken (hetgeen een alveesklierontsteking of leverproblemen kan aangeven).

Op dit moment is er onvoldoende informatie om het gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar te adviseren.

Deze capsules bevatten lactose, maar zelfs bij patiënten die lactose niet verdragen is deze hoeveelheid waarschijnlijk niet voldoende om specifieke symptomen van onverdraagzaamheid uit te lokken.

HOE NEEMT U ZERIT[®] IN

Uw arts heeft bepaald wat uw dagelijkse dosis moet zijn aan de hand van uw gewicht en uw individuele omstandigheden. Volg a.u.b. deze aanwijzingen nauwkeurig op en verander niet de dosis op uw eigen initiatief. De normale startdosis is 30 mg of 40 mg tweemaal daags (met ongeveer 12 uur tussen elke dosis). De capsules dienen met minstens 100 ml water te worden ingenomen, tenminste 1 uur vóór een maaltijd.

DUUR VAN DE BEHANDELING

Ga door met dit medicijn totdat de arts u anders mededeelt.

OVERSLAAN VAN EEN DOSIS

Als u per ongeluk een dosis overslaat neem dan gewoon een normale dosis als het tijd is voor de volgende dosis. Verdubbel niet de dosering om de gemiste dosis in te halen.

OVERDOSERING

Er is geen onmiddellijk gevaar als u teveel van de capsules inneemt, of als ze per ongeluk door iemand anders (bijvoorbeeld een kind) werden ingenomen. Neem voor advies contact op met uw arts (of het dichtstbijzijnde ziekenhuis).

BIJWERKINGEN

Alle geneesmiddelen kunnen ongewenste of neveneffecten veroorzaken. Bij de behandeling van een HIV-infectie is het niet altijd mogelijk om een onderscheid te maken tussen ongewenste effecten veroorzaakt door Zerit[®], door een ander geneesmiddel dat u gelijktijdig inneemt, of door complicaties van de HIV-infectie.

Behalve perifere neuropathie, ontsteking van de alveesklier en leverproblemen (zie Speciale Waarschuwing) zijn de volgende andere bijwerkingen gemeld: malaise, misselijkheid/braken, stoornis in de spijsvertering, diarree of verstopping, kortademigheid, luchtweginfectie, koude rillingen/koorts en transpiratie, duizeligheid, hoofdpijn, griepachtige symptomen en algemene zwakte, huiduitslag, allergische reacties, verlies van eetlust, pijn in buik, borst, spieren en gewrichten, pijn, slaapklachten, stemmingsstoornissen, afwijkingen in het bloed, de zenuwen en de lymfeklieren.

Indien u enig ander ongebruikelijk symptoom bemerkt, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

HOE MOET U ZERIT[®] BEWAREN

Bewaar dit produkt, zoals elk ander geneesmiddel, buiten het bereik van kinderen (b.v. in een afgesloten kast of medicijnkastje). De capsules dienen bij kamertemperatuur (15-30°C) bewaard te worden. Ze moeten niet al te warm of vochtig worden; plaats de fles dus niet in de nabijheid van een radiator, op de vensterbank of in de badkamer.

De uiterste gebruiksdatum staat op de fles, de doordrukstrip en op de omdoos vermeld. Gebruik de capsules niet na deze datum.

DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST IS HERZIEN:

OVERIGE INFORMATIE:

Wilt u voor informatie betreffende dit produkt contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van de vergunninghouder.

