

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zerit 15 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 15 mg stawudyny.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde.

Kapsułka twarda, barwy czerwonej i żółtej, nieprzezroczysta, z nadrukiem "BMS" i numerem kodowym BMS "1964" po jednej stronie i liczbą "15" po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zerit jest wskazany w skojarzonym leczeniu przeciwretrowirusowym pacjentów zakażonych HIV.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w terapii zakażeń HIV (patrz także punkt 4.4).

W celu uzyskania optymalnego wchłaniania, produkt Zerit należy przyjmować na czczo (t.j. co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem), jeżeli taki sposób podawania nie może być zastosowany, lek może być podawany razem z lekkim posiłkiem. Zawartość kapsułek produktu Zerit można także, po ostrożnym otwarciu, mieszać i podawać razem z pożywieniem.

Dorośli: zalecane dawkowanie doustne:

Masa ciała	Dawka produktu Zerit
<60 kg	30 mg dwa razy na dobę (co 12 godzin)
≥60 kg	40 mg dwa razy na dobę

Dzieci i młodzież

Młodzież, dzieci i niemowlęta powyżej 3 miesiąca życia: zalecane dawkowanie doustne:

Masa ciała	Dawka produktu Zerit
<30 kg	1 mg/kg dwa razy na dobę (co 12 godzin)
≥30 kg	dawkowanie jak u dorosłych

U niemowląt w wieku poniżej 3 miesięcy należy stosować produkt Zerit w postaci proszku. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla postaci leku w proszku.

Dostosowanie dawkowania

Neuropatia obwodowa: jeśli wystąpią objawy neuropatii obwodowej (charakteryzującej się zwykle drętwieniem, mrowieniem lub bólem stóp i (lub) dłoni) (patrz punkt 4.4), w uzasadnionych przypadkach należy rozważyć zmianę leczenia na schemat alternatywny. W rzadkich przypadkach, kiedy zmiana nie jest wskazana, należy rozważyć zmniejszenie dawki stawudyny dokładnie monitorując objawy neuropatii obwodowej i utrzymując zadowalającą supresję wirusologiczną.

W każdym przypadku należy uwzględnić zarówno możliwe korzyści wynikające ze zmniejszenia dawki, jak i związane z tym ryzyko (zmniejszenie wewnątrzkomórkowych stężeń leku).

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku: Zerit nie był badany w grupie pacjentów powyżej 65 roku życia.

Zaburzenie czynności wątroby: nie ma konieczności dostosowania początkowego dawkowania.

Zaburzenie czynności nerek: zaleca się następujące dawkowanie:

Masa ciała	Dawkowanie produktu Zerit (w zależności od klirensu kreatyniny)	
	26-50 ml/min	≤ 25 ml/min (w tym pacjenci wymagający dializowania*)
< 60 kg	15 mg dwa razy na dobę	15 mg co 24 godziny
≥ 60 kg	20 mg dwa razy na dobę	20 mg co 24 godziny

* Pacjenci hemodializowani powinni przyjmować produkt Zerit po zakończeniu hemodializy i o tej samej porze w dniach bez dializ.

Klirens stawudyny może być zmieniony u dzieci z zaburzeniem czynności nerek, ponieważ wydalanie nerkowe jest także główną drogą eliminacji stawudyny u dzieci. Dane w tej grupie pacjentów są niewystarczające, aby zalecać określone dostosowanie dawki produktu Zerit, jednak należy wziąć pod uwagę zmniejszenie dawki i (lub) zwiększenie odstępu pomiędzy dawkami, proporcjonalnie do redukcji dokonywanej u dorosłych.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na stawudynę lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie stawudyną związane jest z licznymi działaniami niepożądanymi, takimi jak: kwasica mleczanowa, lipoatrofia i polineuropatia, których prawdopodobną przyczyną jest toksyczność mitochondrialna. Uwzględniając takie zagrożenia należy ocenić u każdego pacjenta stosunek korzyści-ryzyko i dokładnie rozważyć zastosowanie alternatywnych leków przeciwretrowirusowych (patrz: *kwasica mleczanowa, lipodystrofia i zaburzenia metaboliczne oraz neuropatia obwodowa* poniżej oraz punkt 4.8).

Kwasica mleczanowa: w trakcie stosowania leków z grupy nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTIs) obserwowano występowanie kwasicy mleczanowej, zazwyczaj związanej z powiększeniem i stłuszczeniem wątroby. Wczesne objawy (objawowa hiperlaktatemia) to łagodne objawy ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty i ból brzucha), niespecyficzne osłabienie, utrata apetytu, zmniejszenie masy ciała, objawy ze strony układu oddechowego (szybkie i (lub) głębokie oddychanie) lub objawy neurologiczne (w tym osłabienie funkcji motorycznych). Kwasica mleczanowa przebiega z wysoką śmiertelnością i może być związana z zapaleniem trzustki, niewydolnością wątroby, niewydolnością nerek lub porażeniem ruchowym. Kwasica mleczanowa zwykle występowała po kilku lub kilkunastu miesiącach leczenia. Leczenie produktami z grupy NRTIs powinno być przerwane w przypadku stwierdzenia objawowej hiperlaktatemii i kwasicy metabolicznej/mleczanowej, postępującego powiększenia wątroby lub szybko zwiększających się aktywności aminotransferaz. Należy zachować ostrożność w trakcie stosowania leków z grupy NRTIs u wszystkich pacjentów (zwłaszcza u otyłych kobiet) ze stwierdzonym powiększeniem wątroby, zapaleniem wątroby lub innymi znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia choroby wątroby oraz stłuszczenia wątroby (w tym niektóre leki i alkohol). Pacjenci ze współistniejącym zapaleniem wątroby typu C i leczeni alfa-interferonem i rybawiryną, mogą stanowić szczególną grupę ryzyka. Pacjenci z grupy zwiększonego ryzyka powinni być pod ścisłą obserwacją lekarską (patrz także punkt 4.6).

Choroby wątroby: opisywano przypadki zapalenia wątroby lub niewydolności wątroby, mające niekiedy śmiertelny przebieg. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności stawudyny u pacjentów z wcześniej istniejącymi istotnymi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C, u których stosowane jest skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe, znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkich i potencjalnie śmiertelnych działań niepożądanych związanych z oddziaływaniem na wątrobę. W przypadku równoczesnego stosowania leczenia przeciwwirusowego w zapaleniu wątroby typu B lub C, należy zapoznać się także z właściwą dla tych produktów leczniczych informacją o leku.

U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym z czynnym przewlekłym zapaleniem wątroby, stwierdza się częstsze występowanie zaburzeń czynności wątroby w czasie skojarzonego leczenia przeciwtretowirusowego i zgodnie ze standardami postępowania powinni oni być uważnie obserwowani. W przypadku nasilenia choroby wątroby, u takich pacjentów należy rozważyć przerwanie lub całkowite zaprzestanie stosowanego leczenia.

W przypadku szybkiego zwiększania się aktywności aminotransferaz (AlAT/AspT >5 razy górna granica normy), należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Zerit i jakichkolwiek innych leków o możliwym działaniu hepatotoksycznym.

Lipodystrofia i zaburzenia metaboliczne: u pacjentów zakażonych wirusem HIV skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe jest związane z redystrybucją tkanki tłuszczowej w organizmie (lipodystrofia). Mechanizm tego zjawiska nie jest w pełni poznany. Postawiono hipotezę o związku między trzewną lipomatozą i inhibitorami proteazy oraz lipoatrofią a lekami z grupy NRTI. Większe ryzyko lipodystrofii wiąże się z czynnikami osobniczymi, takimi jak starszy wiek, oraz z czynnikami związanymi z lekiem, takimi jak dłuższy okres leczenia przeciwtretowirusowego i towarzyszące mu zaburzenia metaboliczne.

W randomizowanym kontrolowanym badaniu klinicznym u wcześniej nieleczonych pacjentów kliniczna postać lipoatrofii występowała u większej liczby pacjentów leczonych stawudyną niż leczonych innymi analogami nukleozydowymi (tenofowir lub abakawir). Skany uzyskane metodą podwójnej absorpcjometrii energii promieniowania rentgenowskiego (ang. Dual energy x-ray absorptiometry - DEXA) wykazały ogólną utratę tkanki tłuszczowej kończyn u pacjentów leczonych stawudyną w porównaniu do zwiększenia ilości tkanki tłuszczowej kończyn lub braku zmiany jej ilości u pacjentów leczonych innymi analogami nukleozydowymi (abakawir, tenofowir lub zydowudyna). Przypadki i ciężkość lipoatrofii kumulują się w czasie stosowania schematów zawierających stawudynę. W badaniach klinicznych zmiana stawudyny na inne analogi nukleozydowe (tenofowir lub abakawir) powodowała zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej kończyn z umiarkowanym złagodzeniem klinicznych objawów lipoatrofii lub bez jej zmiany. U każdego pacjenta

należy ocenić stosunek korzyść-ryzyko, biorąc pod uwagę zagrożenia związane ze stosowaniem produktu ZERIT, w tym lipoatrofię lub lipodystrofię, i dokładnie rozważyć zastosowanie alternatywnych leków przeciwtretrowirusowych. Pacjentów stosujących produkt ZERIT należy rutynowo badać i pytać o objawy lipoatrofii. Jeśli stwierdza się jej rozwój, należy rozważyć zaprzestanie stosowania produktu ZERIT.

Należy rozważyć badanie stężenia lipidów w surowicy i glukozy we krwi na czczo. Zaburzenia lipidowe należy leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.8).

Neuropatia obwodowa: u do 20% pacjentów leczonych produktem ZERIT rozwija się neuropatia obwodowa. Często ujawnia się ona po kilku miesiącach leczenia. Pacjenci z neuropatią obwodową w wywiadzie lub innymi czynnikami ryzyka (na przykład stosowanie alkoholu, leków, takich jak izoniazyd), stanowią grupę zwiększonego ryzyka wystąpienia neuropatii. U pacjentów należy monitorować objawy (utrzymujące się drętwienie, mrowienie albo bóle stóp lub dłoni), a jeśli wystąpią, należy zastosować alternatywne schematy lecznicze (patrz punkt 4.2 i Niezalecane połączenia, poniżej).

Zapalenie trzustki: podczas leczenia produktem Zerit zapalenie trzustki występowało u około 5% pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie w porównaniu do około 2% pacjentów bez zapalenia trzustki w wywiadzie. Pacjenci narażeni na zwiększone ryzyko zapalenia trzustki lub otrzymujący produkty, których stosowanie wiązało się z występowaniem zapalenia trzustki, powinni być starannie obserwowani pod kątem pojawienia się objawów tego zapalenia.

Zespół reaktywacji immunologicznej: U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwtretrowirusowej (CART, ang. combination antiretroviral therapy) wystąpić może reakcja zapalna na nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Martwica kości: mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwtretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Połączenia niezalecane: Donoszono o zapaleniu trzustki (zakończonym oraz niezakończonym zgonem) oraz o neuropatii obwodowej (w niektórych przypadkach o ciężkim przebiegu) u pacjentów zakażonych wirusem HIV otrzymujących stawudynę w połączeniu z hydroksymocznikiem i dydanozyną. W post-marketingowej obserwacji leku donoszono o uszkodzeniu i niewydolności wątroby zakończonych zgonem u pacjentów zakażonych wirusem HIV leczonych lekami antyretrowirusowymi w połączeniu z hydroksymocznikiem. Najczęściej przypadki uszkodzenia wątroby zakończone zgonem dotyczyły pacjentów leczonych stawudyną, hydroksymocznikiem i dydanozyną. Dlatego nie powinno się stosować hydroksymocznika w leczeniu zakażenia wirusem HIV.

Nietolerancja laktozy: kapsułka twarda zawiera laktozę (120 mg). Pacjenci z rzadkimi wrodzonymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub złym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Pacjenci w podeszłym wieku: nie przeprowadzano specjalnych badań produktu Zerit u pacjentów powyżej 65 roku życia.

Dzieci i młodzież

Niemowlęta w wieku poniżej 3 miesiąca życia: dane na temat bezpieczeństwa stosowania są dostępne z badań klinicznych trwającego 6 tygodni leczenia 179 noworodków i niemowląt w wieku poniżej 3 miesiąca życia (patrz punkt 4.8).

Szczególne uwagi należy zwrócić na historię leczenia przeciwretrowirusowego i profil oporności szczepów wirusa HIV u matki.

Zaburzenia mitochondrialne: W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydydów powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów (patrz także p.4.8). Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia), zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, nadmiar tłuszczów). Zaburzenia te są często przemijające. Zgłaszano pewnego rodzaju, ujawniające się z opóźnieniem, zaburzenia neurologiczne (nadciśnienie, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy zaburzenia neurologiczne mają charakter przemijający czy trwałe. Należy kontrolować zarówno stan kliniczny, jak i wyniki badań laboratoryjnych dzieci narażonych w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydydów, nawet jeśli nie wykryto u nich HIV. W przypadku wystąpienia u nich objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na zaburzenia czynności mitochondriów, należy przeprowadzić dokładne badania w celu określenia tych zaburzeń. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwretrowirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu wirusa HIV z matki na dziecko.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ponieważ stawudyna wydalana jest aktywnie przez kanaliki nerkowe, istnieje możliwość wykazywania interakcji stawudyny z innymi, aktywnie wydalanymi lekami, np. z trimetoprimem. Nie obserwowano jednak mających znaczenie kliniczne interakcji farmakokinetycznych między stawudyną i lamiwudyną.

Zydowudyna i stawudyna są fosforylowane przez enzym komórkowy (kinaza tymidynowa), który preferencyjnie fosforyluje zydowudynę, zmniejszając tym samym fosforylację stawudyny do jej trifosforanowych aktywnych metabolitów. Dlatego też nie zaleca się stosowania zydowudyny w skojarzeniu ze stawudyną.

Badania *in vitro* wykazują, że aktywacja stawudyny jest hamowana przez doksorubicynę i rybawiryne, natomiast hamującego wpływu na aktywację stawudyny nie wykazują inne leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV, które ulegają podobnej jak stawudyna fosforylacji (np. didanozyna, zalcytabina, gancyklowir i foskarnet), dlatego skojarzone leczenie stawudyną i doksorubicyną lub rybawiryną powinno być prowadzone z zachowaniem szczególnej uwagi. Nie badano wpływu stawudyny na kinetykę fosforylacji analogów nukleozydów, z wyjątkiem zydowudyny. Nie obserwowano klinicznie znaczących interakcji między stawudyną lub stawudyną w skojarzeniu z didanozyną a nelfinawirem.

Ponieważ stawudyna nie hamuje głównych izoform CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, i CYP3A4 cytochromu P450, jest mało prawdopodobne, aby występowały istotne klinicznie interakcje z lekami metabolizowanymi w tym samym mechanizmie.

Ponieważ stawudyna nie wiąże się z białkami, nie oczekuje się, aby zmieniała farmakokinetykę leków wiążących się z białkami.

Nie przeprowadzono żadnych innych udokumentowanych badań, dotyczących interakcji stawudyny z pozostałymi lekami.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Zerit nie powinien być stosowany w okresie ciąży, chyba że jest to niezbędnie konieczne. Doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży jest ograniczone, ale opisywano przypadki występowania wad wrodzonych i poronień.

Do badania AI455-094 przeprowadzonego w Południowej Afryce, zakwalifikowano 362 pary matka-dziecko w celu oceny transmisji wirusa od matki do dziecka. Do badania włączano uprzednio nie leczone kobiety w ciąży, w 34-36 tygodniu jej trwania i stosowano u nich leczenie przeciwtretowirusowe do momentu porodu. W profilaktyce przeciwtretowirusowej noworodkowi podawano ten sam lek, który otrzymywała matka, w ciągu 36 godzin po porodzie i kontynuowano podawanie przez 6 tygodni. W grupach otrzymujących stawudynę, noworodkom podawano przez 6 tygodni stawudynę w dawce 1 mg/kg dwa razy na dobę. Obserwację prowadzono do 24 tygodnia życia.

Pary matka-dziecko były przydzielane losowo do grup otrzymujących stawudynę (N= 91), didanozynę (94), stawudynę i didanozynę (N= 88) lub zydowudynę (N= 89). Przy przedziale ufności 95% częstość transmisji wirusa od matki do dziecka wynosiła 5,4-19,3% (stawudyna), 5,2-18,7% (didanozyna), 1,3-11,2% (stawudyna i didanozyna) i 1,9-12,6% dla zydowudyny.

Wstępne wyniki uzyskane z tego badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania (patrz także punkt 4.8), wykazały zwiększenie śmiertelności niemowląt w grupie otrzymującej stawudynę i didanozynę (10%) w porównaniu do grup otrzymujących stawudynę (2%), didanozynę (3%) i zydowudynę (6%), z częstszym występowaniem porodów martwych płodów w grupie otrzymującej stawudynę i didanozynę. W tym badaniu nie zbierano danych dotyczących stężenia kwasu mlekowego w surowicy.

Kwasica mleczanowa (patrz punkt 4.4), czasami o przebiegu śmiertelnym, była jednak opisywana u kobiet ciężarnych leczonych równocześnie stawudyną i didanozyną z innymi lekami lub bez innych leków przeciwtretowirusowych. Toksyczność w stosunku do zarodka i płodu była obserwowana jedynie w przypadku stosowania dużych dawek w badaniach na zwierzętach. Badania przedkliniczne wykazały, że stawudyna przenika przez łożysko (patrz punkt 5.3). Do czasu uzyskania dodatkowych danych, produkt Zerit powinien być stosowany u ciężarnych tylko w szczególnie uzasadnionych przypadkach. Informacja jest niewystarczająca, aby zalecać stosowanie produktu Zerit w zapobieganiu transmisji wirusa HIV od matki do dziecka.

Ponadto skojarzone podawanie stawudyny i didanozyny powinno być stosowane z ostrożnością w ciąży i zalecane jest jedynie wtedy, kiedy potencjalne korzyści wyraźnie przewyższają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV, w żadnym wypadku nie karmiły piersią, w celu uniknięcia przeniesienia wirusa HIV.

Dostępne dane na temat wydzielania stawudyny do mleka kobiet nie są wystarczające do oceny ryzyka dla niemowląt. Badania na karmiących szczurach wykazały przenikanie leku do mleka. Matki powinno się więc poinformować o konieczności przerwania karmienia piersią przed rozpoczęciem terapii produktem Zerit.

Płodność

Nie stwierdzono zaburzenia płodności u szczurów narażonych na wysokie stężenia leku (większe do 216 razy od występujących po podaniu zalecanych dawek).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Opierając się na właściwościach farmakodynamicznych stawudyny jest mało prawdopodobne, by produkt Zerit mógł wpływać na zdolność kierowania pojazdami mechanicznymi lub obsługę maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Leczenie stawudyną związane jest z licznymi działaniami niepożądanymi, takimi jak: kwasica mleczanowa, lipoatrofia i polineuropatia, których prawdopodobną przyczyną jest toksyczność mitochondrialna. U każdego pacjenta należy ocenić stosunek korzyść-ryzyko, biorąc pod uwagę możliwe zagrożenia, i dokładnie rozważyć zastosowanie alternatywnych leków przeciwtretowirusowych (patrz punkt 4.4 oraz poniżej).

Przypadki kwasicy mleczanowej, czasami o przebiegu śmiertelnym, zwykle związane z hepatomegalią i stłuszczeniem wątroby, opisywano u mniej niż 1% pacjentów leczonych stawudyną w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi (patrz punkt 4.4).

U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe zawierające product Zerit rzadko obserwowano osłabienie funkcji motorycznych. Większość tych przypadków występowała w przebiegu objawowej hiperlaktatemii lub kwasicy metabolicznej (patrz punkt 4.4). Rozwój osłabienia funkcji motorycznych może naśladować obraz kliniczny zespołu Guillain-Barré (obejmując zaburzenia oddychania). Po zaprzestaniu leczenia objawy mogą utrzymać się lub nasilić.

Zapalenie wątroby lub niewydolność wątroby, które miały w niektórych przypadkach przebieg śmiertelny, opisywano w związku ze stosowaniem stawudyny i innych analogów nukleozydowych (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych stawudyną w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi często obserwowano lipoatrofię (patrz punkt 4.4).

Neuropatię obwodową obserwowano w badaniach oceniających leczenie skojarzone produktem Zerit z lamiwudyną i efawirenzem. Częstość obwodowych objawów neurologicznych wynosiła 19% (6% o nasileniu umiarkowanym i ciężkim), a u 2% pacjentów leczenie przerwano z powodu neuropatii. Objawy neuropatii obwodowej ustępowały zazwyczaj po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia.

Zapalenie trzustki, czasami o przebiegu śmiertelnym, opisywano u 2-3% chorych objętych badaniami klinicznymi z zastosowaniem monoterapii (patrz punkt 4.4). W badaniach oceniających leczenie skojarzone zapalenie trzustki opisywano u mniej niż 1% pacjentów otrzymujących Zerit.

b. Stabelaryzowane podsumowanie działań niepożądanych

Działania niepożądane umiarkowane do ciężkich o przynajmniej możliwym związku z leczeniem (na podstawie oceny badacza) odnotowane u 467 pacjentów leczonych produktem Zerit w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych oraz w długookresowym badaniu obserwacyjnym (całkowity okres obserwacji: mediana 56 tygodni i dochodzący do 119 tygodni) wymieniono poniżej. Podano też działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu, związane ze schematami leczenia przeciwtretowirusowego zawierającymi stawudynę. Częstość działań niepożądanych wymienionych poniżej określono następująco:

bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$) lub częstość nieznana (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:	częstość nieznana: niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia
Zaburzenia endokrynologiczne:	niezbyt częste: ginekomastia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:	częste: lipoatrofia*, lipodystrofia*, bezobjawowa hyperlaktatemia, niezbyt częste: kwasica mleczanowa (niekiedy obejmująca niedowład), jadłowstręt częstość nieznana: cukrzyca, hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne:	częste: depresja niezbyt częste: niepokój, labilność emocjonalna
Zaburzenia układu nerwowego:	częste: obwodowe objawy neurologiczne, w tym neuropatia obwodowa, parestezje i obwodowe zapalenie nerwów, zawroty głowy, niezwykle sny, bóle głowy, bezsenność, zaburzenia myślenia, senność częstość nieznana: osłabienie ruchowe (najczęściej opisywane podczas równoczesnej objawowej hiperlaktatemii czy zespołu kwasicy metabolicznej)
Zaburzenia żołądka i jelit:	częste: biegunka, bóle brzucha, nudności, niestrawność, niezbyt częste: zapalenie trzustki, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:	niezbyt częste: zapalenie wątroby lub żółtaczka częstość nieznana: niewydolność wątroby, zapalenie wątroby i stłuszczenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	częste: wysypka, świąd niezbyt częste: pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:	niezbyt częste: bóle stawów, bóle mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	częste: zmęczenie niezbyt częste: astenia

* Więcej szczegółów patrz punkt **c. Opis wybranych działań niepożądanych**.