Nederland:	Vijzelmolenlaan 4, 3447 GX Woerden, Tel: 0348-574222
België:	Waterloo Office Park, Dreve Richelle 161, B1410 Waterloo, Tel.: 32.2.352.74.60
Engeland:	141-149 Staines Road, Hounslow, Middlesex TW3 3JA, Tel: 44.181.754.37.40
Ierland:	Watery Lane, Swords, Co. Dublin, Tel: 353.1840.62.44
Oostenrijk:	Columbusgasse 4, 1101 Wenen, Tel: 43.1.60.14.30
Denemarken:	Jaegersborvej 64-66, 2800 Lyngby, Tel: 45.45.93.05.06
Finland:	Valkjärventie 2, 02130 Espoo, Tel: 358.90.435.77.300
Frankrijk:	Les Collines de L'Arche, 92057 Paris la Défense-Cedex, Tel: 33.1.40.90.60.00
Duitsland:	Volkartstrasse 83, 80632 München, Tel: 49.89.12.14.20
Griekenland:	11th Km, Athens-Lamia National Road, 14451 Metamorphosis - Athens Tel: 30.1.281.67.46
Italië:	Via Paolo di Dona 73, 00142 Rome, Tel: 39.6.503.96.330
Luxemburg:	Zie België
Portugal:	Edificio América, Escritoria 29, 1600 Lisbon, Tel: 351.1.79.39.641
Spanje:	Plaza Pablo Ruiz Picasso S/N, Plantas 39-40, 28020 Madrid, Tel: 34.1.582.11.63
Zweden:	Gustavslundsvagen 145, 161 15 Bromma, Tel: 46.8.704.71.00

ZERIT[®] (stavudine)

40 mg capsules

Patiëntenbijsluiter

Als u meer wilt weten over dit produkt, of als u niet zeker bent van een bepaald onderwerp van deze bijsluiter, vraag het uw arts of apotheker.

SAMENSTELLING

Het actieve bestanddeel van deze capsules is stavudine. Elke capsule bevat 40 mg stavudine, 60 capsules per fles of 56 capsules per doos.

Andere bestanddelen zijn: lactose, magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose en natriumamylglycolaat. Het omhulsel van de capsule bestaat uit gelatine, ijzeroxide kleurstof (E172), siliciumdioxide, natriumlaurylsulfaat en titaandioxide kleurstof (E171).

Om de capsules te beschermen tegen vocht, zit er in de fles een vochtabsorberend busje. De aanduiding op de capsules is gemaakt met eetbare inkt.

SOORT GENEESMIDDEL

Stavudine is een middel tegen virussen, bestemd voor de behandeling van het Humaan Immunodeficiëntie Virus (HIV).

VERGUNNINGHOUDER:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, Engeland

FABRIKANT:

Bristol-Myers Squibb, Rue du Dr. Gilles, F-28260 Epernon, Frankrijk.

WANNEER WORDT ZERIT[®] GEBRUIKT?

Zerit[®] wordt gebruikt voor de behandeling van HIV-infectie.

WANNEER MOET ZERIT[®] NIET WORDEN GEBRUIKT?

Neem dit medicijn niet in en neem contact op met uw arts voor verder advies, indien u allergisch bent voor stavudine of één van de andere bestanddelen (zie Samenstelling).

BELANGRIJKE INFORMATIE ALVORENS ZERIT[®] IN TE NEMEN

Er zijn bepaalde omstandigheden die voor u van toepassing zijn of geweest zijn, die speciale behandeling vóór inname of tijdens Zerit[®]-behandeling vereisen. Daarom moet u voordat u dit medicijn gebruikt uw arts vertellen of u een nierziekte heeft of dat u last heeft gehad van perifere neuropathie (aanhoudende tinteling, gevoelloosheid of pijn in voeten en/of handen), of indien u alveesklierontsteking heeft gehad.

ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING

Informeert uw arts of u zwanger bent of wenst te worden. Dit medicijn dient tijdens de zwangerschap alleen te worden gebruikt na overleg met uw arts. Informeert ook uw arts als u borstvoeding geeft. Gezondheidsexperts raden aan dat vrouwen met een HIV-infectie onder geen enkele omstandigheid borstvoeding aan hun babies geven om overdracht van HIV te vermijden.

WISSELWERKING MET ANDERE GENEESMIDDELEN

Neem geen andere geneesmiddelen wanneer u Zerit[®] gebruikt, tenzij u uw arts of apotheker hierover advies heeft gevraagd.

ZERIT[®] EN AUTORIJDEN OF GEBRUIK VAN MACHINES

Het gebruik van Zerit[®] op zich hoeft uw vermogen tot autorijden of het gebruiken van machines niet te beïnvloeden.

SPECIALE WAARSCHUWING

Geef dit medicijn nooit aan iemand anders, zelfs niet als deze persoon dezelfde ziekte of symptomen heeft als u. Zerit[®] kan uw toestand verbeteren, maar de infectie zal blijven bestaan tijdens de therapie. Daarom moet u doorgaan met het nemen van maatregelen om te voorkomen dat u anderen met het virus besmet.

Bovendien kunnen er tijdens uw behandeling andere infecties ontstaan die te wijten zijn aan uw verminderde afweer (opportunistische infecties). Deze hebben specifieke en soms preventieve behandeling nodig. Het is zeer belangrijk om uw arts regelmatig te bezoeken tijdens de behandeling met Zerit[®].

U dient contact op te nemen met uw arts als het volgende optreedt: aanhoudende gevoelloosheid, tintelingen of pijn in voeten en/of handen (dit zou het begin kunnen aangeven van perifere neuropathie, een ongewenst effect op de zenuwen), of pijn in de buik, misselijkheid of braken (hetgeen een alvleesklierontsteking of leverproblemen kan aangeven).

Op dit moment is er onvoldoende informatie om het gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar te adviseren.

Deze capsules bevatten lactose, maar zelfs bij patiënten die lactose niet verdragen is deze hoeveelheid waarschijnlijk niet voldoende om specifieke symptomen van onverdraagzaamheid uit te lokken.

HOE NEEMT U ZERIT[®] IN

Uw arts heeft bepaald wat uw dagelijkse dosis moet zijn aan de hand van uw gewicht en uw individuele omstandigheden. Volg a.u.b. deze aanwijzingen nauwkeurig op en verander niet de dosis op uw eigen initiatief. De normale startdosis is 30 mg of 40 mg tweemaal daags (met ongeveer 12 uur tussen elke dosis). De capsules dienen met minstens 100 ml water te worden ingenomen, tenminste 1 uur vóór een maaltijd.

DUUR VAN DE BEHANDELING

Ga door met dit medicijn totdat de arts u anders mededeelt.

OVERSLAAN VAN EEN DOSIS

Als u per ongeluk een dosis overslaat neem dan gewoon een normale dosis als het tijd is voor de volgende dosis. Verdubbel niet de dosering om de gemiste dosis in te halen.

OVERDOSERING

Er is geen onmiddellijk gevaar als u teveel van de capsules inneemt, of als ze per ongeluk door iemand anders (bijvoorbeeld een kind) werden ingenomen. Neem voor advies contact op met uw arts (of het dichtstbijzijnde ziekenhuis).

BIJWERKINGEN

Alle geneesmiddelen kunnen ongewenste of neveneffecten veroorzaken. Bij de behandeling van een HIV-infectie is het niet altijd mogelijk om een onderscheid te maken tussen ongewenste effecten veroorzaakt door Zerit[®], door een ander geneesmiddel dat u gelijktijdig inneemt, of door complicaties van de HIV-infectie.

Behalve perifere neuropathie, ontsteking van de alvleesklier en leverproblemen zijn de volgende andere bijwerkingen gemeld: malaise, misselijkheid/braken, stoornis in de spijsvertering, diarree of verstopping, kortademigheid, luchtweginfectie, koude rillingen/koorts en transpiratie, duizeligheid, hoofdpijn, griepachtige symptomen en algemene zwakte, huiduitslag, allergische reacties, verlies van eetlust, pijn in buik, borst, spieren en gewrichten, pijn, slaapklachten, stemmingsstoornissen, afwijkingen in het bloed, de zenuwen, de lymfeklieren en de lever.