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół reaktywacji immunologicznej: u pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej może dojść do reakcji zapalnych na nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Lipodystrofia i zaburzenia metaboliczne: skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe u pacjentów zakażonych wirusem HIV jest związane z redystrybucją tkanki tłuszczowej w organizmie (lipodystrofia), w tym utratą obwodowej podskórnej tkanki tłuszczowej i w obrębie twarzy, zwiększeniem ilości tłuszczu wewnątrz jamy brzusznej i trzewiach, przerostem piersi i odkładaniem się tłuszczu na powierzchni grzbietowo-szyjnej (bawoli kark). W randomizowanym kontrolowanym badaniu klinicznym u wcześniej nieleczonych pacjentów kliniczna postać lipoatrofii występowała u większej liczby pacjentów leczonych stawudyną niż leczonych innymi NRTI (tenofowir lub abakawir). W jednym badaniu, po 2 latach leczenia około 40% pacjentów leczonych stawudyną straciło więcej niż 20% tkanki tłuszczowej kończyn, a po 3 latach ilość tkanki tłuszczowej kończyn wynosiła połowę ilości fizjologicznej (4,5 kg vs około 8 kg). Przypadki i ciężkość lipoatrofii kumulują

się w miarę trwania leczenia; z czasem lipoatrofia może wystąpić u większości pacjentów i często jest nieodwracalna po zaprzestaniu leczenia stawudyną (patrz punkt 4.4).

Stosowanie skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego jest związane z występowaniem zaburzeń metabolicznych takich jak hipertriglicydemia, hipercholesterolemia, oporność na insulinę, hiperglikemia i hiperlaktatemia (patrz punkt 4.4).

Martwica kości: przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Wyniki badań diagnostycznych

Odnotowane nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w grupie pacjentów przyjmujących Zerit w tych dwóch badaniach i trwającym badaniu obserwacyjnym, dotyczyły zwiększenia aktywności enzymatycznej AlAT (>5 x górna granica normy) u 3%, AspAT (>5 x górna granica normy) u 3% i lipazy ($\geq 2,1$ górna granica normy) u 3% pacjentów. Neutropenię (<750 komórek/ mm^3) opisywano u 5%, małopłytkowość (płytki krwi $<50\ 000/\text{mm}^3$) u 2% i małe stężenie hemoglobiny (<8 g/dl) u $< 1\%$ pacjentów otrzymujących produkt Zerit.

W tych badaniach nie oceniano makrocytozy, ale we wcześniejszym badaniu stwierdzono, że jest ona związana ze stosowaniem produktu Zerit (MCV >112 fl występowała u 30% pacjentów otrzymujących Zerit).

d. Dzieci i młodzież

Młodzież, dzieci i niemowlęta: działania niepożądane i poważne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, obserwowane u dzieci w różnym wieku od urodzenia do okresu dojrzewania, które otrzymywały stawudynę w badaniach klinicznych, były generalnie podobne pod względem częstotliwości występowania i rodzaju, do występujących u dorosłych. Jakkolwiek klinicznie istotna neuropatia obwodowa występuje rzadziej. Badania te obejmują: ACTG 240, w którym 105 dzieci w wieku od 3 miesiąca do 6 roku życia otrzymywało Zerit w dawce 2 mg/kg/dobę przez średnio 6,4 miesiący; kontrolowane badanie kliniczne, w którym 185 noworodków otrzymywało sam Zerit w dawce 2 mg/kg/dobę lub w skojarzeniu z didanozyną od urodzenia do 6 tygodnia życia; oraz badanie kliniczne, w którym 8 noworodków otrzymywało Zerit 2 mg/kg/dobę w skojarzeniu z didanozyną i nelfinawirem od urodzenia do 4 tygodnia życia.

W badaniu AI455-094 (patrz także punkt 4.6), okres obserwacji bezpieczeństwa stosowania był ograniczony jedynie do sześciu miesięcy, co może być niewystarczające do wychwycenia odległych neurologicznych działań niepożądanych i toksyczności mitochondrialnej. U 91 niemowląt leczonych stawudyną, poważnymi odchyleniami laboratoryjnymi o stopniu nasilenia 3-4 były: mała liczba granulocytów obojętnochłonnych u 7%, małe stężenie hemoglobiny u 1%, zwiększenie aktywności AlAT u 1%, natomiast nie było zaburzeń aktywności lipazy. Nie zbierano danych dotyczących stężenia kwasu mlekowego w surowicy. Nie obserwowano istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy grupami stosującymi różne leczenie. Występowało jednak zwiększenie śmiertelności niemowląt w grupie leczonej stawudyną i didanozyną (10%) w porównaniu do grup leczonych stawudyną (2%), didanozyną (3%) czy zydowudyną (6%), i większa częstość porodów martwych płodów w grupie stawudyny i didanozyny.

Zaburzenia mitochondrialne: przegląd bazy danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu leku do obrotu pokazuje, że działania niepożądane wskazujące na zaburzenia mitochondrialne opisywano u noworodków i niemowląt otrzymujących jeden lub więcej analogów nukleozydowych (patrz także punkt 4.4). Status zakażenia wirusem HIV u noworodków i niemowląt ≤ 3 miesiąca życia był ujemny, a u starszych niemowląt wykazywał tendencje w kierunku wyniku pozytywnego. Pośród działań niepożądanych u noworodków i niemowląt ≤ 3 miesiąca życia wykazano zwiększenie stężenia kwasu mlekowego, neutropenię, niedokrwistość, małopłytkowość, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zwiększenie stężenia lipidów, w tym hipertriglicydemię. Liczba doniesień u starszych niemowląt była za mała, aby określić profil.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia dotyczące leczenia dorosłych dawkami stawudyny większymi do 12 razy niż dawki zalecane, nie ujawniły ostrej toksyczności tego leku. W wyniku przewlekłego przedawkowania może wystąpić neuropatia obwodowa i zaburzenie czynności wątroby. Średni klirens stawudyny u pacjentów dializowanych wynosi 120 ml/min. Udział klirensu uzyskiwanego podczas hemodializy w całkowitej eliminacji stawudyny w przypadku jej przedawkowania nie jest znany. Nie wiadomo czy stawudyna jest usuwana z organizmu poprzez dializę otrzewnową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy
ATC: J05AF04.

Mechanizm działania: stawudyna, analog tymidyny, jest fosforylowana przez kinazy komórkowe do trifosforanu stawudyny i hamuje odwrotną transkryptazę HIV, współzawodnicząc z substratem naturalnym - trifosforanem tymidyny. Trifosforan stawudyny powoduje także zahamowanie syntezy łańcucha DNA wirusa poprzez zatrzymanie procesu jego wydłużania w związku z brakiem grupy 3'-hydroksylowej, niezbędnej do wydłużania DNA. Komórkowa polimeraza DNA γ jest także wrażliwa na hamowanie przez trifosforan stawudyny, podczas gdy komórkowe polimerazy DNA α i β są hamowane odpowiednio przy stężeniach 4 000 razy i 40 razy większych niż te potrzebne do zahamowania odwrotnej transkryptazy wirusa HIV.

Oporność: leczenie stawudyną może powodować selekcję i (lub) utrzymywać mutacje analogu tymidyny (ang. thymidine analogue mutations – TAM) związane z opornością na zydowudynę. Zmniejszenie wrażliwości *in vitro* jest niewielkie i wymaga dwóch lub więcej TAM (zwykle M41L i T215Y), zanim wrażliwość na stawudynę się zmniejszy (> 1,5 raza).

Wymienione TAM występują z podobną częstością w czasie leczenia przeciwwirusowego stawudyną i zydowudyną. Znaczenie kliniczne tych zjawisk sugeruje, że w zasadzie należy unikać stosowania stawudyny, jeśli występują TAM, szczególnie M41L i T215Y.

Na aktywność stawudyny wpływa także oporność wielolekowa związana z mutacjami, takimi jak Q151M. Ponadto opisywano mutację K65R u pacjentów otrzymujących stawudynę i dydanozynę lub stawudynę i lamiwudynę, jednakże nie stwierdzono jej u pacjentów stosujących stawudynę w monoterapii. Mutacja V75T jest indukowana *in vitro* przez stawudynę i zmniejsza wrażliwość na stawudynę 2-krotnie. Mutacja ta występuje u ~1% pacjentów otrzymujących stawudynę.

Skuteczność kliniczna

Zerit był badany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, np. didanozyną, lamiwudyną, rytonawirem, indynawirem, sakwinawirem, efawirenzem i nelfinawirem.

U pacjentów nieleczonych wcześniej lekami przeciwretrowirusowymi

W badaniu klinicznym AI455-099 trwającym 48 tygodni, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją stosowano Zerit (40 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z lamiwudyną (150 mg dwa razy na dobę) i efawirenzem (600 mg raz na dobę) u 391 uprzednio nie leczonych pacjentów z medianą liczby komórek CD4 wynoszącą 272/mm³ (zakres od 61 do 1215 komórek/mm³) i medianą ilości HIV-1 RNA wynoszącą 4,8 log₁₀ kopii/ml (zakres od 2,6 do 5,9 log₁₀ kopii/ml) w chwili rozpoczęcia leczenia. Grupę badaną tworzyli głównie mężczyźni (70%) rasy innej niż biała (58%), mediana wieku wynosiła 33 lata (zakres od 18 do 68 lat).

W badaniu klinicznym AI455-096 trwającym 48 tygodni, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją stosowano Zerit (40 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z lamiwudyną (150 mg dwa razy na dobę) i efawirenzem (600 mg raz na dobę) u 76 uprzednio nie leczonych

pacjentów z medianą liczby komórek CD4 wynoszącą 261/mm³ (zakres od 63 do 962 komórek/mm³) i medianą ilości HIV-1 RNA wynoszącą 4,63 log₁₀ kopii/ml (zakres od 3,0 do 5,9 log₁₀ kopii/ml) w chwili rozpoczęcia leczenia. Grupę badaną tworzyli głównie mężczyźni (76%) rasy białej (66%), mediana wieku wynosiła 34 lata (zakres od 22 do 67 lat).

Wyniki badań AI455-099 i AI455-096 przedstawiono w Tabeli 1. Oba badania przygotowano w celu porównania dwóch postaci farmaceutycznych produktu Zerit, z których jedna była postacią dostępną na rynku podawaną w obecnie zarejestrowanych dawkach. Przedstawiono tylko dane dla tej postaci.

Tabela 1: Wyniki skuteczności w 48. tygodniu (Badania AI455-099 i AI455-096)

Wskaźnik	AI455-099	AI455-096
	Zerit + lamiwudyna + efawirenc n=391	Zerit + lamiwudyna + efawirenc n=76
HIV RNA <400 kopii/ml, odpowiedź na leczenie, %		
Wszyscy pacjenci	73	66
HIV RNA <50 kopii /ml, odpowiedź na leczenie, %		
Wszyscy pacjenci	55	38
Średnia zmiana HIV RNA w stosunku do wartości wyjściowej, log₁₀ kopii/ml		
Wszyscy pacjenci	-2.83 (n=321 ^a)	-2.64 (n=58)
Średnia zmiana CD4 w stosunku do wartości wyjściowej, komórki/mm³		
Wszyscy pacjenci	182 (n=314)	195 (n=55)

^a Liczba ocenianych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Stosowanie stawudyny u młodzieży, dzieci i niemowląt jest poparte danymi farmakokinetycznymi i dotyczącymi bezpieczeństwa w grupie dzieci (patrz także punkt 4.8 i 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dorośli

Absorpcja: bezwzględna dostępność biologiczna stawudyny wynosi 86 ± 18%. Po podaniu wielokrotnym dawek doustnych wynoszących 0,5-0,67 mg/kg, wartość C_{max} wynosiła 810±175 ng/ml. Wartości C_{max} i AUC zwiększały się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek po podaniu dożylnym od 0,0625 do 0,75 mg/kg i po podaniu doustnym od 0,033 do 4,0 mg/kg.

U ośmiu pacjentów otrzymujących 40 mg leku dwa razy na dobę na czczo, wartość AUC_{0-12h} w stanie stacjonarnym wynosiła 1284 ± 227 ng·h/ml (18%) (średnia ± SD[% CV]), wartość C_{max} wynosiła 536 ± 146 ng/ml (27%), a C_{min} 9 ± 8 ng/ml (89%).

Badanie prowadzone u pacjentów bez objawów wykazało, że niezależnie od tego czy lek podawany jest na czczo, czy po standardowym, bogatotłuszczowym posiłku, ekspozycja układowa na stawudynę jest podobna, mimo mniejszych wartości C_{max} i większych wartości T_{max}. Kliniczne znaczenie tego zjawiska nie jest znane.

Dystrybucja: pozorna objętość dystrybucji stawudyny w stanie stacjonarnym wynosi 46 ± 21 l. Jej stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym nie było wykrywalne wcześniej niż po 2 godzinach od podania doustnego. Cztery godziny po podaniu stawudyny stosunek stężeń w płynie mózgowo-rdzeniowym do stężeń w osoczu wynosił 0,39 ± 0,06. Nie zaobserwowano istotnej kumulacji stawudyny w trakcie wielokrotnego podawania leku co 6, 8 lub 12 godzin.

Wiązanie stawudyny z białkami surowicy było śladowe w zakresie stężeń od 0,01 do 11,4 µg/ml. Stawudynay jest równo rozmieszczona między krwinkami czerwonymi a osoczem.

Metabolizm: Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom ¹⁴C-stawudyny w dawce 80 mg niezmienną stawudyna odpowiadała za większość całkowitej radioaktywności osocza. Wartość AUC(*inf*) stawudyny stanowiła 61% wartości AUC(*inf*) całkowitej radioaktywności osocza. Do metabolitów należą utleniona stawudyna, glukoronidy stawudyny i jej utlenionego metabolitu oraz

połączenie rybozy z N-acetylocysteina po rozpadzie glikozydowym, co sugeruje, że tymina jest również metabolitem stawudyny.

Eliminacja: po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom ^{14}C -stawudyny w dawce 80 mg około 95% całkowitej radioaktywności stwierdzono w moczu, a 3% w kale. Około 70% dawki stawudyny, podanej doustnie, zostało wydalone z moczem w postaci niezmienionej. Średni klirens nerkowy leku macierzystego wynosił około 272 ml/min, stanowiąc około 67% pozornego klirensu doustnego, co wskazuje na aktywne wydzielanie kanalikowe obok przesączania kłębuszkowego.

U pacjentów zakażonych HIV całkowity klirens stawudyny wynosi 594 ± 164 ml/min, a klirens nerkowy 237 ± 98 ml/min. Całkowity klirens stawudyny jest większy u pacjentów zakażonych HIV, podczas gdy klirens nerkowy jest podobny w grupie zdrowych ochotników i pacjentów zakażonych HIV. Mechanizm powstawania i znaczenie kliniczne tej różnicy nie jest znane. Po podaniu dożylnym 42% dawki (w zakresie od 13% do 87%) jest wydalone w moczu w postaci niezmienionej.

Analogiczne wartości po jednorazowym i wielokrotnym podaniu doustnym wynoszą odpowiednio 35% (zakres: od 8% do 72%) i 40% (zakres: od 12% do 82%). Średni końcowy okres półtrwania stawudyny wynosi od 1,3 godziny do 2,3 godziny po jednorazowym i wielokrotnym podaniu i nie zależy od dawki. *In vitro*, wewnątrzkomórkowy okres półtrwania trójfosforanu stawudyny w komórkach CEM typu T (ludzka linia komórek T limfoblastycznych - ang. human T-lymphoblastoid cell line) i w jednojądrowych komórkach krwi obwodowej wynosi 3,5 godziny, co uzasadnia podawanie stawudyny dwa razy na dobę.

Farmakokinetyka stawudyny była niezależna od czasu, ponieważ stosunek $\text{AUC}_{(\text{ss})}$ w stanie stacjonarnym do $\text{AUC}_{(0-t)}$ po pierwszej dawce był bliski 1. Po podaniu doustnym, zmienność wewnątrz- i międzyosobnicza parametrów farmakokinetycznych stawudyny jest mała, zwykle wynosi odpowiednio około 15% i 25%.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek: klirens stawudyny zmniejsza się wraz ze zmniejszeniem się klirensu kreatyniny. Dlatego zaleca się odpowiednio zmodyfikować dawkowanie produktu Zerit u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności wątroby: farmakokinetyka stawudyny u pacjentów z niewydolnością wątroby była podobna jak u chorych z prawidłową czynnością wątroby.

Dzieci i młodzież

Młodzież, dzieci i niemowlęta: całkowita ekspozycja na stawudynę była porównywalna pomiędzy grupą młodzieży, dzieci i niemowląt otrzymujących dawkę 2 mg/kg/dobę w czasie ≥ 14 dni, a grupą dorosłych otrzymujących dawkę 1 mg/kg/dobę. Pozorny klirens po podaniu doustnym wynosił około 14 ml/min/kg dla dzieci w wieku 5 tygodni do 15 lat, 12 ml/min/kg u noworodków pomiędzy 14 i 28 dniem życia oraz 5 ml/min/kg u noworodków w pierwszej dobie życia. Po upływie 2 do 3 godzin od podania, stosunek stężeń stawudyny w płynie mózgowo-rdzeniowym i w osoczu wynosił od 16% do 125% (średnio $59\% \pm 35\%$).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane uzyskane w badaniach na zwierzętach wskazują na toksyczność w stosunku do zarodka i płodu w przypadku bardzo dużej ekspozycji. Badanie *ex vivo* z zastosowaniem modelu ludzkiego łożyska pokazało, że stawudyna dociera do krążenia płodowego na drodze dyfuzji prostej. Badanie przeprowadzone na szczurach także wykazało przenikanie stawudyny przez łożysko i osiągnięcie stężenia w tkankach płodu stanowiącego około 50% wartości stężenia w osoczu matki.

Genotoksyczność stawudyny wykazano w badaniach *in vitro* w stosunku do limfocytów ludzkich mających zdolność do trifosforylacji (stężenia nie wywołujące efektu nie ustalono), fibroblastów mysich oraz *in vivo*, w teście aberracji chromosomalnych. Podobne wyniki otrzymano w przypadku innych analogów nukleozydów. Stawudyna wykazywała działanie rakotwórcze u myszy (nowotwory wątroby) i szczurów (nowotwory wątroby: wywodzące się z komórek przewodów żółciowych,

komórek wątroby, mieszane i (lub) pochodzenia naczyniowego oraz raki pęcherza moczowego), w przypadku podawania bardzo dużych dawek. Nie obserwowano właściwości rakotwórczych stawudyny w przypadku podawania dawek do 400 mg/kg/dobę u myszy i do 600 mg/kg/dobę u szczurów, które stanowiły odpowiednio 39- i 168-krotność spodziewanej ekspozycji u człowieka, co sugeruje nieistotny potencjał rakotwórczy stawudyny w klinicznym leczeniu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kapsułka zawiera:

Laktozę

Magnezu stearynian

Celulozę mikrokrystaliczną

Glikolan sodowy skrobi

Otoczka kapsulek:

Żelatyna

Żelaza tlenek (E172)

Krzemu dwutlenek

Laurylosiarczan sodu

Tytanu dwutlenek (E171)

Kapsułki oznakowano czarnym tuszem spożywczym zawierającym:

Szelak

Glikol propylenowy

Wodę oczyszczoną

Potasu wodorotlenek

Żelaza tlenek (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z nakrętką zabezpieczoną przed dziećmi (60 kapsulek twardych w butelce)

lub

blistry aklar/aluminium zawierające 14 kapsulek twardych w jednym blisterze, 4 blistry (56 kapsulek twardych) w pudełku kartonowym.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszystkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/009/001 - 002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszej rejestracji: 08 Maja 1996
Data ostatniej re-rejestracji: 08 Czerwca 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zerit 20 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 20 mg stawudyny.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde.

Kapsułka twarda, barwy brązowej, nieprzezroczysta, z nadrukiem "BMS" i numerem kodowym BMS "1965" po jednej stronie i liczbą "20" po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zerit jest wskazany w skojarzonym leczeniu przeciwretrowirusowym pacjentów zakażonych HIV.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w terapii zakażeń HIV (patrz także punkt 4.4).

W celu uzyskania optymalnego wchłaniania, produkt Zerit należy przyjmować na czczo (t.j. co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem), jeżeli taki sposób podawania nie może być zastosowany, lek może być podawany razem z lekkim posiłkiem. Zawartość kapsułek produktu Zerit można także, po ostrożnym otwarciu, mieszać i podawać razem z pożywieniem.

Dorośli: zalecane dawkowanie doustne:

Masa ciała	Dawka produktu Zerit
<60 kg	30 mg dwa razy na dobę (co 12 godzin)
≥60 kg	40 mg dwa razy na dobę

Dzieci i młodzież

Młodzież, dzieci i niemowlęta powyżej 3 miesiąca życia: zalecane dawkowanie doustne:

Masa ciała	Dawka produktu Zerit
<30 kg	1 mg/kg dwa razy na dobę (co 12 godzin)
≥30 kg	dawkowanie jak u dorosłych

U niemowląt w wieku poniżej 3 miesięcy należy stosować produkt Zerit w postaci proszku. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla postaci leku w proszku.

Dostosowanie dawkowania

Neuropatia obwodowa: jeśli wystąpią objawy neuropatii obwodowej (charakteryzującej się zwykle drętwieniem, mrowieniem lub bólem stóp i (lub) dłoni) (patrz punkt 4.4), w uzasadnionych przypadkach należy rozważyć zmianę leczenia na schemat alternatywny. W rzadkich przypadkach, kiedy zmiana nie jest wskazana, należy rozważyć zmniejszenie dawki stawudyny dokładnie monitorując objawy neuropatii obwodowej i utrzymując zadowalającą supresję wirusologiczną.

W każdym przypadku należy uwzględnić zarówno możliwe korzyści wynikające ze zmniejszenia dawki, jak i związane z tym ryzyko (zmniejszenie wewnątrzkomórkowych stężeń leku).

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku: Zerit nie był badany w grupie pacjentów powyżej 65 roku życia.

Zaburzenie czynności wątroby: nie ma konieczności dostosowania początkowego dawkowania.

Zaburzenie czynności nerek: zaleca się następujące dawkowanie:

Masa ciała	Dawkowanie produktu Zerit (w zależności od klirensu kreatyniny)	
	26-50 ml/min	≤ 25 ml/min (w tym pacjenci wymagający dializowania*)
< 60 kg	15 mg dwa razy na dobę	15 mg co 24 godziny
≥ 60 kg	20 mg dwa razy na dobę	20 mg co 24 godziny

* Pacjenci hemodializowani powinni przyjmować produkt Zerit po zakończeniu hemodializy i o tej samej porze w dniach bez dializ.

Klirens stawudyny może być zmieniony u dzieci z zaburzeniem czynności nerek, ponieważ wydalanie nerkowe jest także główną drogą eliminacji stawudyny u dzieci. Dane w tej grupie pacjentów są niewystarczające, aby zalecać określone dostosowanie dawki produktu Zerit, jednak należy wziąć pod uwagę zmniejszenie dawki i (lub) zwiększenie odstępu pomiędzy dawkami, proporcjonalnie do redukcji dokonywanej u dorosłych.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na stawudynę lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie stawudyną związane jest z licznymi działaniami niepożądanymi, takimi jak: kwasica mleczanowa, lipoatrofia i polineuropatia, których prawdopodobną przyczyną jest toksyczność mitochondrialna. Uwzględniając takie zagrożenia należy ocenić u każdego pacjenta stosunek korzyści-ryzyko i dokładnie rozważyć zastosowanie alternatywnych leków przeciwretrowirusowych (patrz: *kwasica mleczanowa, lipodystrofia i zaburzenia metaboliczne oraz neuropatia obwodowa* poniżej oraz punkt 4.8).

Kwasica mleczanowa: w trakcie stosowania leków z grupy nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTIs) obserwowano występowanie kwasicy mleczanowej, zazwyczaj związanej z powiększeniem i stłuszczeniem wątroby. Wczesne objawy (objawowa hiperlaktatemia) to łagodne objawy ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty i ból brzucha), niespecyficzne osłabienie, utrata apetytu, zmniejszenie masy ciała, objawy ze strony układu oddechowego (szybkie i (lub) głębokie oddychanie) lub objawy neurologiczne (w tym osłabienie funkcji motorycznych). Kwasica mleczanowa przebiega z wysoką śmiertelnością i może być związana z zapaleniem trzustki, niewydolnością wątroby, niewydolnością nerek lub porażeniem ruchowym. Kwasica mleczanowa zwykle występowała po kilku lub kilkunastu miesiącach leczenia. Leczenie produktami z grupy NRTIs powinno być przerwane w przypadku stwierdzenia objawowej hiperlaktatemii i kwasicy metabolicznej/mleczanowej, postępującego powiększenia wątroby lub szybko zwiększających się aktywności aminotransferaz. Należy zachować ostrożność w trakcie stosowania leków z grupy NRTIs u wszystkich pacjentów (zwłaszcza u otyłych kobiet) ze stwierdzonym powiększeniem wątroby, zapaleniem wątroby lub innymi znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia choroby wątroby oraz stłuszczenia wątroby (w tym niektóre leki i alkohol). Pacjenci ze współistniejącym zapaleniem wątroby typu C i leczeni alfa-interferonem i rybawiryną, mogą stanowić szczególną grupę ryzyka. Pacjenci z grupy zwiększonego ryzyka powinni być pod ścisłą obserwacją lekarską (patrz także punkt 4.6).

Choroby wątroby: opisywano przypadki zapalenia wątroby lub niewydolności wątroby, mające niekiedy śmiertelny przebieg. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności stawudyny u pacjentów z wcześniej istniejącymi istotnymi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C, u których stosowane jest skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe, znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkich i potencjalnie śmiertelnych działań niepożądanych związanych z oddziaływaniem na wątrobę. W przypadku równoczesnego stosowania leczenia przeciwwirusowego w zapaleniu wątroby typu B lub C, należy zapoznać się także z właściwą dla tych produktów leczniczych informacją o leku.

U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym z czynnym przewlekłym zapaleniem wątroby, stwierdza się częstsze występowanie zaburzeń czynności wątroby w czasie skojarzonego leczenia przeciwtretowirusowego i zgodnie ze standardami postępowania powinni oni być uważnie obserwowani. W przypadku nasilenia choroby wątroby, u takich pacjentów należy rozważyć przerwanie lub całkowite zaprzestanie stosowanego leczenia.

W przypadku szybkiego zwiększania się aktywności aminotransferaz (AlAT/AspT >5 razy górna granica normy), należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Zerit i jakichkolwiek innych leków o możliwym działaniu hepatotoksycznym.

Lipodystrofia i zaburzenia metaboliczne: u pacjentów zakażonych wirusem HIV skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe jest związane z redystrybucją tkanki tłuszczowej w organizmie (lipodystrofia). Mechanizm tego zjawiska nie jest w pełni poznany. Postawiono hipotezę o związku między trzewną lipomatozą i inhibitorami proteazy oraz lipoatrofią a lekami z grupy NRTI. Większe ryzyko lipodystrofii wiąże się z czynnikami osobniczymi, takimi jak starszy wiek, oraz z czynnikami związanymi z lekiem, takimi jak dłuższy okres leczenia przeciwtretowirusowego i towarzyszące mu zaburzenia metaboliczne.

W randomizowanym kontrolowanym badaniu klinicznym u wcześniej nieleczonych pacjentów kliniczna postać lipoatrofii występowała u większej liczby pacjentów leczonych stawudyną niż leczonych innymi analogami nukleozydowymi (tenofowir lub abakawir). Skany uzyskane metodą podwójnej absorpcjometrii energii promieniowania rentgenowskiego (ang. Dual energy x-ray absorptiometry - DEXA) wykazały ogólną utratę tkanki tłuszczowej kończyn u pacjentów leczonych stawudyną w porównaniu do zwiększenia ilości tkanki tłuszczowej kończyn lub braku zmiany jej ilości u pacjentów leczonych innymi analogami nukleozydowymi (abakawir, tenofowir lub zydowudyna). Przypadki i ciężkość lipoatrofii kumulują się w czasie stosowania schematów zawierających stawudynę. W badaniach klinicznych zmiana stawudyny na inne analogi nukleozydowe (tenofowir lub abakawir) powodowała zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej kończyn z umiarkowanym złagodzeniem klinicznych objawów lipoatrofii lub bez jej zmiany. U każdego pacjenta

należy ocenić stosunek korzyść-ryzyko, biorąc pod uwagę zagrożenia związane ze stosowaniem produktu ZERIT, w tym lipoatrofię lub lipodystrofię, i dokładnie rozważyć zastosowanie alternatywnych leków przeciwwirusowych. Pacjentów stosujących produkt ZERIT należy rutynowo badać i pytać o objawy lipoatrofii. Jeśli stwierdza się jej rozwój, należy rozważyć zaprzestanie stosowania produktu ZERIT.

Należy rozważyć badanie stężenia lipidów w surowicy i glukozy we krwi na czczo. Zaburzenia lipidowe należy leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.8).

Neuropatia obwodowa: u do 20% pacjentów leczonych produktem ZERIT rozwija się neuropatia obwodowa. Często ujawnia się ona po kilku miesiącach leczenia. Pacjenci z neuropatią obwodową w wywiadzie lub innymi czynnikami ryzyka (na przykład stosowanie alkoholu, leków, takich jak izoniazyd), stanowią grupę zwiększonego ryzyka wystąpienia neuropatii. U pacjentów należy monitorować objawy (utrzymujące się drętwienie, mrowienie albo bóle stóp lub dłoni), a jeśli wystąpią, należy zastosować alternatywne schematy lecznicze (patrz punkt 4.2 i Niezalecane połączenia, poniżej).

Zapalenie trzustki: podczas leczenia produktem Zerit zapalenie trzustki występowało u około 5% pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie w porównaniu do około 2% pacjentów bez zapalenia trzustki w wywiadzie. Pacjenci narażeni na zwiększone ryzyko zapalenia trzustki lub otrzymujący produkty, których stosowanie wiązało się z występowaniem zapalenia trzustki, powinni być starannie obserwowani pod kątem pojawienia się objawów tego zapalenia.

Zespół reaktywacji immunologicznej: U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwwirusowej (CART, ang. combination antiretroviral therapy) wystąpić może reakcja zapalna na nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Martwica kości: mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwwirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Połączenia niezalecane: Donoszono o zapaleniu trzustki (zakończonym oraz niezakończonym zgonem) oraz o neuropatii obwodowej (w niektórych przypadkach o ciężkim przebiegu) u pacjentów zakażonych wirusem HIV otrzymujących stawudynę w połączeniu z hydroksymocznikiem i dydanozyną. W post-marketingowej obserwacji leku donoszono o uszkodzeniu i niewydolności wątroby zakończonych zgonem u pacjentów zakażonych wirusem HIV leczonych lekami antyretrowirusowymi w połączeniu z hydroksymocznikiem. Najczęściej przypadki uszkodzenia wątroby zakończone zgonem dotyczyły pacjentów leczonych stawudyną, hydroksymocznikiem i dydanozyną. Dlatego nie powinno się stosować hydroksymocznika w leczeniu zakażenia wirusem HIV.

Nietolerancja laktozy: kapsułka twarda zawiera laktozę (120 mg). Pacjenci z rzadkimi wrodzonymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub złym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Pacjenci w podeszłym wieku: nie przeprowadzano specjalnych badań produktu Zerit u pacjentów powyżej 65 roku życia.

Dzieci i młodzież

Niemowlęta w wieku poniżej 3 miesiąca życia: dane na temat bezpieczeństwa stosowania są dostępne z badań klinicznych trwającego 6 tygodni leczenia 179 noworodków i niemowląt w wieku poniżej 3 miesiąca życia (patrz punkt 4.8).

Szczególną uwagę należy zwrócić na historię leczenia przeciwretrowirusowego i profil oporności szczepów wirusa HIV u matki.

Zaburzenia mitochondrialne: W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydydów powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów (patrz także p.4.8). Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia), zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, nadmiar tłuszczów). Zaburzenia te są często przemijające. Zgłaszano pewnego rodzaju, ujawniające się z opóźnieniem, zaburzenia neurologiczne (nadciśnienie, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy zaburzenia neurologiczne mają charakter przemijający czy trwałe. Należy kontrolować zarówno stan kliniczny, jak i wyniki badań laboratoryjnych dzieci narażonych w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydydów, nawet jeśli nie wykryto u nich HIV. W przypadku wystąpienia u nich objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na zaburzenia czynności mitochondriów, należy przeprowadzić dokładne badania w celu określenia tych zaburzeń. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwretrowirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu wirusa HIV z matki na dziecko.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ponieważ stawudyna wydalana jest aktywnie przez kanaliki nerkowe, istnieje możliwość wykazywania interakcji stawudyny z innymi, aktywnie wydalanymi lekami, np. z trimetoprimem. Nie obserwowano jednak mających znaczenie kliniczne interakcji farmakokinetycznych między stawudyną i lamiwudyną.

Zydowudyna i stawudyna są fosforylowane przez enzym komórkowy (kinaza tymidynowa), który preferencyjnie fosforyluje zydowudynę, zmniejszając tym samym fosforylację stawudyny do jej trifosforanowych aktywnych metabolitów. Dlatego też nie zaleca się stosowania zydowudyny w skojarzeniu ze stawudyną.

Badania *in vitro* wykazują, że aktywacja stawudyny jest hamowana przez doksorubicynę i rybawiryne, natomiast hamującego wpływu na aktywację stawudyny nie wykazują inne leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV, które ulegają podobnej jak stawudyna fosforylacji (np. didanozyna, zalcytabina, gancyklowir i foskarnet), dlatego skojarzone leczenie stawudyną i doksorubicyną lub rybawiryną powinno być prowadzone z zachowaniem szczególnej uwagi. Nie badano wpływu stawudyny na kinetykę fosforylacji analogów nukleozydów, z wyjątkiem zydowudyny. Nie obserwowano klinicznie znaczących interakcji między stawudyną lub stawudyną w skojarzeniu z didanozyną a nelfinawirem.

Ponieważ stawudyna nie hamuje głównych izoform CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, i CYP3A4 cytochromu P450, jest mało prawdopodobne, aby występowały istotne klinicznie interakcje z lekami metabolizowanymi w tym samym mechanizmie.

Ponieważ stawudyna nie wiąże się z białkami, nie oczekuje się, aby zmieniała farmakokinetykę leków wiążących się z białkami.

Nie przeprowadzono żadnych innych udokumentowanych badań, dotyczących interakcji stawudyny z pozostałymi lekami.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Zerit nie powinien być stosowany w okresie ciąży, chyba że jest to niezbędnie konieczne. Doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży jest ograniczone, ale opisywano przypadki występowania wad wrodzonych i poronień.

Do badania AI455-094 przeprowadzonego w Południowej Afryce, zakwalifikowano 362 pary matka-dziecko w celu oceny transmisji wirusa od matki do dziecka. Do badania włączano uprzednio nie leczone kobiety w ciąży, w 34-36 tygodniu jej trwania i stosowano u nich leczenie przeciwtretowirusowe do momentu porodu. W profilaktyce przeciwtretowirusowej noworodkowi podawano ten sam lek, który otrzymywała matka, w ciągu 36 godzin po porodzie i kontynuowano podawanie przez 6 tygodni. W grupach otrzymujących stawudynę, noworodkom podawano przez 6 tygodni stawudynę w dawce 1 mg/kg dwa razy na dobę. Obserwację prowadzono do 24 tygodnia życia.

Pary matka-dziecko były przydzielane losowo do grup otrzymujących stawudynę (N= 91), didanozynę (94), stawudynę i didanozynę (N= 88) lub zydowudynę (N= 89). Przy przedziale ufności 95% częstość transmisji wirusa od matki do dziecka wynosiła 5,4-19,3% (stawudyna), 5,2-18,7% (didanozyna), 1,3-11,2% (stawudyna i didanozyna) i 1,9-12,6% dla zydowudyny.

Wstępne wyniki uzyskane z tego badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania (patrz także punkt 4.8), wykazały zwiększenie śmiertelności niemowląt w grupie otrzymującej stawudynę i didanozynę (10%) w porównaniu do grup otrzymujących stawudynę (2%), didanozynę (3%) i zydowudynę (6%), z częstszym występowaniem porodów martwych płodów w grupie otrzymującej stawudynę i didanozynę. W tym badaniu nie zbierano danych dotyczących stężenia kwasu mlekowego w surowicy.

Kwasica mleczanowa (patrz punkt 4.4), czasami o przebiegu śmiertelnym, była jednak opisywana u kobiet ciężarnych leczonych równocześnie stawudyną i didanozyną z innymi lekami lub bez innych leków przeciwtretowirusowych. Toksyczność w stosunku do zarodka i płodu była obserwowana jedynie w przypadku stosowania dużych dawek w badaniach na zwierzętach. Badania przedkliniczne wykazały, że stawudyna przenika przez łożysko (patrz punkt 5.3). Do czasu uzyskania dodatkowych danych, produkt Zerit powinien być stosowany u ciężarnych tylko w szczególnie uzasadnionych przypadkach. Informacja jest niewystarczająca, aby zalecać stosowanie produktu Zerit w zapobieganiu transmisji wirusa HIV od matki do dziecka.

Ponadto skojarzone podawanie stawudyny i didanozyny powinno być stosowane z ostrożnością w ciąży i zalecane jest jedynie wtedy, kiedy potencjalne korzyści wyraźnie przewyższają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV, w żadnym wypadku nie karmiły piersią, w celu uniknięcia przeniesienia wirusa HIV.

Dostępne dane na temat wydzielania stawudyny do mleka kobiet nie są wystarczające do oceny ryzyka dla niemowląt. Badania na karmiących szczurach wykazały przenikanie leku do mleka. Matki powinno się więc poinformować o konieczności przerwania karmienia piersią przed rozpoczęciem terapii produktem Zerit.

Płodność

Nie stwierdzono zaburzenia płodności u szczurów narażonych na wysokie stężenia leku (większe do 216 razy od występujących po podaniu zalecanych dawek).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Opierając się na właściwościach farmakodynamicznych stawudyny jest mało prawdopodobne, by produkt Zerit mógł wpływać na zdolność kierowania pojazdami mechanicznymi lub obsługę maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Leczenie stawudyną związane jest z licznymi działaniami niepożądanymi, takimi jak: kwasica mleczanowa, lipoatrofia i polineuropatia, których prawdopodobną przyczyną jest toksyczność mitochondrialna. U każdego pacjenta należy ocenić stosunek korzyść-ryzyko, biorąc pod uwagę możliwe zagrożenia, i dokładnie rozważyć zastosowanie alternatywnych leków przeciwtretowirusowych (patrz punkt 4.4 oraz poniżej).

Przypadki kwasicy mleczanowej, czasami o przebiegu śmiertelnym, zwykle związane z hepatomegalią i stłuszczeniem wątroby, opisywano u mniej niż 1% pacjentów leczonych stawudyną w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi (patrz punkt 4.4).

U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe zawierające product Zerit rzadko obserwowano osłabienie funkcji motorycznych. Większość tych przypadków występowała w przebiegu objawowej hiperlaktatemii lub kwasicy metabolicznej (patrz punkt 4.4). Rozwój osłabienia funkcji motorycznych może naśladować obraz kliniczny zespołu Guillain-Barré (obejmując zaburzenia oddychania). Po zaprzestaniu leczenia objawy mogą utrzymać się lub nasilić.

Zapalenie wątroby lub niewydolność wątroby, które miały w niektórych przypadkach przebieg śmiertelny, opisywano w związku ze stosowaniem stawudyny i innych analogów nukleozydowych (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych stawudyną w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi często obserwowano lipoatrofię (patrz punkt 4.4).

Neuropatię obwodową obserwowano w badaniach oceniających leczenie skojarzone produktem Zerit z lamiwudyną i efawirenzem. Częstość obwodowych objawów neurologicznych wynosiła 19% (6% o nasileniu umiarkowanym i ciężkim), a u 2% pacjentów leczenie przerwano z powodu neuropatii. Objawy neuropatii obwodowej ustępowały zazwyczaj po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia.

Zapalenie trzustki, czasami o przebiegu śmiertelnym, opisywano u 2-3% chorych objętych badaniami klinicznymi z zastosowaniem monoterapii (patrz punkt 4.4). W badaniach oceniających leczenie skojarzone zapalenie trzustki opisywano u mniej niż 1% pacjentów otrzymujących Zerit.

b. Stabelaryzowane podsumowanie działań niepożądanych

Działania niepożądane umiarkowane do ciężkich o przynajmniej możliwym związku z leczeniem (na podstawie oceny badacza) odnotowane u 467 pacjentów leczonych produktem Zerit w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych oraz w długookresowym badaniu obserwacyjnym (całkowity okres obserwacji: mediana 56 tygodni i dochodzący do 119 tygodni) wymieniono poniżej. Podano też działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu, związane ze schematami leczenia przeciwtretowirusowego zawierającymi stawudynę. Częstość działań niepożądanych wymienionych poniżej określono następująco:

bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$) lub częstość nieznana (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:	częstość nieznana: niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia
Zaburzenia endokrynologiczne:	niezbyt częste: ginekomastia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:	częste: lipoatrofia*, lipodystrofia*, bezobjawowa hyperlaktatemia, niezbyt częste: kwasica mleczanowa (niekiedy obejmująca niedowład), jadłowstręt częstość nieznana: cukrzyca, hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne:	częste: depresja niezbyt częste: niepokój, labilność emocjonalna
Zaburzenia układu nerwowego:	częste: obwodowe objawy neurologiczne, w tym neuropatia obwodowa, parestezje i obwodowe zapalenie nerwów, zawroty głowy, niezwykle sny, bóle głowy, bezsenność, zaburzenia myślenia, senność częstość nieznana: osłabienie ruchowe (najczęściej opisywane podczas równoczesnej objawowej hiperlaktatemii czy zespołu kwasicy metabolicznej)
Zaburzenia żołądka i jelit:	częste: biegunka, bóle brzucha, nudności, niestrawność, niezbyt częste: zapalenie trzustki, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:	niezbyt częste: zapalenie wątroby lub żółtaczką częstość nieznana: niewydolność wątroby, zapalenie wątroby i stłuszczenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	częste: wysypka, świąd niezbyt częste: pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:	niezbyt częste: bóle stawów, bóle mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	częste: zmęczenie niezbyt częste: astenia

* Więcej szczegółów patrz punkt **c. Opis wybranych działań niepożądanych**.

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół reaktywacji immunologicznej: u pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej może dojść do reakcji zapalnych na nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Lipodystrofia i zaburzenia metaboliczne: skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe u pacjentów zakażonych wirusem HIV jest związane z redystrybucją tkanki tłuszczowej w organizmie (lipodystrofia), w tym utratą obwodowej podskórnej tkanki tłuszczowej i w obrębie twarzy, zwiększeniem ilości tłuszczu wewnątrz jamy brzusznej i trzewiach, przerostem piersi i odkładaniem się tłuszczu na powierzchni grzbietowo-szyjnej (bawoli kark). W randomizowanym kontrolowanym badaniu klinicznym u wcześniej nieleczonych pacjentów kliniczna postać lipoatrofii występowała u większej liczby pacjentów leczonych stawudyną niż leczonych innymi NRTI (tenofowir lub abakawir). W jednym badaniu, po 2 latach leczenia około 40% pacjentów leczonych stawudyną straciło więcej niż 20% tkanki tłuszczowej kończyn, a po 3 latach ilość tkanki tłuszczowej kończyn wynosiła połowę ilości fizjologicznej (4,5 kg vs około 8 kg). Przypadki i ciężkość lipoatrofii kumulują

się w miarę trwania leczenia; z czasem lipoatrofia może wystąpić u większości pacjentów i często jest nieodwracalna po zaprzestaniu leczenia stawudyną (patrz punkt 4.4).