Indien u enig ander ongebruikelijk symptoom bemerkt, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

HOE MOET U ZERIT® BEWAREN

Bewaar dit produkt, zoals elk ander geneesmiddel, buiten het bereik van kinderen (b.v. in een afgesloten kast of medicijnkastje). De capsules dienen bij kamertemperatuur (15-30°C) bewaard te worden. Ze moeten niet al te warm of vochtig worden; plaats de fles dus niet in de nabijheid van een radiator, op de vensterbank of in de badkamer.

De uiterste gebruiksdatum staat op de fles, de doordrukstrip en op de omdoos vermeld. Gebruik de capsules niet na deze datum.

DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST IS HERZIEN:

OVERIGE INFORMATIE:

Wilt u voor informatie betreffende dit produkt contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van de vergunninghouder.

Nederland:	Vijzelmolenlaan 4, 3447 GX Woerden, Tel: 0348-574222
België:	Waterloo Office Park, Dreve Richelle 161, B1410 Waterloo, Tel.: 32.2.352.74.60
Engeland:	141-149 Staines Road, Hounslow, Middlesex TW3 3JA, Tel: 44.181.754.37.40
Ierland:	Watery Lane, Swords, Co. Dublin, Tel: 353.1840.62.44
Oostenrijk:	Columbusgasse 4, 1101 Wenen, Tel: 43.1.60.14.30
Denemarken:	Jaegersborvej 64-66, 2800 Lyngby, Tel: 45.45.93.05.06
Finland:	Valkjärventie 2, 02130 Espoo, Tel: 358.90.435.77.300
Frankrijk:	Les Collines de L'Arche, 92057 Paris la Défense-Cedex, Tel: 33.1.40.90.60.00
Duitsland:	Volkartstrasse 83, 80632 München, Tel: 49.89.12.14.20
Griekenland:	11th Km, Athens-Lamia National Road, 14451 Metamorphosis - Athens, Tel: 30.1.281.67.46
Italië:	Via Paolo di Dona 73, 00142 Rome, Tel: 39.6.503.96.330
Luxemburg:	Zie België
Portugal:	Edificio América, Escritoria 29, 1600 Lisbon, Tel: 351.1.79.39.641
Spanje:	Plaza Pablo Ruiz Picasso S/N, Plantas 39-40, 28020 Madrid, Tel: 34.1.582.11.63
Zweden:	Gustavslundsvagen 145, 161 15 Bromma, Tel: 46.8.704.71.00

ZERIT[®] (stavudine)

Poeder voor drank

Patiëntenbijsluiter

Als u meer wilt weten over dit produkt, of als u niet zeker bent van een bepaald onderwerp van deze bijsluiter, vraag het uw arts of apotheker.

SAMENSTELLING

Het actieve bestanddeel is stavudine. Na oplossen in water bevat elke fles 200 mg stavudine als een 1 mg/ml oplossing.

Andere bestanddelen zijn: kersenaroma, methylparabeen (E218), propylparabeen (E216), siliciumdioxide, dimethylpolysiloxaan, natriumcarboxymethylcellulose, sorbinezuur, stearaatemulgatoren en sacharose.

SOORT GENEESMIDDEL

Stavudine is een middel tegen virussen, bestemd voor de behandeling van het Humaan Immunodeficiëntie Virus (HIV).

VERGUNNINGHOUDER:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, Engeland

FABRIKANT:

Bristol-Myers Squibb, Rue du Docteur Gilles, 28231 Epernon, France.

WANNEER WORDT ZERIT[®] GEBRUIKT?

Zerit[®] wordt gebruikt voor de behandeling van HIV-infectie.

WANNEER MOET ZERIT[®] NIET WORDEN GEBRUIKT?

Neem dit medicijn niet in en neem contact op met uw arts voor verder advies, indien u allergisch bent voor stavudine of één van de andere bestanddelen (zie Samenstelling).