Stosowanie skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego jest związane z występowaniem zaburzeń metabolicznych takich jak hipertriglicydemia, hipercholesterolemia, oporność na insulinę, hiperglikemia i hiperlaktatemia (patrz punkt 4.4).

Martwica kości: przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Wyniki badań diagnostycznych

Odnotowane nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w grupie pacjentów przyjmujących Zerit w tych dwóch badaniach i trwającym badaniu obserwacyjnym, dotyczyły zwiększenia aktywności enzymatycznej AlAT (>5 x górna granica normy) u 3%, AspAT (>5 x górna granica normy) u 3% i lipazy ($\geq 2,1$ górna granica normy) u 3% pacjentów. Neutropenię (<750 komórek/ mm^3) opisywano u 5%, małopłytkowość (płytki krwi $<50\ 000/\text{mm}^3$) u 2% i małe stężenie hemoglobiny (<8 g/dl) u $< 1\%$ pacjentów otrzymujących produkt Zerit.

W tych badaniach nie oceniano makrocytozy, ale we wcześniejszym badaniu stwierdzono, że jest ona związana ze stosowaniem produktu Zerit (MCV >112 fl występowała u 30% pacjentów otrzymujących Zerit).

d. Dzieci i młodzież

Młodzież, dzieci i niemowlęta: działania niepożądane i poważne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, obserwowane u dzieci w różnym wieku od urodzenia do okresu dojrzewania, które otrzymywały stawudynę w badaniach klinicznych, były generalnie podobne pod względem częstotliwości występowania i rodzaju, do występujących u dorosłych. Jakkolwiek klinicznie istotna neuropatia obwodowa występuje rzadziej. Badania te obejmują: ACTG 240, w którym 105 dzieci w wieku od 3 miesiąca do 6 roku życia otrzymywało Zerit w dawce 2 mg/kg/dobę przez średnio 6,4 miesiące; kontrolowane badanie kliniczne, w którym 185 noworodków otrzymywało sam Zerit w dawce 2 mg/kg/dobę lub w skojarzeniu z didanozyną od urodzenia do 6 tygodnia życia; oraz badanie kliniczne, w którym 8 noworodków otrzymywało Zerit 2 mg/kg/dobę w skojarzeniu z didanozyną i nelfinawirem od urodzenia do 4 tygodnia życia.

W badaniu AI455-094 (patrz także punkt 4.6), okres obserwacji bezpieczeństwa stosowania był ograniczony jedynie do sześciu miesięcy, co może być niewystarczające do wychwycenia odległych neurologicznych działań niepożądanych i toksyczności mitochondrialnej. U 91 niemowląt leczonych stawudyną, poważnymi odchyleniami laboratoryjnymi o stopniu nasilenia 3-4 były: mała liczba granulocytów obojętnochłonnych u 7%, małe stężenie hemoglobiny u 1%, zwiększenie aktywności AlAT u 1%, natomiast nie było zaburzeń aktywności lipazy. Nie zbierano danych dotyczących stężenia kwasu mlekowego w surowicy. Nie obserwowano istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy grupami stosującymi różne leczenie. Występowało jednak zwiększenie śmiertelności niemowląt w grupie leczonej stawudyną i didanozyną (10%) w porównaniu do grup leczonych stawudyną (2%), didanozyną (3%) czy zydowudyną (6%), i większa częstość porodów martwych płodów w grupie stawudyny i didanozyny.

Zaburzenia mitochondrialne: przegląd bazy danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu leku do obrotu pokazuje, że działania niepożądane wskazujące na zaburzenia mitochondrialne opisywano u noworodków i niemowląt otrzymujących jeden lub więcej analogów nukleozydowych (patrz także punkt 4.4). Status zakażenia wirusem HIV u noworodków i niemowląt ≤ 3 miesiąca życia był ujemny, a u starszych niemowląt wykazywał tendencje w kierunku wyniku pozytywnego. Pośród działań niepożądanych u noworodków i niemowląt ≤ 3 miesiąca życia wykazano zwiększenie stężenia kwasu mlekowego, neutropenię, niedokrwistość, małopłytkowość, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zwiększenie stężenia lipidów, w tym hipertriglicydemię. Liczba doniesień u starszych niemowląt była za mała, aby określić profil.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia dotyczące leczenia dorosłych dawkami stawudyny większymi do 12 razy niż dawki zalecane, nie ujawniły ostrej toksyczności tego leku. W wyniku przewlekłego przedawkowania może wystąpić neuropatia obwodowa i zaburzenie czynności wątroby. Średni klirens stawudyny u pacjentów dializowanych wynosi 120 ml/min. Udział klirensu uzyskiwanego podczas hemodializy w całkowitej eliminacji stawudyny w przypadku jej przedawkowania nie jest znany. Nie wiadomo czy stawudyna jest usuwana z organizmu poprzez dializę otrzewnową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy
ATC: J05AF04.

Mechanizm działania: stawudyna, analog tymidyny, jest fosforylowana przez kinazy komórkowe do trifosforanu stawudyny i hamuje odwrotną transkryptazę HIV, współzawodnicząc z substratem naturalnym - trifosforanem tymidyny. Trifosforan stawudyny powoduje także zahamowanie syntezy łańcucha DNA wirusa poprzez zatrzymanie procesu jego wydłużania w związku z brakiem grupy 3'-hydroksylowej, niezbędnej do wydłużania DNA. Komórkowa polimeraza DNA γ jest także wrażliwa na hamowanie przez trifosforan stawudyny, podczas gdy komórkowe polimerazy DNA α i β są hamowane odpowiednio przy stężeniach 4 000 razy i 40 razy większych niż te potrzebne do zahamowania odwrotnej transkryptazy wirusa HIV.

Oporność: leczenie stawudyną może powodować selekcję i (lub) utrzymywać mutacje analogu tymidyny (ang. thymidine analogue mutations – TAM) związane z opornością na zydowudynę. Zmniejszenie wrażliwości *in vitro* jest niewielkie i wymaga dwóch lub więcej TAM (zwykle M41L i T215Y), zanim wrażliwość na stawudynę się zmniejszy (> 1,5 raza). Wymienione TAM występują z podobną częstością w czasie leczenia przeciwwirusowego stawudyną i zydowudyną. Znaczenie kliniczne tych zjawisk sugeruje, że w zasadzie należy unikać stosowania stawudyny, jeśli występują TAM, szczególnie M41L i T215Y. Na aktywność stawudyny wpływa także oporność wielolekowa związana z mutacjami, takimi jak Q151M. Ponadto opisywano mutację K65R u pacjentów otrzymujących stawudynę i dydanozynę lub stawudynę i lamiwudynę, jednakże nie stwierdzono jej u pacjentów stosujących stawudynę w monoterapii. Mutacja V75T jest indukowana *in vitro* przez stawudynę i zmniejsza wrażliwość na stawudynę 2-krotnie. Mutacja ta występuje u ~1% pacjentów otrzymujących stawudynę.

Skuteczność kliniczna

Zerit był badany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, np. didanozyną, lamiwudyną, rytonawirem, indynawirem, sakwinawirem, efawirenzem i nelfinawirem.

U pacjentów nieleczonych wcześniej lekami przeciwretrowirusowymi

W badaniu klinicznym AI455-099 trwającym 48 tygodni, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją stosowano Zerit (40 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z lamiwudyną (150 mg dwa razy na dobę) i efawirenzem (600 mg raz na dobę) u 391 uprzednio nie leczonych pacjentów z medianą liczby komórek CD4 wynoszącą 272/mm³ (zakres od 61 do 1215 komórek/mm³) i medianą ilości HIV-1 RNA wynoszącą 4,8 log₁₀ kopii/ml (zakres od 2,6 do 5,9 log₁₀ kopii/ml) w chwili rozpoczęcia leczenia. Grupę badaną tworzyli głównie mężczyźni (70%) rasy innej niż biała (58%), mediana wieku wynosiła 33 lata (zakres od 18 do 68 lat).

W badaniu klinicznym AI455-096 trwającym 48 tygodni, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją stosowano Zerit (40 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z lamiwudyną (150 mg dwa razy na dobę) i efawirenzem (600 mg raz na dobę) u 76 uprzednio nie leczonych

pacjentów z medianą liczby komórek CD4 wynoszącą 261/mm³ (zakres od 63 do 962 komórek/mm³) i medianą ilości HIV-1 RNA wynoszącą 4,63 log₁₀ kopii/ml (zakres od 3,0 do 5,9 log₁₀ kopii/ml) w chwili rozpoczęcia leczenia. Grupę badaną tworzyli głównie mężczyźni (76%) rasy białej (66%), mediana wieku wynosiła 34 lata (zakres od 22 do 67 lat).

Wyniki badań AI455-099 i AI455-096 przedstawiono w Tabeli 1. Oba badania przygotowano w celu porównania dwóch postaci farmaceutycznych produktu Zerit, z których jedna była postacią dostępną na rynku podawaną w obecnie zarejestrowanych dawkach. Przedstawiono tylko dane dla tej postaci.

Tabela 1: Wyniki skuteczności w 48. tygodniu (Badania AI455-099 i AI455-096)

Wskaźnik	AI455-099	AI455-096
	Zerit + lamiwudyna + efawirenc n=391	Zerit + lamiwudyna + efawirenc n=76
HIV RNA <400 kopii/ml, odpowiedź na leczenie, %		
Wszyscy pacjenci	73	66
HIV RNA <50 kopii /ml, odpowiedź na leczenie, %		
Wszyscy pacjenci	55	38
Średnia zmiana HIV RNA w stosunku do wartości wyjściowej, log₁₀ kopii/ml		
Wszyscy pacjenci	-2.83 (n=321 ^a)	-2.64 (n=58)
Średnia zmiana CD4 w stosunku do wartości wyjściowej, komórki/mm³		
Wszyscy pacjenci	182 (n=314)	195 (n=55)

^a Liczba ocenianych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Stosowanie stawudyny u młodzieży, dzieci i niemowląt jest poparte danymi farmakokinetycznymi i dotyczącymi bezpieczeństwa w grupie dzieci (patrz także punkt 4.8 i 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dorośli

Absorpcja: bezwzględna dostępność biologiczna stawudyny wynosi 86 ± 18%. Po podaniu wielokrotnym dawek doustnych wynoszących 0,5-0,67 mg/kg, wartość C_{max} wynosiła 810±175 ng/ml. Wartości C_{max} i AUC zwiększały się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek po podaniu dożylnym od 0,0625 do 0,75 mg/kg i po podaniu doustnym od 0,033 do 4,0 mg/kg.

U ośmiu pacjentów otrzymujących 40 mg leku dwa razy na dobę na czczo, wartość AUC_{0-12h} w stanie stacjonarnym wynosiła 1284 ± 227 ng·h/ml (18%) (średnia ± SD[% CV]), wartość C_{max} wynosiła 536 ± 146 ng/ml (27%), a C_{min} 9 ± 8 ng/ml (89%).

Badanie prowadzone u pacjentów bez objawów wykazało, że niezależnie od tego czy lek podawany jest na czczo, czy po standardowym, bogatotłuszczowym posiłku, ekspozycja układowa na stawudynę jest podobna, mimo mniejszych wartości C_{max} i większych wartości T_{max}. Kliniczne znaczenie tego zjawiska nie jest znane.

Dystrybucja: pozorna objętość dystrybucji stawudyny w stanie stacjonarnym wynosi 46 ± 21 l. Jej stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym nie było wykrywalne wcześniej niż po 2 godzinach od podania doustnego. Cztery godziny po podaniu stawudyny stosunek stężeń w płynie mózgowo-rdzeniowym do stężeń w osoczu wynosił 0,39 ± 0,06. Nie zaobserwowano istotnej kumulacji stawudyny w trakcie wielokrotnego podawania leku co 6, 8 lub 12 godzin.

Wiązanie stawudyny z białkami surowicy było śladowe w zakresie stężeń od 0,01 do 11,4 µg/ml. Stawudyna jest równo rozmieszczona między krwinkami czerwonymi a osoczem.

Metabolizm: Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom ¹⁴C-stawudyny w dawce 80 mg niezmienną stawudyna odpowiadała za większość całkowitej radioaktywności osocza. Wartość AUC(*inf*) stawudyny stanowiła 61% wartości AUC(*inf*) całkowitej radioaktywności osocza. Do metabolitów należą utleniona stawudyna, glukoronidy stawudyny i jej utlenionego metabolitu oraz

połączenie rybozy z N-acetylocysteina po rozpadzie glikozydowym, co sugeruje, że tymina jest również metabolitem stawudyny.

Eliminacja: po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom ^{14}C -stawudyny w dawce 80 mg około 95% całkowitej radioaktywności stwierdzono w moczu, a 3% w kale. Około 70% dawki stawudyny, podanej doustnie, zostało wydalone z moczem w postaci niezmienionej. Średni klirens nerkowy leku macierzystego wynosił około 272 ml/min, stanowiąc około 67% pozornego klirensu doustnego, co wskazuje na aktywne wydzielanie kanalikowe obok przesączania kłębuszkowego.

U pacjentów zakażonych HIV całkowity klirens stawudyny wynosi 594 ± 164 ml/min, a klirens nerkowy 237 ± 98 ml/min. Całkowity klirens stawudyny jest większy u pacjentów zakażonych HIV, podczas gdy klirens nerkowy jest podobny w grupie zdrowych ochotników i pacjentów zakażonych HIV. Mechanizm powstawania i znaczenie kliniczne tej różnicy nie jest znane. Po podaniu dożylnym 42% dawki (w zakresie od 13% do 87%) jest wydalane w moczu w postaci niezmienionej.

Analogiczne wartości po jednorazowym i wielokrotnym podaniu doustnym wynoszą odpowiednio 35% (zakres: od 8% do 72%) i 40% (zakres: od 12% do 82%). Średni końcowy okres półtrwania stawudyny wynosi od 1,3 godziny do 2,3 godziny po jednorazowym i wielokrotnym podaniu i nie zależy od dawki. *In vitro*, wewnątrzkomórkowy okres półtrwania trójfosforanu stawudyny w komórkach CEM typu T (ludzka linia komórek T limfoblastycznych - ang. human T-lymphoblastoid cell line) i w jednojądrowych komórkach krwi obwodowej wynosi 3,5 godziny, co uzasadnia podawanie stawudyny dwa razy na dobę.

Farmakokinetyka stawudyny była niezależna od czasu, ponieważ stosunek $\text{AUC}_{(\text{ss})}$ w stanie stacjonarnym do $\text{AUC}_{(0-t)}$ po pierwszej dawce był bliski 1. Po podaniu doustnym, zmienność wewnątrz- i międzyosobnicza parametrów farmakokinetycznych stawudyny jest mała, zwykle wynosi odpowiednio około 15% i 25%.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek: klirens stawudyny zmniejsza się wraz ze zmniejszeniem się klirensu kreatyniny. Dlatego zaleca się odpowiednio zmodyfikować dawkowanie produktu Zerit u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności wątroby: farmakokinetyka stawudyny u pacjentów z niewydolnością wątroby była podobna jak u chorych z prawidłową czynnością wątroby.

Dzieci i młodzież

Młodzież, dzieci i niemowlęta: całkowita ekspozycja na stawudynę była porównywalna pomiędzy grupą młodzieży, dzieci i niemowląt otrzymujących dawkę 2 mg/kg/dobę w czasie ≥ 14 dni, a grupą dorosłych otrzymujących dawkę 1 mg/kg/dobę. Pozorny klirens po podaniu doustnym wynosił około 14 ml/min/kg dla dzieci w wieku 5 tygodni do 15 lat, 12 ml/min/kg u noworodków pomiędzy 14 i 28 dniem życia oraz 5 ml/min/kg u noworodków w pierwszej dobie życia. Po upływie 2 do 3 godzin od podania, stosunek stężeń stawudyny w płynie mózgowo-rdzeniowym i w osoczu wynosił od 16% do 125% (średnio $59\% \pm 35\%$).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane uzyskane w badaniach na zwierzętach wskazują na toksyczność w stosunku do zarodka i płodu w przypadku bardzo dużej ekspozycji. Badanie *ex vivo* z zastosowaniem modelu ludzkiego łożyska pokazało, że stawudyna dociera do krążenia płodowego na drodze dyfuzji prostej. Badanie przeprowadzone na szczurach także wykazało przenikanie stawudyny przez łożysko i osiągnięcie stężenia w tkankach płodu stanowiącego około 50% wartości stężenia w osoczu matki.

Genotoksyczność stawudyny wykazano w badaniach *in vitro* w stosunku do limfocytów ludzkich mających zdolność do trifosforylacji (stężenia nie wywołujące efektu nie ustalono), fibroblastów mysich oraz *in vivo*, w teście aberracji chromosomalnych. Podobne wyniki otrzymano w przypadku innych analogów nukleozydów. Stawudyna wykazywała działanie rakotwórcze u myszy (nowotwory wątroby) i szczurów (nowotwory wątroby: wywodzące się z komórek przewodów żółciowych,

komórek wątroby, mieszane i (lub) pochodzenia naczyniowego oraz raki pęcherza moczowego), w przypadku podawania bardzo dużych dawek. Nie obserwowano właściwości rakotwórczych stawudyny w przypadku podawania dawek do 400 mg/kg/dobę u myszy i do 600 mg/kg/dobę u szczurów, które stanowiły odpowiednio 39- i 168-krotność spodziewanej ekspozycji u człowieka, co sugeruje nieistotny potencjał rakotwórczy stawudyny w klinicznym leczeniu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kapsułka zawiera:

Laktozę

Magnezu stearynian

Celulozę mikrokrystaliczną

Glikolan sodowy skrobi

Otoczka kapsulek:

Żelatyna

Żelaza tlenek (E172)

Krzemu dwutlenek

Laurylosiarczan sodu

Tytanu dwutlenek (E171)

Kapsułki oznakowano czarnym tuszem spożywczym zawierającym:

Szelak

Glikol propylenowy

Wodę oczyszczoną

Potasu wodorotlenek

Żelaza tlenek (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z nakrętką zabezpieczoną przed dziećmi (60 kapsulek twardych w butelce)

lub

blistry aklar/aluminium zawierające 14 kapsulek twardych w jednym blisterze, 4 blistry (56 kapsulek twardych) w pudełku kartonowym.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszystkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/009/003 - 004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszej rejestracji: 08 Maja 1996
Data ostatniej re-rejestracji: 08 Czerwca 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zerit 30 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 30 mg stawudyny.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde.

Kapsułka twarda, barwy jasnopomarańczowej i ciemnopomarańczowej, nieprzezroczysta, z nadrukiem "BMS" i numerem kodowym BMS "1966" po jednej stronie i liczbą "30" po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zerit jest wskazany w skojarzonym leczeniu przeciwretrowirusowym pacjentów zakażonych HIV.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w terapii zakażeń HIV (patrz także punkt 4.4).

W celu uzyskania optymalnego wchłaniania, produkt Zerit należy przyjmować na czczo (t.j. co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem), jeżeli taki sposób podawania nie może być zastosowany, lek może być podawany razem z lekkim posiłkiem. Zawartość kapsułek produktu Zerit można także, po ostrożnym otwarciu, mieszać i podawać razem z pożywieniem.

Dorośli: zalecane dawkowanie doustne:

Masa ciała	Dawka produktu Zerit
<60 kg	30 mg dwa razy na dobę (co 12 godzin)
≥60 kg	40 mg dwa razy na dobę

Dzieci i młodzież

Młodzież, dzieci i niemowlęta powyżej 3 miesiąca życia: zalecane dawkowanie doustne:

Masa ciała	Dawka produktu Zerit
<30 kg	1 mg/kg dwa razy na dobę (co 12 godzin)
≥30 kg	dawkowanie jak u dorosłych

U niemowląt w wieku poniżej 3 miesięcy należy stosować produkt Zerit w postaci proszku. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla postaci leku w proszku.

Dostosowanie dawkowania

Neuropatia obwodowa: jeśli wystąpią objawy neuropatii obwodowej (charakteryzującej się zwykle drętwieniem, mrowieniem lub bólem stóp i (lub) dłoni) (patrz punkt 4.4), w uzasadnionych przypadkach należy rozważyć zmianę leczenia na schemat alternatywny. W rzadkich przypadkach, kiedy zmiana nie jest wskazana, należy rozważyć zmniejszenie dawki stawudyny dokładnie monitorując objawy neuropatii obwodowej i utrzymując zadowalającą supresję wirusologiczną.

W każdym przypadku należy uwzględnić zarówno możliwe korzyści wynikające ze zmniejszenia dawki, jak i związane z tym ryzyko (zmniejszenie wewnątrzkomórkowych stężeń leku).

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku: Zerit nie był badany w grupie pacjentów powyżej 65 roku życia.

Zaburzenie czynności wątroby: nie ma konieczności dostosowania początkowego dawkowania.

Zaburzenie czynności nerek: zaleca się następujące dawkowanie:

Masa ciała	Dawkowanie produktu Zerit (w zależności od klirensu kreatyniny)	
	26-50 ml/min	≤ 25 ml/min (w tym pacjenci wymagający dializowania*)
< 60 kg	15 mg dwa razy na dobę	15 mg co 24 godziny
≥ 60 kg	20 mg dwa razy na dobę	20 mg co 24 godziny

* Pacjenci hemodializowani powinni przyjmować produkt Zerit po zakończeniu hemodializy i o tej samej porze w dniach bez dializ.

Klirens stawudyny może być zmieniony u dzieci z zaburzeniem czynności nerek, ponieważ wydalanie nerkowe jest także główną drogą eliminacji stawudyny u dzieci. Dane w tej grupie pacjentów są niewystarczające, aby zalecać określone dostosowanie dawki produktu Zerit, jednak należy wziąć pod uwagę zmniejszenie dawki i (lub) zwiększenie odstępu pomiędzy dawkami, proporcjonalnie do redukcji dokonywanej u dorosłych.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na stawudynę lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie stawudyną związane jest z licznymi działaniami niepożądanymi, takimi jak: kwasica mleczanowa, lipoatrofia i polineuropatia, których prawdopodobną przyczyną jest toksyczność mitochondrialna. Uwzględniając takie zagrożenia należy ocenić u każdego pacjenta stosunek korzyści-ryzyko i dokładnie rozważyć zastosowanie alternatywnych leków przeciwretrowirusowych (patrz: *kwasica mleczanowa, lipodystrofia i zaburzenia metaboliczne oraz neuropatia obwodowa* poniżej oraz punkt 4.8).

Kwasica mleczanowa: w trakcie stosowania leków z grupy nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTIs) obserwowano występowanie kwasicy mleczanowej, zazwyczaj związanej z powiększeniem i stłuszczeniem wątroby. Wczesne objawy (objawowa hiperlaktatemia) to łagodne objawy ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty i ból brzucha), niespecyficzne osłabienie, utrata apetytu, zmniejszenie masy ciała, objawy ze strony układu oddechowego (szybkie i (lub) głębokie oddychanie) lub objawy neurologiczne (w tym osłabienie funkcji motorycznych). Kwasica mleczanowa przebiega z wysoką śmiertelnością i może być związana z zapaleniem trzustki, niewydolnością wątroby, niewydolnością nerek lub porażeniem ruchowym. Kwasica mleczanowa zwykle występowała po kilku lub kilkunastu miesiącach leczenia. Leczenie produktami z grupy NRTIs powinno być przerwane w przypadku stwierdzenia objawowej hiperlaktatemii i kwasicy metabolicznej/mleczanowej, postępującego powiększenia wątroby lub szybko zwiększających się aktywności aminotransferaz. Należy zachować ostrożność w trakcie stosowania leków z grupy NRTIs u wszystkich pacjentów (zwłaszcza u otyłych kobiet) ze stwierdzonym powiększeniem wątroby, zapaleniem wątroby lub innymi znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia choroby wątroby oraz stłuszczenia wątroby (w tym niektóre leki i alkohol). Pacjenci ze współistniejącym zapaleniem wątroby typu C i leczeni alfa-interferonem i rybawiryną, mogą stanowić szczególną grupę ryzyka. Pacjenci z grupy zwiększonego ryzyka powinni być pod ścisłą obserwacją lekarską (patrz także punkt 4.6).

Choroby wątroby: opisywano przypadki zapalenia wątroby lub niewydolności wątroby, mające niekiedy śmiertelny przebieg. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności stawudyny u pacjentów z wcześniej istniejącymi istotnymi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C, u których stosowane jest skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe, znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkich i potencjalnie śmiertelnych działań niepożądanych związanych z oddziaływaniem na wątrobę. W przypadku równoczesnego stosowania leczenia przeciwwirusowego w zapaleniu wątroby typu B lub C, należy zapoznać się także z właściwą dla tych produktów leczniczych informacją o leku.

U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym z czynnym przewlekłym zapaleniem wątroby, stwierdza się częstsze występowanie zaburzeń czynności wątroby w czasie skojarzonego leczenia przeciwtretowirusowego i zgodnie ze standardami postępowania powinni oni być uważnie obserwowani. W przypadku nasilenia choroby wątroby, u takich pacjentów należy rozważyć przerwanie lub całkowite zaprzestanie stosowanego leczenia.

W przypadku szybkiego zwiększania się aktywności aminotransferaz (AlAT/AspT >5 razy górna granica normy), należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Zerit i jakichkolwiek innych leków o możliwym działaniu hepatotoksycznym.

Lipodystrofia i zaburzenia metaboliczne: u pacjentów zakażonych wirusem HIV skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe jest związane z redystrybucją tkanki tłuszczowej w organizmie (lipodystrofia). Mechanizm tego zjawiska nie jest w pełni poznany. Postawiono hipotezę o związku między trzewną lipomatozą i inhibitorami proteazy oraz lipoatrofią a lekami z grupy NRTI. Większe ryzyko lipodystrofii wiąże się z czynnikami osobniczymi, takimi jak starszy wiek, oraz z czynnikami związanymi z lekiem, takimi jak dłuższy okres leczenia przeciwtretowirusowego i towarzyszące mu zaburzenia metaboliczne.

W randomizowanym kontrolowanym badaniu klinicznym u wcześniej nieleczonych pacjentów kliniczna postać lipoatrofii występowała u większej liczby pacjentów leczonych stawudyną niż leczonych innymi analogami nukleozydowymi (tenofowir lub abakawir). Skany uzyskane metodą podwójnej absorpcjometrii energii promieniowania rentgenowskiego (ang. Dual energy x-ray absorptiometry - DEXA) wykazały ogólną utratę tkanki tłuszczowej kończyn u pacjentów leczonych stawudyną w porównaniu do zwiększenia ilości tkanki tłuszczowej kończyn lub braku zmiany jej ilości u pacjentów leczonych innymi analogami nukleozydowymi (abakawir, tenofowir lub zydowudyna). Przypadki i ciężkość lipoatrofii kumulują się w czasie stosowania schematów zawierających stawudynę. W badaniach klinicznych zmiana stawudyny na inne analogi nukleozydowe (tenofowir lub abakawir) powodowała zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej kończyn z umiarkowanym złagodzeniem klinicznych objawów lipoatrofii lub bez jej zmiany. U każdego pacjenta

należy ocenić stosunek korzyść-ryzyko, biorąc pod uwagę zagrożenia związane ze stosowaniem produktu ZERIT, w tym lipoatrofię lub lipodystrofię, i dokładnie rozważyć zastosowanie alternatywnych leków przeciwtretowirusowych. Pacjentów stosujących produkt ZERIT należy rutynowo badać i pytać o objawy lipoatrofii. Jeśli stwierdza się jej rozwój, należy rozważyć zaprzestanie stosowania produktu ZERIT.

Należy rozważyć badanie stężenia lipidów w surowicy i glukozy we krwi na czczo. Zaburzenia lipidowe należy leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.8).

Neuropatia obwodowa: u do 20% pacjentów leczonych produktem ZERIT rozwija się neuropatia obwodowa. Często ujawnia się ona po kilku miesiącach leczenia. Pacjenci z neuropatią obwodową w wywiadzie lub innymi czynnikami ryzyka (na przykład stosowanie alkoholu, leków, takich jak izoniazyd), stanowią grupę zwiększonego ryzyka wystąpienia neuropatii. U pacjentów należy monitorować objawy (utrzymujące się drętwienie, mrowienie albo bóle stóp lub dłoni), a jeśli wystąpią, należy zastosować alternatywne schematy lecznicze (patrz punkt 4.2 i Niezalecane połączenia, poniżej).

Zapalenie trzustki: podczas leczenia produktem Zerit zapalenie trzustki występowało u około 5% pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie w porównaniu do około 2% pacjentów bez zapalenia trzustki w wywiadzie. Pacjenci narażeni na zwiększone ryzyko zapalenia trzustki lub otrzymujący produkty, których stosowanie wiązało się z występowaniem zapalenia trzustki, powinni być starannie obserwowani pod kątem pojawienia się objawów tego zapalenia.

Zespół reaktywacji immunologicznej: U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwtretowirusowej (CART, ang. combination antiretroviral therapy) wystąpić może reakcja zapalna na nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Martwica kości: mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwtretowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Połączenia niezalecane: Donoszono o zapaleniu trzustki (zakończonym oraz niezakończonym zgonem) oraz o neuropatii obwodowej (w niektórych przypadkach o ciężkim przebiegu) u pacjentów zakażonych wirusem HIV otrzymujących stawudynę w połączeniu z hydroksymocznikiem i dydanozyną. W post-marketingowej obserwacji leku donoszono o uszkodzeniu i niewydolności wątroby zakończonych zgonem u pacjentów zakażonych wirusem HIV leczonych lekami antyretrowirusowymi w połączeniu z hydroksymocznikiem. Najczęściej przypadki uszkodzenia wątroby zakończone zgonem dotyczyły pacjentów leczonych stawudyną, hydroksymocznikiem i dydanozyną. Dlatego nie powinno się stosować hydroksymocznika w leczeniu zakażenia wirusem HIV.

Nietolerancja laktozy: kapsułka twarda zawiera laktozę (120 mg). Pacjenci z rzadkimi wrodzonymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub złym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Pacjenci w podeszłym wieku: nie przeprowadzano specjalnych badań produktu Zerit u pacjentów powyżej 65 roku życia.

Dzieci i młodzież

Niemowlęta w wieku poniżej 3 miesiąca życia: dane na temat bezpieczeństwa stosowania są dostępne z badań klinicznych trwającego 6 tygodni leczenia 179 noworodków i niemowląt w wieku poniżej 3 miesiąca życia (patrz punkt 4.8).

Szczególną uwagę należy zwrócić na historię leczenia przeciwretrowirusowego i profil oporności szczepów wirusa HIV u matki.

Zaburzenia mitochondrialne: W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydydów powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów (patrz także p.4.8). Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia), zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, nadmiar tłuszczów). Zaburzenia te są często przemijające. Zgłaszano pewnego rodzaju, ujawniające się z opóźnieniem, zaburzenia neurologiczne (nadciśnienie, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy zaburzenia neurologiczne mają charakter przemijający czy trwałe. Należy kontrolować zarówno stan kliniczny, jak i wyniki badań laboratoryjnych dzieci narażonych w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydydów, nawet jeśli nie wykryto u nich HIV. W przypadku wystąpienia u nich objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na zaburzenia czynności mitochondriów, należy przeprowadzić dokładne badania w celu określenia tych zaburzeń. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwretrowirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu wirusa HIV z matki na dziecko.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ponieważ stawudyna wydalana jest aktywnie przez kanaliki nerkowe, istnieje możliwość wykazywania interakcji stawudyny z innymi, aktywnie wydalanymi lekami, np. z trimetoprimem. Nie obserwowano jednak mających znaczenie kliniczne interakcji farmakokinetycznych między stawudyną i lamiwudyną.

Zydowudyna i stawudyna są fosforylowane przez enzym komórkowy (kinaza tymidynowa), który preferencyjnie fosforyluje zydowudynę, zmniejszając tym samym fosforylację stawudyny do jej trifosforanowych aktywnych metabolitów. Dlatego też nie zaleca się stosowania zydowudyny w skojarzeniu ze stawudyną.

Badania *in vitro* wykazują, że aktywacja stawudyny jest hamowana przez doksorubicynę i rybawiryne, natomiast hamującego wpływu na aktywację stawudyny nie wykazują inne leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV, które ulegają podobnej jak stawudyna fosforylacji (np. didanozyna, zalcytabina, gancyklowir i foskarnet), dlatego skojarzone leczenie stawudyną i doksorubicyną lub rybawiryną powinno być prowadzone z zachowaniem szczególnej uwagi. Nie badano wpływu stawudyny na kinetykę fosforylacji analogów nukleozydów, z wyjątkiem zydowudyny. Nie obserwowano klinicznie znaczących interakcji między stawudyną lub stawudyną w skojarzeniu z didanozyną a nelfinawirem.

Ponieważ stawudyna nie hamuje głównych izoform CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, i CYP3A4 cytochromu P450, jest mało prawdopodobne, aby występowały istotne klinicznie interakcje z lekami metabolizowanymi w tym samym mechanizmie.

Ponieważ stawudyna nie wiąże się z białkami, nie oczekuje się, aby zmieniała farmakokinetykę leków wiążących się z białkami.

Nie przeprowadzono żadnych innych udokumentowanych badań, dotyczących interakcji stawudyny z pozostałymi lekami.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Zerit nie powinien być stosowany w okresie ciąży, chyba że jest to niezbędnie konieczne. Doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży jest ograniczone, ale opisywano przypadki występowania wad wrodzonych i poronień.

Do badania AI455-094 przeprowadzonego w Południowej Afryce, zakwalifikowano 362 pary matka-dziecko w celu oceny transmisji wirusa od matki do dziecka. Do badania włączano uprzednio nie leczone kobiety w ciąży, w 34-36 tygodniu jej trwania i stosowano u nich leczenie przeciwtretowirusowe do momentu porodu. W profilaktyce przeciwtretowirusowej noworodkowi podawano ten sam lek, który otrzymywała matka, w ciągu 36 godzin po porodzie i kontynuowano podawanie przez 6 tygodni. W grupach otrzymujących stawudynę, noworodkom podawano przez 6 tygodni stawudynę w dawce 1 mg/kg dwa razy na dobę. Obserwację prowadzono do 24 tygodnia życia.

Pary matka-dziecko były przydzielane losowo do grup otrzymujących stawudynę (N= 91), didanozynę (94), stawudynę i didanozynę (N= 88) lub zydowudynę (N= 89). Przy przedziale ufności 95% częstość transmisji wirusa od matki do dziecka wynosiła 5,4-19,3% (stawudyna), 5,2-18,7% (didanozyna), 1,3-11,2% (stawudyna i didanozyna) i 1,9-12,6% dla zydowudyny.

Wstępne wyniki uzyskane z tego badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania (patrz także punkt 4.8), wykazały zwiększenie śmiertelności niemowląt w grupie otrzymującej stawudynę i didanozynę (10%) w porównaniu do grup otrzymujących stawudynę (2%), didanozynę (3%) i zydowudynę (6%), z częstszym występowaniem porodów martwych płodów w grupie otrzymującej stawudynę i didanozynę. W tym badaniu nie zbierano danych dotyczących stężenia kwasu mlekowego w surowicy.

Kwasica mleczanowa (patrz punkt 4.4), czasami o przebiegu śmiertelnym, była jednak opisywana u kobiet ciężarnych leczonych równocześnie stawudyną i didanozyną z innymi lekami lub bez innych leków przeciwtretowirusowych. Toksyczność w stosunku do zarodka i płodu była obserwowana jedynie w przypadku stosowania dużych dawek w badaniach na zwierzętach. Badania przedkliniczne wykazały, że stawudyna przenika przez łożysko (patrz punkt 5.3). Do czasu uzyskania dodatkowych danych, produkt Zerit powinien być stosowany u ciężarnych tylko w szczególnie uzasadnionych przypadkach. Informacja jest niewystarczająca, aby zalecać stosowanie produktu Zerit w zapobieganiu transmisji wirusa HIV od matki do dziecka.

Ponadto skojarzone podawanie stawudyny i didanozyny powinno być stosowane z ostrożnością w ciąży i zalecane jest jedynie wtedy, kiedy potencjalne korzyści wyraźnie przewyższają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV, w żadnym wypadku nie karmiły piersią, w celu uniknięcia przeniesienia wirusa HIV.

Dostępne dane na temat wydzielania stawudyny do mleka kobiet nie są wystarczające do oceny ryzyka dla niemowląt. Badania na karmiących szczurach wykazały przenikanie leku do mleka. Matki powinno się więc poinformować o konieczności przerwania karmienia piersią przed rozpoczęciem terapii produktem Zerit.

Płodność

Nie stwierdzono zaburzenia płodności u szczurów narażonych na wysokie stężenia leku (większe do 216 razy od występujących po podaniu zalecanych dawek).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Opierając się na właściwościach farmakodynamicznych stawudyny jest mało prawdopodobne, by produkt Zerit mógł wpływać na zdolność kierowania pojazdami mechanicznymi lub obsługę maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Leczenie stawudyną związane jest z licznymi działaniami niepożądanymi, takimi jak: kwasica mleczanowa, lipoatrofia i polineuropatia, których prawdopodobną przyczyną jest toksyczność mitochondrialna. U każdego pacjenta należy ocenić stosunek korzyść-ryzyko, biorąc pod uwagę możliwe zagrożenia, i dokładnie rozważyć zastosowanie alternatywnych leków przeciwtretowirusowych (patrz punkt 4.4 oraz poniżej).

Przypadki kwasicy mleczanowej, czasami o przebiegu śmiertelnym, zwykle związane z hepatomegalią i stłuszczeniem wątroby, opisywano u mniej niż 1% pacjentów leczonych stawudyną w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi (patrz punkt 4.4).

U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe zawierające product Zerit rzadko obserwowano osłabienie funkcji motorycznych. Większość tych przypadków występowała w przebiegu objawowej hiperlaktatemii lub kwasicy metabolicznej (patrz punkt 4.4). Rozwój osłabienia funkcji motorycznych może naśladować obraz kliniczny zespołu Guillain-Barré (obejmując zaburzenia oddychania). Po zaprzestaniu leczenia objawy mogą utrzymać się lub nasilić.

Zapalenie wątroby lub niewydolność wątroby, które miały w niektórych przypadkach przebieg śmiertelny, opisywano w związku ze stosowaniem stawudyny i innych analogów nukleozydowych (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych stawudyną w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi często obserwowano lipoatrofię (patrz punkt 4.4).

Neuropatię obwodową obserwowano w badaniach oceniających leczenie skojarzone produktem Zerit z lamiwudyną i efawirenzem. Częstość obwodowych objawów neurologicznych wynosiła 19% (6% o nasileniu umiarkowanym i ciężkim), a u 2% pacjentów leczenie przerwano z powodu neuropatii. Objawy neuropatii obwodowej ustępowały zazwyczaj po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia.

Zapalenie trzustki, czasami o przebiegu śmiertelnym, opisywano u 2-3% chorych objętych badaniami klinicznymi z zastosowaniem monoterapii (patrz punkt 4.4). W badaniach oceniających leczenie skojarzone zapalenie trzustki opisywano u mniej niż 1% pacjentów otrzymujących Zerit.

b. Stabelaryzowane podsumowanie działań niepożądanych

Działania niepożądane umiarkowane do ciężkich o przynajmniej możliwym związku z leczeniem (na podstawie oceny badacza) odnotowane u 467 pacjentów leczonych produktem Zerit w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych oraz w długookresowym badaniu obserwacyjnym (całkowity okres obserwacji: mediana 56 tygodni i dochodzący do 119 tygodni) wymieniono poniżej. Podano też działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu, związane ze schematami leczenia przeciwtretowirusowego zawierającymi stawudynę. Częstość działań niepożądanych wymienionych poniżej określono następująco:

bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$) lub częstość nieznana (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:	częstość nieznana: niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia
Zaburzenia endokrynologiczne:	niezbyt częste: ginekomastia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:	częste: lipoatrofia*, lipodystrofia*, bezobjawowa hyperlaktatemia, niezbyt częste: kwasica mleczanowa (niekiedy obejmująca niedowład), jadłowstręt częstość nieznana: cukrzyca, hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne:	częste: depresja niezbyt częste: niepokój, labilność emocjonalna
Zaburzenia układu nerwowego:	częste: obwodowe objawy neurologiczne, w tym neuropatia obwodowa, parestezje i obwodowe zapalenie nerwów, zawroty głowy, niezwykle sny, bóle głowy, bezsenność, zaburzenia myślenia, senność częstość nieznana: osłabienie ruchowe (najczęściej opisywane podczas równoczesnej objawowej hiperlaktatemii czy zespołu kwasicy metabolicznej)
Zaburzenia żołądka i jelit:	częste: biegunka, bóle brzucha, nudności, niestrawność, niezbyt częste: zapalenie trzustki, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:	niezbyt częste: zapalenie wątroby lub żółtaczką częstość nieznana: niewydolność wątroby, zapalenie wątroby i stłuszczenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	częste: wysypka, świąd niezbyt częste: pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:	niezbyt częste: bóle stawów, bóle mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	częste: zmęczenie niezbyt częste: astenia

* Więcej szczegółów patrz punkt **c. Opis wybranych działań niepożądanych**.

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół reaktywacji immunologicznej: u pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej może dojść do reakcji zapalnych na nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Lipodystrofia i zaburzenia metaboliczne: skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe u pacjentów zakażonych wirusem HIV jest związane z redystrybucją tkanki tłuszczowej w organizmie (lipodystrofia), w tym utratą obwodowej podskórnej tkanki tłuszczowej i w obrębie twarzy, zwiększeniem ilości tłuszczu wewnątrz jamy brzusznej i trzewiach, przerostem piersi i odkładaniem się tłuszczu na powierzchni grzbietowo-szyjnej (bawoli kark). W randomizowanym kontrolowanym badaniu klinicznym u wcześniej nieleczonych pacjentów kliniczna postać lipoatrofii występowała u większej liczby pacjentów leczonych stawudyną niż leczonych innymi NRTI (tenofowir lub abakawir). W jednym badaniu, po 2 latach leczenia około 40% pacjentów leczonych stawudyną straciło więcej niż 20% tkanki tłuszczowej kończyn, a po 3 latach ilość tkanki tłuszczowej kończyn wynosiła połowę ilości fizjologicznej (4,5 kg vs około 8 kg). Przypadki i ciężkość lipoatrofii kumulują

się w miarę trwania leczenia; z czasem lipoatrofia może wystąpić u większości pacjentów i często jest nieodwracalna po zaprzestaniu leczenia stawudyną (patrz punkt 4.4).

Stosowanie skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego jest związane z występowaniem zaburzeń metabolicznych takich jak hipertriglicydemia, hipercholesterolemia, oporność na insulinę, hiperglikemia i hiperlaktatemia (patrz punkt 4.4).

Martwica kości: przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Wyniki badań diagnostycznych

Odnotowane nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w grupie pacjentów przyjmujących Zerit w tych dwóch badaniach i trwającym badaniu obserwacyjnym, dotyczyły zwiększenia aktywności enzymatycznej AlAT (>5 x górna granica normy) u 3%, AspAT (>5 x górna granica normy) u 3% i lipazy ($\geq 2,1$ górna granica normy) u 3% pacjentów. Neutropenię (<750 komórek/ mm^3) opisywano u 5%, małopłytkowość (płytki krwi $<50\ 000/\text{mm}^3$) u 2% i małe stężenie hemoglobiny (<8 g/dl) u $< 1\%$ pacjentów otrzymujących produkt Zerit.