BELANGRIJKE INFORMATIE ALVORENS ZERIT[®] IN TE NEMEN

Er zijn bepaalde omstandigheden die voor u van toepassing zijn of geweest zijn, die speciale behandeling vóór inname of tijdens Zerit[®]-behandeling vereisen. Daarom moet u voordat u dit medicijn gebruikt uw arts vertellen of u een nierziekte heeft of dat u last heeft gehad van perifere neuropathie (aanhoudende tinteling, gevoelloosheid of pijn in voeten en/of handen), of indien u alvleesklierontsteking heeft gehad.

ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING

Informeer uw arts of u zwanger bent of wenst te worden. Dit medicijn dient tijdens de zwangerschap alleen te worden gebruikt na overleg met uw arts. Informeer ook uw arts als u borstvoeding geeft. Gezondheidsexperts raden aan dat vrouwen met een HIV-infectie onder geen enkele omstandigheid borstvoeding aan hun babies geven om overdracht van HIV te vermijden.

WISSELWERKING MET ANDERE GENEESMIDDELEN

Neem geen andere geneesmiddelen wanneer u Zerit[®] gebruikt, tenzij u uw arts of apotheker hierover advies heeft gevraagd.

ZERIT[®] EN AUTORIJDEN OF GEBRUIK VAN MACHINES

Het gebruik van Zerit[®] op zich hoeft uw vermogen tot autorijden of het gebruiken van machines niet te beïnvloeden.

SPECIALE WAARSCHUWING

Geef dit medicijn nooit aan iemand anders, zelfs niet als deze persoon dezelfde ziekte of symptomen heeft als u. Zerit[®] kan uw toestand verbeteren, maar de infectie zal blijven bestaan tijdens de therapie. Daarom moet u doorgaan met het nemen van maatregelen om te voorkomen dat u anderen met het virus besmet.

Bovendien kunnen er tijdens uw behandeling infecties ontstaan die te wijten zijn aan uw verminderde afweer (opportunistische infecties). Deze hebben specifieke, en soms preventieve behandeling nodig. Het is zeer belangrijk om uw arts regelmatig te bezoeken tijdens de behandeling met Zerit[®].

U dient contact op te nemen met uw arts als het volgende optreedt: aanhoudende gevoelloosheid, tintelingen of pijn in voeten en/of handen (dit zou het begin kunnen aangeven van perifere neuropathie, een ongewenst effect op de zenuwen), of pijn in de buik, misselijkheid of braken (hetgeen een alveesklierontsteking of leverproblemen kan aangeven).

Op dit moment is er onvoldoende informatie om het gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar te adviseren.

Diabetische patiënten: na oplossen met water bevat de drank 50 mg sacharose per ml.

HOE NEEMT U ZERIT[®] IN

Uw arts heeft bepaald wat uw dagelijkse dosis moet zijn aan de hand van uw individuele omstandigheden. Volg a.u.b. deze aanwijzingen nauwkeurig op en verander niet de dosis op uw eigen initiatief. De normale startdosis is 30 mg of 40 mg tweemaal daags (met ongeveer 12 uur tussen elke dosis), tenminste 1 uur vóór een maaltijd.

Bereid de gebruiksklare drank door het poeder te mengen met 202 ml water of door langzaam water toe te voegen tot aan het merkteken op de fles. Schroef daarna de dop stevig op de fles en schud goed totdat het poeder volledig is opgelost en neem de drank in met de meegeleverde maatbeker. Maak u geen zorgen als de drank na het mengen met water licht wazig blijft; dit is normaal. Indien nodig kunt u uw apotheker vragen om hiermee te helpen.

DUUR VAN DE BEHANDELING

Ga door met dit medicijn totdat de arts u anders mededeelt.

OVERSLAAN VAN EEN DOSIS

Als u per ongeluk een dosis overslaat neem dan gewoon een normale dosis als het tijd is voor de volgende dosis. Verdubbel niet de dosering om de gemiste dosis in te halen.