W tych badaniach nie oceniano makrocytozy, ale we wcześniejszym badaniu stwierdzono, że jest ona związana ze stosowaniem produktu Zerit (MCV >112 fl występowała u 30% pacjentów otrzymujących Zerit).

d. Dzieci i młodzież

Młodzież, dzieci i niemowlęta: działania niepożądane i poważne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, obserwowane u dzieci w różnym wieku od urodzenia do okresu dojrzewania, które otrzymywały stawudynę w badaniach klinicznych, były generalnie podobne pod względem częstotliwości występowania i rodzaju, do występujących u dorosłych. Jakkolwiek klinicznie istotna neuropatia obwodowa występuje rzadziej. Badania te obejmują: ACTG 240, w którym 105 dzieci w wieku od 3 miesiąca do 6 roku życia otrzymywało Zerit w dawce 2 mg/kg/dobę przez średnio 6,4 miesiące; kontrolowane badanie kliniczne, w którym 185 noworodków otrzymywało sam Zerit w dawce 2 mg/kg/dobę lub w skojarzeniu z didanozyną od urodzenia do 6 tygodnia życia; oraz badanie kliniczne, w którym 8 noworodków otrzymywało Zerit 2 mg/kg/dobę w skojarzeniu z didanozyną i nelfinawirem od urodzenia do 4 tygodnia życia.

W badaniu AI455-094 (patrz także punkt 4.6), okres obserwacji bezpieczeństwa stosowania był ograniczony jedynie do sześciu miesięcy, co może być niewystarczające do wychwycenia odległych neurologicznych działań niepożądanych i toksyczności mitochondrialnej. U 91 niemowląt leczonych stawudyną, poważnymi odchyleniami laboratoryjnymi o stopniu nasilenia 3-4 były: mała liczba granulocytów obojętnochłonnych u 7%, małe stężenie hemoglobiny u 1%, zwiększenie aktywności AlAT u 1%, natomiast nie było zaburzeń aktywności lipazy. Nie zbierano danych dotyczących stężenia kwasu mlekowego w surowicy. Nie obserwowano istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy grupami stosującymi różne leczenie. Występowało jednak zwiększenie śmiertelności niemowląt w grupie leczonej stawudyną i didanozyną (10%) w porównaniu do grup leczonych stawudyną (2%), didanozyną (3%) czy zydowudyną (6%), i większa częstość porodów martwych płodów w grupie stawudyny i didanozyny.

Zaburzenia mitochondrialne: przegląd bazy danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu leku do obrotu pokazuje, że działania niepożądane wskazujące na zaburzenia mitochondrialne opisywano u noworodków i niemowląt otrzymujących jeden lub więcej analogów nukleozydowych (patrz także punkt 4.4). Status zakażenia wirusem HIV u noworodków i niemowląt ≤ 3 miesiąca życia był ujemny, a u starszych niemowląt wykazywał tendencje w kierunku wyniku pozytywnego. Pośród działań niepożądanych u noworodków i niemowląt ≤ 3 miesiąca życia wykazano zwiększenie stężenia kwasu mlekowego, neutropenię, niedokrwistość, małopłytkowość, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zwiększenie stężenia lipidów, w tym hipertriglicydemię. Liczba doniesień u starszych niemowląt była za mała, aby określić profil.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia dotyczące leczenia dorosłych dawkami stawudyny większymi do 12 razy niż dawki zalecane, nie ujawniły ostrej toksyczności tego leku. W wyniku przewlekłego przedawkowania może wystąpić neuropatia obwodowa i zaburzenie czynności wątroby. Średni klirens stawudyny u pacjentów dializowanych wynosi 120 ml/min. Udział klirensu uzyskiwanego podczas hemodializy w całkowitej eliminacji stawudyny w przypadku jej przedawkowania nie jest znany. Nie wiadomo czy stawudyna jest usuwana z organizmu poprzez dializę otrzewnową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy
ATC: J05AF04.

Mechanizm działania: stawudyna, analog tymidyny, jest fosforylowana przez kinazy komórkowe do trifosforanu stawudyny i hamuje odwrotną transkryptazę HIV, współzawodnicząc z substratem naturalnym - trifosforanem tymidyny. Trifosforan stawudyny powoduje także zahamowanie syntezy łańcucha DNA wirusa poprzez zatrzymanie procesu jego wydłużania w związku z brakiem grupy 3'-hydroksylowej, niezbędnej do wydłużania DNA. Komórkowa polimeraza DNA γ jest także wrażliwa na hamowanie przez trifosforan stawudyny, podczas gdy komórkowe polimerazy DNA α i β są hamowane odpowiednio przy stężeniach 4 000 razy i 40 razy większych niż te potrzebne do zahamowania odwrotnej transkryptazy wirusa HIV.

Oporność: leczenie stawudyną może powodować selekcję i (lub) utrzymywać mutacje analogu tymidyny (ang. thymidine analogue mutations – TAM) związane z opornością na zydowudynę. Zmniejszenie wrażliwości *in vitro* jest niewielkie i wymaga dwóch lub więcej TAM (zwykle M41L i T215Y), zanim wrażliwość na stawudynę się zmniejszy (> 1,5 raza).

Wymienione TAM występują z podobną częstością w czasie leczenia przeciwwirusowego stawudyną i zydowudyną. Znaczenie kliniczne tych zjawisk sugeruje, że w zasadzie należy unikać stosowania stawudyny, jeśli występują TAM, szczególnie M41L i T215Y.

Na aktywność stawudyny wpływa także oporność wielolekowa związana z mutacjami, takimi jak Q151M. Ponadto opisywano mutację K65R u pacjentów otrzymujących stawudynę i dydanozynę lub stawudynę i lamiwudynę, jednakże nie stwierdzono jej u pacjentów stosujących stawudynę w monoterapii. Mutacja V75T jest indukowana *in vitro* przez stawudynę i zmniejsza wrażliwość na stawudynę 2-krotnie. Mutacja ta występuje u ~1% pacjentów otrzymujących stawudynę.

Skuteczność kliniczna

Zerit był badany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, np. didanozyną, lamiwudyną, rytonawirem, indynawirem, sakwinawirem, efawirenzem i nelfinawirem.

U pacjentów nieleczonych wcześniej lekami przeciwretrowirusowymi

W badaniu klinicznym AI455-099 trwającym 48 tygodni, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją stosowano Zerit (40 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z lamiwudyną (150 mg dwa razy na dobę) i efawirenzem (600 mg raz na dobę) u 391 uprzednio nie leczonych pacjentów z medianą liczby komórek CD4 wynoszącą 272/mm³ (zakres od 61 do 1215 komórek/mm³) i medianą ilości HIV-1 RNA wynoszącą 4,8 log₁₀ kopii/ml (zakres od 2,6 do 5,9 log₁₀ kopii/ml) w chwili rozpoczęcia leczenia. Grupę badaną tworzyli głównie mężczyźni (70%) rasy innej niż biała (58%), mediana wieku wynosiła 33 lata (zakres od 18 do 68 lat).

W badaniu klinicznym AI455-096 trwającym 48 tygodni, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją stosowano Zerit (40 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z lamiwudyną (150 mg dwa razy na dobę) i efawirenzem (600 mg raz na dobę) u 76 uprzednio nie leczonych

pacjentów z medianą liczby komórek CD4 wynoszącą 261/mm³ (zakres od 63 do 962 komórek/mm³) i medianą ilości HIV-1 RNA wynoszącą 4,63 log₁₀ kopii/ml (zakres od 3,0 do 5,9 log₁₀ kopii/ml) w chwili rozpoczęcia leczenia. Grupę badaną tworzyli głównie mężczyźni (76%) rasy białej (66%), mediana wieku wynosiła 34 lata (zakres od 22 do 67 lat).

Wyniki badań AI455-099 i AI455-096 przedstawiono w Tabeli 1. Oba badania przygotowano w celu porównania dwóch postaci farmaceutycznych produktu Zerit, z których jedna była postacią dostępną na rynku podawaną w obecnie zarejestrowanych dawkach. Przedstawiono tylko dane dla tej postaci.

Tabela 1: Wyniki skuteczności w 48. tygodniu (Badania AI455-099 i AI455-096)

Wskaźnik	AI455-099	AI455-096
	Zerit + lamiwudyna + efawirenc n=391	Zerit + lamiwudyna + efawirenc n=76
HIV RNA <400 kopii/ml, odpowiedź na leczenie, %		
Wszyscy pacjenci	73	66
HIV RNA <50 kopii/ml, odpowiedź na leczenie, %		
Wszyscy pacjenci	55	38
Średnia zmiana HIV RNA w stosunku do wartości wyjściowej, log₁₀ kopii/ml		
Wszyscy pacjenci	-2.83 (n=321 ^a)	-2.64 (n=58)
Średnia zmiana CD4 w stosunku do wartości wyjściowej, komórki/mm³		
Wszyscy pacjenci	182 (n=314)	195 (n=55)

^a Liczba ocenianych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Stosowanie stawudyny u młodzieży, dzieci i niemowląt jest poparte danymi farmakokinetycznymi i dotyczącymi bezpieczeństwa w grupie dzieci (patrz także punkt 4.8 i 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dorośli

Absorpcja: bezwzględna dostępność biologiczna stawudyny wynosi 86 ± 18%. Po podaniu wielokrotnym dawek doustnych wynoszących 0,5-0,67 mg/kg, wartość C_{max} wynosiła 810±175 ng/ml. Wartości C_{max} i AUC zwiększały się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek po podaniu dożylnym od 0,0625 do 0,75 mg/kg i po podaniu doustnym od 0,033 do 4,0 mg/kg.

U ośmiu pacjentów otrzymujących 40 mg leku dwa razy na dobę na czczo, wartość AUC_{0-12h} w stanie stacjonarnym wynosiła 1284 ± 227 ng·h/ml (18%) (średnia ± SD[% CV]), wartość C_{max} wynosiła 536 ± 146 ng/ml (27%), a C_{min} 9 ± 8 ng/ml (89%).

Badanie prowadzone u pacjentów bez objawów wykazało, że niezależnie od tego czy lek podawany jest na czczo, czy po standardowym, bogatotłuszczowym posiłku, ekspozycja układowa na stawudynę jest podobna, mimo mniejszych wartości C_{max} i większych wartości T_{max}. Kliniczne znaczenie tego zjawiska nie jest znane.

Dystrybucja: pozorna objętość dystrybucji stawudyny w stanie stacjonarnym wynosi 46 ± 21 l. Jej stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym nie było wykrywalne wcześniej niż po 2 godzinach od podania doustnego. Cztery godziny po podaniu stawudyny stosunek stężeń w płynie mózgowo-rdzeniowym do stężeń w osoczu wynosił 0,39 ± 0,06. Nie zaobserwowano istotnej kumulacji stawudyny w trakcie wielokrotnego podawania leku co 6, 8 lub 12 godzin.

Wiązanie stawudyny z białkami surowicy było śladowe w zakresie stężeń od 0,01 do 11,4 µg/ml. Stawudyna jest równo rozmieszczona między krwinkami czerwonymi a osoczem.

Metabolizm: Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom ¹⁴C-stawudyny w dawce 80 mg niezmienną stawudyna odpowiadała za większość całkowitej radioaktywności osocza. Wartość AUC(*inf*) stawudyny stanowiła 61% wartości AUC(*inf*) całkowitej radioaktywności osocza. Do metabolitów należą utleniona stawudyna, glukoronidy stawudyny i jej utlenionego metabolitu oraz

połączenie rybozy z N-acetylocysteina po rozpadzie glikozydowym, co sugeruje, że tymina jest również metabolitem stawudyny.

Eliminacja: po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom ^{14}C -stawudyny w dawce 80 mg około 95% całkowitej radioaktywności stwierdzono w moczu, a 3% w kale. Około 70% dawki stawudyny, podanej doustnie, zostało wydalone z moczem w postaci niezmienionej. Średni klirens nerkowy leku macierzystego wynosił około 272 ml/min, stanowiąc około 67% pozornego klirensu doustnego, co wskazuje na aktywne wydzielanie kanalikowe obok przesączania kłębuszkowego.

U pacjentów zakażonych HIV całkowity klirens stawudyny wynosi 594 ± 164 ml/min, a klirens nerkowy 237 ± 98 ml/min. Całkowity klirens stawudyny jest większy u pacjentów zakażonych HIV, podczas gdy klirens nerkowy jest podobny w grupie zdrowych ochotników i pacjentów zakażonych HIV. Mechanizm powstawania i znaczenie kliniczne tej różnicy nie jest znane. Po podaniu dożylnym 42% dawki (w zakresie od 13% do 87%) jest wydalone w moczu w postaci niezmienionej.

Analogiczne wartości po jednorazowym i wielokrotnym podaniu doustnym wynoszą odpowiednio 35% (zakres: od 8% do 72%) i 40% (zakres: od 12% do 82%). Średni końcowy okres półtrwania stawudyny wynosi od 1,3 godziny do 2,3 godziny po jednorazowym i wielokrotnym podaniu i nie zależy od dawki. *In vitro*, wewnątrzkomórkowy okres półtrwania trójfosforanu stawudyny w komórkach CEM typu T (ludzka linia komórek T limfoblastycznych - ang. human T-lymphoblastoid cell line) i w jednojądrowych komórkach krwi obwodowej wynosi 3,5 godziny, co uzasadnia podawanie stawudyny dwa razy na dobę.

Farmakokinetyka stawudyny była niezależna od czasu, ponieważ stosunek $\text{AUC}_{(\text{ss})}$ w stanie stacjonarnym do $\text{AUC}_{(0-t)}$ po pierwszej dawce był bliski 1. Po podaniu doustnym, zmienność wewnątrz- i międzyosobnicza parametrów farmakokinetycznych stawudyny jest mała, zwykle wynosi odpowiednio około 15% i 25%.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek: klirens stawudyny zmniejsza się wraz ze zmniejszeniem się klirensu kreatyniny. Dlatego zaleca się odpowiednio zmodyfikować dawkowanie produktu Zerit u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności wątroby: farmakokinetyka stawudyny u pacjentów z niewydolnością wątroby była podobna jak u chorych z prawidłową czynnością wątroby.

Dzieci i młodzież

Młodzież, dzieci i niemowlęta: całkowita ekspozycja na stawudynę była porównywalna pomiędzy grupą młodzieży, dzieci i niemowląt otrzymujących dawkę 2 mg/kg/dobę w czasie ≥ 14 dni, a grupą dorosłych otrzymujących dawkę 1 mg/kg/dobę. Pozorny klirens po podaniu doustnym wynosił około 14 ml/min/kg dla dzieci w wieku 5 tygodni do 15 lat, 12 ml/min/kg u noworodków pomiędzy 14 i 28 dniem życia oraz 5 ml/min/kg u noworodków w pierwszej dobie życia. Po upływie 2 do 3 godzin od podania, stosunek stężeń stawudyny w płynie mózgowo-rdzeniowym i w osoczu wynosił od 16% do 125% (średnio $59\% \pm 35\%$).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane uzyskane w badaniach na zwierzętach wskazują na toksyczność w stosunku do zarodka i płodu w przypadku bardzo dużej ekspozycji. Badanie *ex vivo* z zastosowaniem modelu ludzkiego łożyska pokazało, że stawudyna dociera do krążenia płodowego na drodze dyfuzji prostej. Badanie przeprowadzone na szczurach także wykazało przenikanie stawudyny przez łożysko i osiągnięcie stężenia w tkankach płodu stanowiącego około 50% wartości stężenia w osoczu matki.

Genotoksyczność stawudyny wykazano w badaniach *in vitro* w stosunku do limfocytów ludzkich mających zdolność do trifosforylacji (stężenia nie wywołujące efektu nie ustalono), fibroblastów mysich oraz *in vivo*, w teście aberracji chromosomalnych. Podobne wyniki otrzymano w przypadku innych analogów nukleozydów. Stawudyna wykazywała działanie rakotwórcze u myszy (nowotwory wątroby) i szczurów (nowotwory wątroby: wywodzące się z komórek przewodów żółciowych,

komórek wątroby, mieszane i (lub) pochodzenia naczyniowego oraz raki pęcherza moczowego), w przypadku podawania bardzo dużych dawek. Nie obserwowano właściwości rakotwórczych stawudyny w przypadku podawania dawek do 400 mg/kg/dobę u myszy i do 600 mg/kg/dobę u szczurów, które stanowiły odpowiednio 39- i 168-krotność spodziewanej ekspozycji u człowieka, co sugeruje nieistotny potencjał rakotwórczy stawudyny w klinicznym leczeniu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kapsułka zawiera:

Laktozę

Magnezu stearynian

Celulozę mikrokrystaliczną

Glikolan sodowy skrobi

Otoczka kapsulek:

Żelatyna

Żelaza tlenek (E172)

Krzemu dwutlenek

Laurylosiarczan sodu

Tytanu dwutlenek (E171)

Kapsułki oznakowano czarnym tuszem spożywczym zawierającym:

Szelak

Glikol propylenowy

Wodę oczyszczoną

Potasu wodorotlenek

Żelaza tlenek (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z nakrętką zabezpieczoną przed dziećmi (60 kapsulek twardych w butelce)

lub

blistry aklar/aluminium zawierające 14 kapsulek twardych w jednym blisterze, 4 blistry (56 kapsulek twardych) w pudełku kartonowym.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszystkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/009/005 - 006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszej rejestracji: 08 Maja 1996
Data ostatniej re-rejestracji: 08 Czerwca 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zerit 40 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 40 mg stawudyny.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde.

Kapsułka twarda, barwy ciemnopomarańczowej, nieprzezroczysta, z nadrukiem "BMS" i numerem kodowym BMS "1967" po jednej stronie i liczbą "40" po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zerit jest wskazany w skojarzonym leczeniu przeciwretrowirusowym pacjentów zakażonych HIV.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w terapii zakażeń HIV (patrz także punkt 4.4).

W celu uzyskania optymalnego wchłaniania, produkt Zerit należy przyjmować na czczo (t.j. co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem), jeżeli taki sposób podawania nie może być zastosowany, lek może być podawany razem z lekkim posiłkiem. Zawartość kapsułek produktu Zerit można także, po ostrożnym otwarciu, mieszać i podawać razem z pożywieniem.

Dorośli: zalecane dawkowanie doustne:

Masa ciała	Dawka produktu Zerit
<60 kg	30 mg dwa razy na dobę (co 12 godzin)
≥60 kg	40 mg dwa razy na dobę

Dzieci i młodzież

Młodzież, dzieci i niemowlęta powyżej 3 miesiąca życia: zalecane dawkowanie doustne:

Masa ciała	Dawka produktu Zerit
<30 kg	1 mg/kg dwa razy na dobę (co 12 godzin)
≥30 kg	dawkowanie jak u dorosłych

U niemowląt w wieku poniżej 3 miesięcy należy stosować produkt Zerit w postaci proszku. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla postaci leku w proszku.

Dostosowanie dawkowania

Neuropatia obwodowa: jeśli wystąpią objawy neuropatii obwodowej (charakteryzującej się zwykle drętwieniem, mrowieniem lub bólem stóp i (lub) dłoni) (patrz punkt 4.4), w uzasadnionych przypadkach należy rozważyć zmianę leczenia na schemat alternatywny. W rzadkich przypadkach, kiedy zmiana nie jest wskazana, należy rozważyć zmniejszenie dawki stawudyny dokładnie monitorując objawy neuropatii obwodowej i utrzymując zadowalającą supresję wirusologiczną.

W każdym przypadku należy uwzględnić zarówno możliwe korzyści wynikające ze zmniejszenia dawki, jak i związane z tym ryzyko (zmniejszenie wewnątrzkomórkowych stężeń leku).

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku: Zerit nie był badany w grupie pacjentów powyżej 65 roku życia.

Zaburzenie czynności wątroby: nie ma konieczności dostosowania początkowego dawkowania.

Zaburzenie czynności nerek: zaleca się następujące dawkowanie:

Masa ciała	Dawkowanie produktu Zerit (w zależności od klirensu kreatyniny)	
	26-50 ml/min	≤ 25 ml/min (w tym pacjenci wymagający dializowania*)
< 60 kg	15 mg dwa razy na dobę	15 mg co 24 godziny
≥ 60 kg	20 mg dwa razy na dobę	20 mg co 24 godziny

* Pacjenci hemodializowani powinni przyjmować produkt Zerit po zakończeniu hemodializy i o tej samej porze w dniach bez dializ.

Klirens stawudyny może być zmieniony u dzieci z zaburzeniem czynności nerek, ponieważ wydalanie nerkowe jest także główną drogą eliminacji stawudyny u dzieci. Dane w tej grupie pacjentów są niewystarczające, aby zalecać określone dostosowanie dawki produktu Zerit, jednak należy wziąć pod uwagę zmniejszenie dawki i (lub) zwiększenie odstępu pomiędzy dawkami, proporcjonalnie do redukcji dokonywanej u dorosłych.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na stawudynę lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie stawudyną związane jest z licznymi działaniami niepożądanymi, takimi jak: kwasica mleczanowa, lipoatrofia i polineuropatia, których prawdopodobną przyczyną jest toksyczność mitochondrialna. Uwzględniając takie zagrożenia należy ocenić u każdego pacjenta stosunek korzyści-ryzyko i dokładnie rozważyć zastosowanie alternatywnych leków przeciwretrowirusowych (patrz: *kwasica mleczanowa, lipodystrofia i zaburzenia metaboliczne oraz neuropatia obwodowa* poniżej oraz punkt 4.8).

Kwasica mleczanowa: w trakcie stosowania leków z grupy nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTIs) obserwowano występowanie kwasicy mleczanowej, zazwyczaj związanej z powiększeniem i stłuszczeniem wątroby. Wczesne objawy (objawowa hiperlaktatemia) to łagodne objawy ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty i ból brzucha), niespecyficzne osłabienie, utrata apetytu, zmniejszenie masy ciała, objawy ze strony układu oddechowego (szybkie i (lub) głębokie oddychanie) lub objawy neurologiczne (w tym osłabienie funkcji motorycznych). Kwasica mleczanowa przebiega z wysoką śmiertelnością i może być związana z zapaleniem trzustki, niewydolnością wątroby, niewydolnością nerek lub porażeniem ruchowym. Kwasica mleczanowa zwykle występowała po kilku lub kilkunastu miesiącach leczenia. Leczenie produktami z grupy NRTIs powinno być przerwane w przypadku stwierdzenia objawowej hiperlaktatemii i kwasicy metabolicznej/mleczanowej, postępującego powiększenia wątroby lub szybko zwiększających się aktywności aminotransferaz. Należy zachować ostrożność w trakcie stosowania leków z grupy NRTIs u wszystkich pacjentów (zwłaszcza u otyłych kobiet) ze stwierdzonym powiększeniem wątroby, zapaleniem wątroby lub innymi znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia choroby wątroby oraz stłuszczenia wątroby (w tym niektóre leki i alkohol). Pacjenci ze współistniejącym zapaleniem wątroby typu C i leczeni alfa-interferonem i rybawiryną, mogą stanowić szczególną grupę ryzyka. Pacjenci z grupy zwiększonego ryzyka powinni być pod ścisłą obserwacją lekarską (patrz także punkt 4.6).

Choroby wątroby: opisywano przypadki zapalenia wątroby lub niewydolności wątroby, mające niekiedy śmiertelny przebieg. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności stawudyny u pacjentów z wcześniej istniejącymi istotnymi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C, u których stosowane jest skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe, znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkich i potencjalnie śmiertelnych działań niepożądanych związanych z oddziaływaniem na wątrobę. W przypadku równoczesnego stosowania leczenia przeciwwirusowego w zapaleniu wątroby typu B lub C, należy zapoznać się także z właściwą dla tych produktów leczniczych informacją o leku.

U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym z czynnym przewlekłym zapaleniem wątroby, stwierdza się częstsze występowanie zaburzeń czynności wątroby w czasie skojarzonego leczenia przeciwtretowirusowego i zgodnie ze standardami postępowania powinni oni być uważnie obserwowani. W przypadku nasilenia choroby wątroby, u takich pacjentów należy rozważyć przerwanie lub całkowite zaprzestanie stosowanego leczenia.

W przypadku szybkiego zwiększania się aktywności aminotransferaz (AlAT/AspT >5 razy górna granica normy), należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Zerit i jakichkolwiek innych leków o możliwym działaniu hepatotoksycznym.

Lipodystrofia i zaburzenia metaboliczne: u pacjentów zakażonych wirusem HIV skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe jest związane z redystrybucją tkanki tłuszczowej w organizmie (lipodystrofia). Mechanizm tego zjawiska nie jest w pełni poznany. Postawiono hipotezę o związku między trzewną lipomatozą i inhibitorami proteazy oraz lipoatrofią a lekami z grupy NRTI. Większe ryzyko lipodystrofii wiąże się z czynnikami osobniczymi, takimi jak starszy wiek, oraz z czynnikami związanymi z lekiem, takimi jak dłuższy okres leczenia przeciwtretowirusowego i towarzyszące mu zaburzenia metaboliczne.

W randomizowanym kontrolowanym badaniu klinicznym u wcześniej nieleczonych pacjentów kliniczna postać lipoatrofii występowała u większej liczby pacjentów leczonych stawudyną niż leczonych innymi analogami nukleozydowymi (tenofowir lub abakawir). Skany uzyskane metodą podwójnej absorpcjometrii energii promieniowania rentgenowskiego (ang. Dual energy x-ray absorptiometry - DEXA) wykazały ogólną utratę tkanki tłuszczowej kończyn u pacjentów leczonych stawudyną w porównaniu do zwiększenia ilości tkanki tłuszczowej kończyn lub braku zmiany jej ilości u pacjentów leczonych innymi analogami nukleozydowymi (abakawir, tenofowir lub zydowudyna). Przypadki i ciężkość lipoatrofii kumulują się w czasie stosowania schematów zawierających stawudynę. W badaniach klinicznych zmiana stawudyny na inne analogi nukleozydowe (tenofowir lub abakawir) powodowała zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej kończyn z umiarkowanym złagodzeniem klinicznych objawów lipoatrofii lub bez jej zmiany. U każdego pacjenta

należy ocenić stosunek korzyść-ryzyko, biorąc pod uwagę zagrożenia związane ze stosowaniem produktu ZERIT, w tym lipoatrofię lub lipodystrofię, i dokładnie rozważyć zastosowanie alternatywnych leków przeciwtretrowirusowych. Pacjentów stosujących produkt ZERIT należy rutynowo badać i pytać o objawy lipoatrofii. Jeśli stwierdza się jej rozwój, należy rozważyć zaprzestanie stosowania produktu ZERIT.

Należy rozważyć badanie stężenia lipidów w surowicy i glukozy we krwi na czczo. Zaburzenia lipidowe należy leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.8).

Neuropatia obwodowa: u do 20% pacjentów leczonych produktem ZERIT rozwija się neuropatia obwodowa. Często ujawnia się ona po kilku miesiącach leczenia. Pacjenci z neuropatią obwodową w wywiadzie lub innymi czynnikami ryzyka (na przykład stosowanie alkoholu, leków, takich jak izoniazyd), stanowią grupę zwiększonego ryzyka wystąpienia neuropatii. U pacjentów należy monitorować objawy (utrzymujące się drętwienie, mrowienie albo bóle stóp lub dłoni), a jeśli wystąpią, należy zastosować alternatywne schematy lecznicze (patrz punkt 4.2 i Niezalecane połączenia, poniżej).

Zapalenie trzustki: podczas leczenia produktem Zerit zapalenie trzustki występowało u około 5% pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie w porównaniu do około 2% pacjentów bez zapalenia trzustki w wywiadzie. Pacjenci narażeni na zwiększone ryzyko zapalenia trzustki lub otrzymujący produkty, których stosowanie wiązało się z występowaniem zapalenia trzustki, powinni być starannie obserwowani pod kątem pojawienia się objawów tego zapalenia.

Zespół reaktywacji immunologicznej: U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwtretrowirusowej (CART, ang. combination antiretroviral therapy) wystąpić może reakcja zapalna na nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Martwica kości: mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwtretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Połączenia niezalecane: Donoszono o zapaleniu trzustki (zakończonym oraz niezakończonym zgonem) oraz o neuropatii obwodowej (w niektórych przypadkach o ciężkim przebiegu) u pacjentów zakażonych wirusem HIV otrzymujących stawudynę w połączeniu z hydroksymocznikiem i dydanozyną. W post-marketingowej obserwacji leku donoszono o uszkodzeniu i niewydolności wątroby zakończonych zgonem u pacjentów zakażonych wirusem HIV leczonych lekami antyretrowirusowymi w połączeniu z hydroksymocznikiem. Najczęściej przypadki uszkodzenia wątroby zakończone zgonem dotyczyły pacjentów leczonych stawudyną, hydroksymocznikiem i dydanozyną. Dlatego nie powinno się stosować hydroksymocznika w leczeniu zakażenia wirusem HIV.

Nietolerancja laktozy: kapsułka twarda zawiera laktozę (120 mg). Pacjenci z rzadkimi wrodzonymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub złym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Pacjenci w podeszłym wieku: nie przeprowadzano specjalnych badań produktu Zerit u pacjentów powyżej 65 roku życia.

Dzieci i młodzież

Niemowlęta w wieku poniżej 3 miesiąca życia: dane na temat bezpieczeństwa stosowania są dostępne z badań klinicznych trwającego 6 tygodni leczenia 179 noworodków i niemowląt w wieku poniżej 3 miesiąca życia (patrz punkt 4.8).

Szczególną uwagę należy zwrócić na historię leczenia przeciwretrowirusowego i profil oporności szczepów wirusa HIV u matki.

Zaburzenia mitochondrialne: W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydydów powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów (patrz także p.4.8). Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia), zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, nadmiar tłuszczów). Zaburzenia te są często przemijające. Zgłaszano pewnego rodzaju, ujawniające się z opóźnieniem, zaburzenia neurologiczne (nadciśnienie, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy zaburzenia neurologiczne mają charakter przemijający czy trwałe. Należy kontrolować zarówno stan kliniczny, jak i wyniki badań laboratoryjnych dzieci narażonych w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydydów, nawet jeśli nie wykryto u nich HIV. W przypadku wystąpienia u nich objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na zaburzenia czynności mitochondriów, należy przeprowadzić dokładne badania w celu określenia tych zaburzeń. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwretrowirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu wirusa HIV z matki na dziecko.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ponieważ stawudyna wydalana jest aktywnie przez kanaliki nerkowe, istnieje możliwość wykazywania interakcji stawudyny z innymi, aktywnie wydalanymi lekami, np. z trimetoprimem. Nie obserwowano jednak mających znaczenie kliniczne interakcji farmakokinetycznych między stawudyną i lamiwudyną.

Zydowudyna i stawudyna są fosforylowane przez enzym komórkowy (kinaza tymidynowa), który preferencyjnie fosforyluje zydowudynę, zmniejszając tym samym fosforylację stawudyny do jej trifosforanowych aktywnych metabolitów. Dlatego też nie zaleca się stosowania zydowudyny w skojarzeniu ze stawudyną.

Badania *in vitro* wykazują, że aktywacja stawudyny jest hamowana przez doksorubicynę i rybawiryne, natomiast hamującego wpływu na aktywację stawudyny nie wykazują inne leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV, które ulegają podobnej jak stawudyna fosforylacji (np. didanozyna, zalcytabina, gancyklowir i foskarnet), dlatego skojarzone leczenie stawudyną i doksorubicyną lub rybawiryną powinno być prowadzone z zachowaniem szczególnej uwagi. Nie badano wpływu stawudyny na kinetykę fosforylacji analogów nukleozydów, z wyjątkiem zydowudyny. Nie obserwowano klinicznie znaczących interakcji między stawudyną lub stawudyną w skojarzeniu z didanozyną a nelfinawirem.

Ponieważ stawudyna nie hamuje głównych izoform CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, i CYP3A4 cytochromu P450, jest mało prawdopodobne, aby występowały istotne klinicznie interakcje z lekami metabolizowanymi w tym samym mechanizmie.

Ponieważ stawudyna nie wiąże się z białkami, nie oczekuje się, aby zmieniała farmakokinetykę leków wiążących się z białkami.

Nie przeprowadzono żadnych innych udokumentowanych badań, dotyczących interakcji stawudyny z pozostałymi lekami.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Zerit nie powinien być stosowany w okresie ciąży, chyba że jest to niezbędnie konieczne. Doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży jest ograniczone, ale opisywano przypadki występowania wad wrodzonych i poronień.

Do badania AI455-094 przeprowadzonego w Południowej Afryce, zakwalifikowano 362 pary matka-dziecko w celu oceny transmisji wirusa od matki do dziecka. Do badania włączano uprzednio nie leczone kobiety w ciąży, w 34-36 tygodniu jej trwania i stosowano u nich leczenie przeciwtretowirusowe do momentu porodu. W profilaktyce przeciwtretowirusowej noworodkowi podawano ten sam lek, który otrzymywała matka, w ciągu 36 godzin po porodzie i kontynuowano podawanie przez 6 tygodni. W grupach otrzymujących stawudynę, noworodkom podawano przez 6 tygodni stawudynę w dawce 1 mg/kg dwa razy na dobę. Obserwację prowadzono do 24 tygodnia życia.

Pary matka-dziecko były przydzielane losowo do grup otrzymujących stawudynę (N= 91), didanozynę (94), stawudynę i didanozynę (N= 88) lub zydowudynę (N= 89). Przy przedziale ufności 95% częstość transmisji wirusa od matki do dziecka wynosiła 5,4-19,3% (stawudyna), 5,2-18,7% (didanozyna), 1,3-11,2% (stawudyna i didanozyna) i 1,9-12,6% dla zydowudyny.

Wstępne wyniki uzyskane z tego badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania (patrz także punkt 4.8), wykazały zwiększenie śmiertelności niemowląt w grupie otrzymującej stawudynę i didanozynę (10%) w porównaniu do grup otrzymujących stawudynę (2%), didanozynę (3%) i zydowudynę (6%), z częstszym występowaniem porodów martwych płodów w grupie otrzymującej stawudynę i didanozynę. W tym badaniu nie zbierano danych dotyczących stężenia kwasu mlekowego w surowicy.

Kwasica mleczanowa (patrz punkt 4.4), czasami o przebiegu śmiertelnym, była jednak opisywana u kobiet ciężarnych leczonych równocześnie stawudyną i didanozyną z innymi lekami lub bez innych leków przeciwtretowirusowych. Toksyczność w stosunku do zarodka i płodu była obserwowana jedynie w przypadku stosowania dużych dawek w badaniach na zwierzętach. Badania przedkliniczne wykazały, że stawudyna przenika przez łożysko (patrz punkt 5.3). Do czasu uzyskania dodatkowych danych, produkt Zerit powinien być stosowany u ciężarnych tylko w szczególnie uzasadnionych przypadkach. Informacja jest niewystarczająca, aby zalecać stosowanie produktu Zerit w zapobieganiu transmisji wirusa HIV od matki do dziecka.

Ponadto skojarzone podawanie stawudyny i didanozyny powinno być stosowane z ostrożnością w ciąży i zalecane jest jedynie wtedy, kiedy potencjalne korzyści wyraźnie przewyższają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV, w żadnym wypadku nie karmiły piersią, w celu uniknięcia przeniesienia wirusa HIV.

Dostępne dane na temat wydzielania stawudyny do mleka kobiet nie są wystarczające do oceny ryzyka dla niemowląt. Badania na karmiących szczurach wykazały przenikanie leku do mleka. Matki powinno się więc poinformować o konieczności przerwania karmienia piersią przed rozpoczęciem terapii produktem Zerit.

Płodność

Nie stwierdzono zaburzenia płodności u szczurów narażonych na wysokie stężenia leku (większe do 216 razy od występujących po podaniu zalecanych dawek).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Opierając się na właściwościach farmakodynamicznych stawudyny jest mało prawdopodobne, by produkt Zerit mógł wpływać na zdolność kierowania pojazdami mechanicznymi lub obsługę maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Leczenie stawudyną związane jest z licznymi działaniami niepożądanymi, takimi jak: kwasica mleczanowa, lipoatrofia i polineuropatia, których prawdopodobną przyczyną jest toksyczność mitochondrialna. U każdego pacjenta należy ocenić stosunek korzyść-ryzyko, biorąc pod uwagę możliwe zagrożenia, i dokładnie rozważyć zastosowanie alternatywnych leków przeciwtretowirusowych (patrz punkt 4.4 oraz poniżej).

Przypadki kwasicy mleczanowej, czasami o przebiegu śmiertelnym, zwykle związane z hepatomegalią i stłuszczeniem wątroby, opisywano u mniej niż 1% pacjentów leczonych stawudyną w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi (patrz punkt 4.4).

U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe zawierające product Zerit rzadko obserwowano osłabienie funkcji motorycznych. Większość tych przypadków występowała w przebiegu objawowej hiperlaktatemii lub kwasicy metabolicznej (patrz punkt 4.4). Rozwój osłabienia funkcji motorycznych może naśladować obraz kliniczny zespołu Guillain-Barré (obejmując zaburzenia oddychania). Po zaprzestaniu leczenia objawy mogą utrzymać się lub nasilić.

Zapalenie wątroby lub niewydolność wątroby, które miały w niektórych przypadkach przebieg śmiertelny, opisywano w związku ze stosowaniem stawudyny i innych analogów nukleozydowych (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych stawudyną w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi często obserwowano lipoatrofię (patrz punkt 4.4).

Neuropatię obwodową obserwowano w badaniach oceniających leczenie skojarzone produktem Zerit z lamiwudyną i efawirenzem. Częstość obwodowych objawów neurologicznych wynosiła 19% (6% o nasileniu umiarkowanym i ciężkim), a u 2% pacjentów leczenie przerwano z powodu neuropatii. Objawy neuropatii obwodowej ustępowały zazwyczaj po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia.

Zapalenie trzustki, czasami o przebiegu śmiertelnym, opisywano u 2-3% chorych objętych badaniami klinicznymi z zastosowaniem monoterapii (patrz punkt 4.4). W badaniach oceniających leczenie skojarzone zapalenie trzustki opisywano u mniej niż 1% pacjentów otrzymujących Zerit.

b. Stabelaryzowane podsumowanie działań niepożądanych

Działania niepożądane umiarkowane do ciężkich o przynajmniej możliwym związku z leczeniem (na podstawie oceny badacza) odnotowane u 467 pacjentów leczonych produktem Zerit w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych oraz w długookresowym badaniu obserwacyjnym (całkowity okres obserwacji: mediana 56 tygodni i dochodzący do 119 tygodni) wymieniono poniżej. Podano też działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu, związane ze schematami leczenia przeciwtretowirusowego zawierającymi stawudynę. Częstość działań niepożądanych wymienionych poniżej określono następująco:

bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$) lub częstość nieznana (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:	częstość nieznana: niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia
Zaburzenia endokrynologiczne:	niezbyt częste: ginekomastia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:	częste: lipoatrofia*, lipodystrofia*, bezobjawowa hyperlaktatemia, niezbyt częste: kwasica mleczanowa (niekiedy obejmująca niedowład), jadłowstręt częstość nieznana: cukrzyca, hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne:	częste: depresja niezbyt częste: niepokój, labilność emocjonalna
Zaburzenia układu nerwowego:	częste: obwodowe objawy neurologiczne, w tym neuropatia obwodowa, parestezje i obwodowe zapalenie nerwów, zawroty głowy, niezwykle sny, bóle głowy, bezsenność, zaburzenia myślenia, senność częstość nieznana: osłabienie ruchowe (najczęściej opisywane podczas równoczesnej objawowej hiperlaktatemii czy zespołu kwasicy metabolicznej)
Zaburzenia żołądka i jelit:	częste: biegunka, bóle brzucha, nudności, niestrawność, niezbyt częste: zapalenie trzustki, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:	niezbyt częste: zapalenie wątroby lub żółtaczką częstość nieznana: niewydolność wątroby, zapalenie wątroby i stłuszczenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	częste: wysypka, świąd niezbyt częste: pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:	niezbyt częste: bóle stawów, bóle mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	częste: zmęczenie niezbyt częste: astenia

* Więcej szczegółów patrz punkt **c. Opis wybranych działań niepożądanych**.

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół reaktywacji immunologicznej: u pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej może dojść do reakcji zapalnych na nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Lipodystrofia i zaburzenia metaboliczne: skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe u pacjentów zakażonych wirusem HIV jest związane z redystrybucją tkanki tłuszczowej w organizmie (lipodystrofia), w tym utratą obwodowej podskórnej tkanki tłuszczowej i w obrębie twarzy, zwiększeniem ilości tłuszczu wewnątrz jamy brzusznej i trzewiach, przerostem piersi i odkładaniem się tłuszczu na powierzchni grzbietowo-szyjnej (bawoli kark). W randomizowanym kontrolowanym badaniu klinicznym u wcześniej nieleczonych pacjentów kliniczna postać lipoatrofii występowała u większej liczby pacjentów leczonych stawudyną niż leczonych innymi NRTI (tenofowir lub abakawir). W jednym badaniu, po 2 latach leczenia około 40% pacjentów leczonych stawudyną straciło więcej niż 20% tkanki tłuszczowej kończyn, a po 3 latach ilość tkanki tłuszczowej kończyn wynosiła połowę ilości fizjologicznej (4,5 kg vs około 8 kg). Przypadki i ciężkość lipoatrofii kumulują

się w miarę trwania leczenia; z czasem lipoatrofia może wystąpić u większości pacjentów i często jest nieodwracalna po zaprzestaniu leczenia stawudyną (patrz punkt 4.4).

Stosowanie skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego jest związane z występowaniem zaburzeń metabolicznych takich jak hipertriglicydemia, hipercholesterolemia, oporność na insulinę, hiperglikemia i hiperlaktatemia (patrz punkt 4.4).

Martwica kości: przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Wyniki badań diagnostycznych

Odnotowane nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w grupie pacjentów przyjmujących Zerit w tych dwóch badaniach i trwającym badaniu obserwacyjnym, dotyczyły zwiększenia aktywności enzymatycznej AlAT (>5 x górna granica normy) u 3%, AspAT (>5 x górna granica normy) u 3% i lipazy ($\geq 2,1$ górna granica normy) u 3% pacjentów. Neutropenię (<750 komórek/mm³) opisywano u 5%, małopłytkowość (płytki krwi $<50\ 000$ /mm³) u 2% i małe stężenie hemoglobiny (<8 g/dl) u $< 1\%$ pacjentów otrzymujących produkt Zerit.

W tych badaniach nie oceniano makrocytozy, ale we wcześniejszym badaniu stwierdzono, że jest ona związana ze stosowaniem produktu Zerit (MCV >112 fl występowała u 30% pacjentów otrzymujących Zerit).

d. Dzieci i młodzież

Młodzież, dzieci i niemowlęta: działania niepożądane i poważne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, obserwowane u dzieci w różnym wieku od urodzenia do okresu dojrzewania, które otrzymywały stawudynę w badaniach klinicznych, były generalnie podobne pod względem częstotliwości występowania i rodzaju, do występujących u dorosłych. Jakkolwiek klinicznie istotna neuropatia obwodowa występuje rzadziej. Badania te obejmują: ACTG 240, w którym 105 dzieci w wieku od 3 miesiąca do 6 roku życia otrzymywało Zerit w dawce 2 mg/kg/dobę przez średnio 6,4 miesiący; kontrolowane badanie kliniczne, w którym 185 noworodków otrzymywało sam Zerit w dawce 2 mg/kg/dobę lub w skojarzeniu z didanozyną od urodzenia do 6 tygodnia życia; oraz badanie kliniczne, w którym 8 noworodków otrzymywało Zerit 2 mg/kg/dobę w skojarzeniu z didanozyną i nelfinawirem od urodzenia do 4 tygodnia życia.