OVERDOSERING

Er is geen onmiddellijk gevaar als u teveel van de drank inneemt, of als het per ongeluk door iemand anders (bijvoorbeeld een kind) werd ingenomen. Neem voor advies contact op met uw arts (of het dichtstbijzijnde ziekenhuis).

BIJWERKINGEN

Alle geneesmiddelen kunnen ongewenste of neveneffecten veroorzaken. Bij de behandeling van een HIV-infectie is het niet altijd mogelijk om een onderscheid te maken tussen ongewenste effecten veroorzaakt door Zerit[®], door een ander geneesmiddel dat u gelijktijdig inneemt, of door complicaties van de HIV-infectie.

Behalve perifere neuropathie, ontsteking van de alveesklier en leverproblemen (zie Speciale Waarschuwing) zijn de volgende andere bijwerkingen gemeld: malaise, misselijkheid/braken, stoornis in de spijsvertering, diarree of verstopping, kortademigheid, luchtweginfectie, koude rillingen/koorts en transpiratie, duizeligheid, hoofdpijn, griepachtige symptomen en algemene zwakte, huiduitslag, allergische reacties, verlies van eetlust, pijn in buik, borst, spieren en

gewrichten, pijn, slaapklachten, stemmingsstoornissen, afwijkingen in het bloed, de zenuwen en de lymfeklieren.

Indien u enig ander ongebruikelijk symptoom bemerkt, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

HOE MOET U ZERIT® BEWAREN

Bewaar dit produkt, zoals elk ander geneesmiddel, buiten het bereik van kinderen (b.v. in een afgesloten kast of medicijnkastje). Het droge poeder dient in de oorspronkelijke fles bij kamertemperatuur (15-30°C) bewaard te worden, op een niet al te warme of vochtige plaats; plaats de fles dus niet in de nabijheid van een radiator, op de vensterbank of in de badkamer. Na bereiding van de gebruiksklare drank, moet deze in de koelkast worden bewaard (niet in het vriesvak), maar niet langer dan 30 dagen.

De uiterste gebruiksdatum staat op de fles en op de omdoos vermeld. Gebruik het poeder niet na deze datum.

DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST IS HERZIEN

OVERIGE INFORMATIE:

Wilt u voor informatie betreffende dit produkt contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van de vergunninghouder.

Nederland:	Vijzelmolenlaan 4, 3447 GX Woerden, Tel: 0348.574222
België:	Waterloo Office Park, Dreve Richelle 161, B1410 Waterloo, Tel. 32.2.352.74.60
Engeland:	141-149 Staines Road, Hounslow, Middlesex TW3 3JA, Tel: 44.181.754.37.40
Ierland:	Watery Lane, Swords, Co. Dublin, Tel: 353.1840.62.44
Oostenrijk:	Columbusgasse 4, 1101 Wenen, Tel: 43.1.60.14.30
Denemarken:	Jaegersborvej 64-66, 2800 Lyngby, Tel: 45.45.93.05.06
Finland:	Valkjärventie 2, 02130 Espoo, Tel: 358.90.435.77.300
Frankrijk:	Les Collines de L'Arche, 92057 Paris La Défense-Cedex, Tel: 33.1.40.90.60.00
Duitsland:	Volkartstrasse 83, 80632 München, Tel: 49.89.12.14.20
Griekenland:	11th Km, Athens-Lamia National Road, 14451 Metamorphosis - Athen Tel: 30.1.281.67.46
Italië:	Via Paolo di Dona 73, 00142 Rome, Tel: 39.6.503.96.330
Luxemburg:	Zie België
Portugal:	Edificio América, Escritoria 29, 1600 Lisbon, Tel: 351.1.79.39.641
Spanje:	Plaza Pablo Ruiz Picasso S/N, Plantas 39-40, 28020 Madrid, Tel: 34.1.582.11.63
Zweden:	Gustavslundsvagen 145, 161 15 Bromma, Tel: 46.8.704.71.00