W badaniu AI455-094 (patrz także punkt 4.6), okres obserwacji bezpieczeństwa stosowania był ograniczony jedynie do sześciu miesięcy, co może być niewystarczające do wychwycenia odległych neurologicznych działań niepożądanych i toksyczności mitochondrialnej. U 91 niemowląt leczonych stawudyną, poważnymi odchyleniami laboratoryjnymi o stopniu nasilenia 3-4 były: mała liczba granulocytów obojętnochłonnych u 7%, małe stężenie hemoglobiny u 1%, zwiększenie aktywności AlAT u 1%, natomiast nie było zaburzeń aktywności lipazy. Nie zbierano danych dotyczących stężenia kwasu mlekowego w surowicy. Nie obserwowano istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy grupami stosującymi różne leczenie. Występowało jednak zwiększenie śmiertelności niemowląt w grupie leczonej stawudyną i didanozyną (10%) w porównaniu do grup leczonych stawudyną (2%), didanozyną (3%) czy zydowudyną (6%), i większa częstość porodów martwych płodów w grupie stawudyny i didanozyny.

Zaburzenia mitochondrialne: przegląd bazy danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu leku do obrotu pokazuje, że działania niepożądane wskazujące na zaburzenia mitochondrialne opisywano u noworodków i niemowląt otrzymujących jeden lub więcej analogów nukleozydowych (patrz także punkt 4.4). Status zakażenia wirusem HIV u noworodków i niemowląt ≤ 3 miesiąca życia był ujemny, a u starszych niemowląt wykazywał tendencje w kierunku wyniku pozytywnego. Pośród działań niepożądanych u noworodków i niemowląt ≤ 3 miesiąca życia wykazano zwiększenie stężenia kwasu mlekowego, neutropenię, niedokrwistość, małopłytkowość, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zwiększenie stężenia lipidów, w tym hipertriglicydemię. Liczba doniesień u starszych niemowląt była za mała, aby określić profil.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia dotyczące leczenia dorosłych dawkami stawudyny większymi do 12 razy niż dawki zalecane, nie ujawniły ostrej toksyczności tego leku. W wyniku przewlekłego przedawkowania może wystąpić neuropatia obwodowa i zaburzenie czynności wątroby. Średni klirens stawudyny u pacjentów dializowanych wynosi 120 ml/min. Udział klirensu uzyskiwanego podczas hemodializy w całkowitej eliminacji stawudyny w przypadku jej przedawkowania nie jest znany. Nie wiadomo czy stawudyna jest usuwana z organizmu poprzez dializę otrzewnową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy
ATC: J05AF04.

Mechanizm działania: stawudyna, analog tymidyny, jest fosforylowana przez kinazy komórkowe do trifosforanu stawudyny i hamuje odwrotną transkryptazę HIV, współzawodnicząc z substratem naturalnym - trifosforanem tymidyny. Trifosforan stawudyny powoduje także zahamowanie syntezy łańcucha DNA wirusa poprzez zatrzymanie procesu jego wydłużania w związku z brakiem grupy 3'-hydroksylowej, niezbędnej do wydłużania DNA. Komórkowa polimeraza DNA γ jest także wrażliwa na hamowanie przez trifosforan stawudyny, podczas gdy komórkowe polimerazy DNA α i β są hamowane odpowiednio przy stężeniach 4 000 razy i 40 razy większych niż te potrzebne do zahamowania odwrotnej transkryptazy wirusa HIV.

Oporność: leczenie stawudyną może powodować selekcję i (lub) utrzymywać mutacje analogu tymidyny (ang. thymidine analogue mutations – TAM) związane z opornością na zydowudynę. Zmniejszenie wrażliwości *in vitro* jest niewielkie i wymaga dwóch lub więcej TAM (zwykle M41L i T215Y), zanim wrażliwość na stawudynę się zmniejszy (> 1,5 raza).

Wymienione TAM występują z podobną częstością w czasie leczenia przeciwwirusowego stawudyną i zydowudyną. Znaczenie kliniczne tych zjawisk sugeruje, że w zasadzie należy unikać stosowania stawudyny, jeśli występują TAM, szczególnie M41L i T215Y.

Na aktywność stawudyny wpływa także oporność wielolekowa związana z mutacjami, takimi jak Q151M. Ponadto opisywano mutację K65R u pacjentów otrzymujących stawudynę i didanozynę lub stawudynę i lamiwudynę, jednakże nie stwierdzono jej u pacjentów stosujących stawudynę w monoterapii. Mutacja V75T jest indukowana *in vitro* przez stawudynę i zmniejsza wrażliwość na stawudynę 2-krotnie. Mutacja ta występuje u ~1% pacjentów otrzymujących stawudynę.

Skuteczność kliniczna

Zerit był badany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, np. didanozyną, lamiwudyną, rytonawirem, indynawirem, sakwinawirem, efawirenzem i nelfinawirem.

U pacjentów nieleczonych wcześniej lekami przeciwretrowirusowymi

W badaniu klinicznym AI455-099 trwającym 48 tygodni, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją stosowano Zerit (40 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z lamiwudyną (150 mg dwa razy na dobę) i efawirenzem (600 mg raz na dobę) u 391 uprzednio nie leczonych pacjentów z medianą liczby komórek CD4 wynoszącą 272/mm³ (zakres od 61 do 1215 komórek/mm³) i medianą ilości HIV-1 RNA wynoszącą 4,8 log₁₀ kopii/ml (zakres od 2,6 do 5,9 log₁₀ kopii/ml) w chwili rozpoczęcia leczenia. Grupę badaną tworzyli głównie mężczyźni (70%) rasy innej niż biała (58%), mediana wieku wynosiła 33 lata (zakres od 18 do 68 lat).

W badaniu klinicznym AI455-096 trwającym 48 tygodni, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją stosowano Zerit (40 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z lamiwudyną (150 mg dwa razy na dobę) i efawirenzem (600 mg raz na dobę) u 76 uprzednio nie leczonych

pacjentów z medianą liczby komórek CD4 wynoszącą 261/mm³ (zakres od 63 do 962 komórek/mm³) i medianą ilości HIV-1 RNA wynoszącą 4,63 log₁₀ kopii/ml (zakres od 3,0 do 5,9 log₁₀ kopii/ml) w chwili rozpoczęcia leczenia. Grupę badaną tworzyli głównie mężczyźni (76%) rasy białej (66%), mediana wieku wynosiła 34 lata (zakres od 22 do 67 lat).

Wyniki badań AI455-099 i AI455-096 przedstawiono w Tabeli 1. Oba badania przygotowano w celu porównania dwóch postaci farmaceutycznych produktu Zerit, z których jedna była postacią dostępną na rynku podawaną w obecnie zarejestrowanych dawkach. Przedstawiono tylko dane dla tej postaci.

Tabela 1: Wyniki skuteczności w 48. tygodniu (Badania AI455-099 i AI455-096)

Wskaźnik	AI455-099	AI455-096
	Zerit + lamiwudyna + efawirenc n=391	Zerit + lamiwudyna + efawirenc n=76
HIV RNA <400 kopii/ml, odpowiedź na leczenie, %		
Wszyscy pacjenci	73	66
HIV RNA <50 kopii /ml, odpowiedź na leczenie, %		
Wszyscy pacjenci	55	38
Średnia zmiana HIV RNA w stosunku do wartości wyjściowej, log₁₀ kopii/ml		
Wszyscy pacjenci	-2.83 (n=321 ^a)	-2.64 (n=58)
Średnia zmiana CD4 w stosunku do wartości wyjściowej, komórki/mm³		
Wszyscy pacjenci	182 (n=314)	195 (n=55)

^a Liczba ocenianych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Stosowanie stawudyny u młodzieży, dzieci i niemowląt jest poparte danymi farmakokinetycznymi i dotyczącymi bezpieczeństwa w grupie dzieci (patrz także punkt 4.8 i 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dorośli

Absorpcja: bezwzględna dostępność biologiczna stawudyny wynosi 86 ± 18%. Po podaniu wielokrotnym dawek doustnych wynoszących 0,5-0,67 mg/kg, wartość C_{max} wynosiła 810±175 ng/ml. Wartości C_{max} i AUC zwiększały się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek po podaniu dożylnym od 0,0625 do 0,75 mg/kg i po podaniu doustnym od 0,033 do 4,0 mg/kg.

U ośmiu pacjentów otrzymujących 40 mg leku dwa razy na dobę na czczo, wartość AUC_{0-12h} w stanie stacjonarnym wynosiła 1284 ± 227 ng·h/ml (18%) (średnia ± SD[% CV]), wartość C_{max} wynosiła 536 ± 146 ng/ml (27%), a C_{min} 9 ± 8 ng/ml (89%).

Badanie prowadzone u pacjentów bez objawów wykazało, że niezależnie od tego czy lek podawany jest na czczo, czy po standardowym, bogatotłuszczowym posiłku, ekspozycja układowa na stawudynę jest podobna, mimo mniejszych wartości C_{max} i większych wartości T_{max}. Kliniczne znaczenie tego zjawiska nie jest znane.

Dystrybucja: pozorna objętość dystrybucji stawudyny w stanie stacjonarnym wynosi 46 ± 21 l. Jej stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym nie było wykrywalne wcześniej niż po 2 godzinach od podania doustnego. Cztery godziny po podaniu stawudyny stosunek stężeń w płynie mózgowo-rdzeniowym do stężeń w osoczu wynosił 0,39 ± 0,06. Nie zaobserwowano istotnej kumulacji stawudyny w trakcie wielokrotnego podawania leku co 6, 8 lub 12 godzin.

Wiązanie stawudyny z białkami surowicy było śladowe w zakresie stężeń od 0,01 do 11,4 µg/ml. Stawudynay jest równo rozmieszczona między krwinkami czerwonymi a osoczem.

Metabolizm: Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom ¹⁴C-stawudyny w dawce 80 mg niezmienną stawudyna odpowiadała za większość całkowitej radioaktywności osocza. Wartość AUC(*inf*) stawudyny stanowiła 61% wartości AUC(*inf*) całkowitej radioaktywności osocza. Do metabolitów należą utleniona stawudyna, glukoronidy stawudyny i jej utlenionego metabolitu oraz

połączenie rybozy z N-acetylocysteina po rozpadzie glikozydowym, co sugeruje, że tymina jest również metabolitem stawudyny.

Eliminacja: po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom ^{14}C -stawudyny w dawce 80 mg około 95% całkowitej radioaktywności stwierdzono w moczu, a 3% w kale. Około 70% dawki stawudyny, podanej doustnie, zostało wydalone z moczem w postaci niezmienionej. Średni klirens nerkowy leku macierzystego wynosił około 272 ml/min, stanowiąc około 67% pozornego klirensu doustnego, co wskazuje na aktywne wydzielanie kanalikowe obok przesączania kłębuszkowego.

U pacjentów zakażonych HIV całkowity klirens stawudyny wynosi 594 ± 164 ml/min, a klirens nerkowy 237 ± 98 ml/min. Całkowity klirens stawudyny jest większy u pacjentów zakażonych HIV, podczas gdy klirens nerkowy jest podobny w grupie zdrowych ochotników i pacjentów zakażonych HIV. Mechanizm powstawania i znaczenie kliniczne tej różnicy nie jest znane. Po podaniu dożylnym 42% dawki (w zakresie od 13% do 87%) jest wydalane w moczu w postaci niezmienionej.

Analogiczne wartości po jednorazowym i wielokrotnym podaniu doustnym wynoszą odpowiednio 35% (zakres: od 8% do 72%) i 40% (zakres: od 12% do 82%). Średni końcowy okres półtrwania stawudyny wynosi od 1,3 godziny do 2,3 godziny po jednorazowym i wielokrotnym podaniu i nie zależy od dawki. *In vitro*, wewnątrzkomórkowy okres półtrwania trójfosforanu stawudyny w komórkach CEM typu T (ludzka linia komórek T limfoblastycznych - ang. human T-lymphoblastoid cell line) i w jednojądrowych komórkach krwi obwodowej wynosi 3,5 godziny, co uzasadnia podawanie stawudyny dwa razy na dobę.

Farmakokinetyka stawudyny była niezależna od czasu, ponieważ stosunek $\text{AUC}_{(\text{ss})}$ w stanie stacjonarnym do $\text{AUC}_{(0-t)}$ po pierwszej dawce był bliski 1. Po podaniu doustnym, zmienność wewnątrz- i międzyosobnicza parametrów farmakokinetycznych stawudyny jest mała, zwykle wynosi odpowiednio około 15% i 25%.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek: klirens stawudyny zmniejsza się wraz ze zmniejszeniem się klirensu kreatyniny. Dlatego zaleca się odpowiednio zmodyfikować dawkowanie produktu Zerit u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności wątroby: farmakokinetyka stawudyny u pacjentów z niewydolnością wątroby była podobna jak u chorych z prawidłową czynnością wątroby.

Dzieci i młodzież

Młodzież, dzieci i niemowlęta: całkowita ekspozycja na stawudynę była porównywalna pomiędzy grupą młodzieży, dzieci i niemowląt otrzymujących dawkę 2 mg/kg/dobę w czasie ≥ 14 dni, a grupą dorosłych otrzymujących dawkę 1 mg/kg/dobę. Pozorny klirens po podaniu doustnym wynosił około 14 ml/min/kg dla dzieci w wieku 5 tygodni do 15 lat, 12 ml/min/kg u noworodków pomiędzy 14 i 28 dniem życia oraz 5 ml/min/kg u noworodków w pierwszej dobie życia. Po upływie 2 do 3 godzin od podania, stosunek stężeń stawudyny w płynie mózgowo-rdzeniowym i w osoczu wynosił od 16% do 125% (średnio $59\% \pm 35\%$).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane uzyskane w badaniach na zwierzętach wskazują na toksyczność w stosunku do zarodka i płodu w przypadku bardzo dużej ekspozycji. Badanie *ex vivo* z zastosowaniem modelu ludzkiego łożyska pokazało, że stawudyna dociera do krążenia płodowego na drodze dyfuzji prostej. Badanie przeprowadzone na szczurach także wykazało przenikanie stawudyny przez łożysko i osiągnięcie stężenia w tkankach płodu stanowiącego około 50% wartości stężenia w osoczu matki.

Genotoksyczność stawudyny wykazano w badaniach *in vitro* w stosunku do limfocytów ludzkich mających zdolność do trifosforylacji (stężenia nie wywołujące efektu nie ustalono), fibroblastów mysich oraz *in vivo*, w teście aberracji chromosomalnych. Podobne wyniki otrzymano w przypadku innych analogów nukleozydów. Stawudyna wykazywała działanie rakotwórcze u myszy (nowotwory wątroby) i szczurów (nowotwory wątroby: wywodzące się z komórek przewodów żółciowych,

komórek wątroby, mieszane i (lub) pochodzenia naczyniowego oraz raki pęcherza moczowego), w przypadku podawania bardzo dużych dawek. Nie obserwowano właściwości rakotwórczych stawudyny w przypadku podawania dawek do 400 mg/kg/dobę u myszy i do 600 mg/kg/dobę u szczurów, które stanowiły odpowiednio 39- i 168-krotność spodziewanej ekspozycji u człowieka, co sugeruje nieistotny potencjał rakotwórczy stawudyny w klinicznym leczeniu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kapsułka zawiera:

Laktozę

Magnezu stearynian

Celulozę mikrokrystaliczną

Glikolan sodowy skrobi

Otoczka kapsulek:

Żelatyna

Żelaza tlenek (E172)

Krzemu dwutlenek

Laurylosiarczan sodu

Tytanu dwutlenek (E171)

Kapsułki oznakowano czarnym tuszem spożywczym zawierającym:

Szelak

Glikol propylenowy

Wodę oczyszczoną

Potasu wodorotlenek

Żelaza tlenek (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z nakrętką zabezpieczoną przed dziećmi (60 kapsulek twardych w butelce)

lub

blistry aklar/aluminium zawierające 14 kapsulek twardych w jednym blisterze, 4 blistry (56 kapsulek twardych) w pudełku kartonowym.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszystkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/009/007 - 008

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszej rejestracji: 08 Maja 1996
Data ostatniej re-rejestracji: 08 Czerwca 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zerit 200 mg proszek do sporządzania roztworu.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Proszek zawiera 200 mg stawudyny.
Sporządzony roztwór zawiera 1 mg stawudyny w 1 ml.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu.

Zerit proszek występuje w postaci sypkiego proszku o barwie od białej do blad różowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zerit jest wskazany w skojarzonym leczeniu przeciwretrowirusowym pacjentów zakażonych HIV.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w terapii zakażeń HIV (patrz także punkt 4.4).

W celu uzyskania optymalnego wchłaniania, produkt Zerit należy przyjmować na czczo (t.j. co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem), jeżeli taki sposób podawania nie może być zastosowany, lek może być podawany razem z lekkim posiłkiem.

Dorośli: zalecane dawkowanie doustne:

Masa ciała	Dawka produktu Zerit
<60 kg	30 mg dwa razy na dobę (co 12 godzin)
≥60 kg	40 mg dwa razy na dobę

Dzieci i młodzież

Młodzież, dzieci i niemowlęta powyżej 3 miesiąca życia: zalecane dawkowanie doustne:

Masa ciała	Dawka produktu Zerit
<30 kg	1 mg/kg dwa razy na dobę (co 12 godzin)
≥30 kg	dawkowanie jak u dorosłych

* Zmniejszone dawkowanie u noworodków do 13 dnia życia jest oparte o uśrednione wyniki badań i może nie odzwierciedlać indywidualnych różnic w dojrzałości nerek. Nie ma dostępnych zaleceń dawkowania dla noworodków w wieku ciążowym < 37 tygodni.

U niemowląt w wieku poniżej 3 miesięcy należy stosować produkt Zerit w postaci proszku.

Instrukcje dotyczące przygotowania, patrz punkt 6.6.

Dostosowanie dawkowania

Neuropatia obwodowa: jeśli wystąpią objawy neuropatii obwodowej, (charakteryzującej się zwykle drętwieniem, mrowieniem lub bólem stóp i (lub) dłoni) (patrz punkt 4.4) w uzasadnionych przypadkach należy rozważyć zmianę leczenia na schemat alternatywny.

W rzadkich przypadkach kiedy zmiana jest niewskazana, należy rozważyć zmniejszenie dawki stawudyny dokładnie monitorując objawy neuropatii obwodowej i utrzymując zadowalającą supresję wirusologiczną.

W każdym przypadku należy uwzględnić zarówno możliwe korzyści wynikające ze zmniejszenia dawki, jak i związane z tym ryzyko (zmniejszenie wewnątrzkomórkowych stężeń leku).

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku: Zerit nie był badany w grupie pacjentów powyżej 65 roku życia.

Zaburzenie czynności wątroby: nie ma konieczności dostosowania początkowego dawkowania.

Zaburzenie czynności nerek: zaleca się następujące dawkowanie:

Masa ciała	Dawkowanie produktu Zerit (w zależności od klirensu kreatyniny)	
	26-50 ml/min	≤ 25 ml/min (w tym pacjenci wymagający dializowania*)
< 60 kg	15 mg dwa razy na dobę	15 mg co 24 godziny
≥ 60 kg	20 mg dwa razy na dobę	20 mg co 24 godziny

* Pacjenci hemodializowani powinni przyjmować produkt Zerit po zakończeniu hemodializy i o tej samej porze w dniach bez dializ.

Klirens stawudyny może być zmieniony u dzieci z zaburzeniem czynności nerek, ponieważ wydalanie nerkowe jest także główną drogą eliminacji stawudyny u dzieci. Dane w tej grupie pacjentów są niewystarczające, aby zalecać określone dostosowanie dawki produktu Zerit, jednak należy wziąć pod uwagę zmniejszenie dawki i (lub) zwiększenie odstępów pomiędzy dawkami proporcjonalnie do redukcji dokonywanej u dorosłych.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na stawudynę lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie stawudyną związane jest z licznymi działaniami niepożądanymi, takimi jak: kwasica mleczanowa, lipoatrofia i polineuropatia, których prawdopodobną przyczyną jest toksyczność mitochondrialna. Uwzględniając takie zagrożenia należy ocenić u każdego pacjenta stosunek korzyści-ryzyko i dokładnie rozważyć zastosowanie alternatywnych leków przeciwretrowirusowych (patrz: *kwasica mleczanowa, lipodystrofia i zaburzenia metaboliczne oraz neuropatia obwodowa* poniżej oraz punkt 4.8).

Kwasica mleczanowa: w trakcie stosowania leków z grupy nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTIs) obserwowano występowanie kwasicy mleczanowej, zazwyczaj związanej z powiększeniem i stłuszczeniem wątroby. Wczesne objawy (objawowa hiperlaktatemia) to łagodne objawy ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty i ból brzucha), niespecyficzne osłabienie, utrata apetytu, zmniejszenie masy ciała, objawy ze strony układu oddechowego (szybkie i (lub) głębokie oddychanie) lub objawy neurologiczne (w tym osłabienie funkcji motorycznych). Kwasica mleczanowa przebiega z wysoką śmiertelnością i może być związana z zapaleniem trzustki, niewydolnością wątroby, niewydolnością nerek lub porażeniem ruchowym. Kwasica mleczanowa zwykle występowała po kilku lub kilkunastu miesiącach leczenia. Leczenie produktami z grupy NRTIs powinno być przerwane w przypadku stwierdzenia objawowej hiperlaktatemii i kwasicy metabolicznej/mleczanowej, postępującego powiększenia wątroby lub szybko zwiększających się aktywności aminotransferaz. Należy zachować ostrożność w trakcie stosowania leków z grupy NRTIs u wszystkich pacjentów (zwłaszcza u otyłych kobiet) ze stwierdzonym powiększeniem wątroby, zapaleniem wątroby lub innymi znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia choroby wątroby oraz stłuszczenia wątroby (w tym niektóre leki i alkohol). Pacjenci ze współistniejącym zapaleniem wątroby typu C i leczeni alfa-interferonem i rybawiryną, mogą stanowić szczególną grupę ryzyka. Pacjenci z grupy zwiększonego ryzyka powinni być pod ścisłą obserwacją lekarską (patrz także punkt 4.6).

Choroby wątroby: opisywano przypadki zapalenia wątroby lub niewydolności wątroby, mające niekiedy śmiertelny przebieg. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności stawudyny u pacjentów z wcześniej istniejącymi istotnymi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C, u których stosowane jest skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe, znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkich i potencjalnie śmiertelnych działań niepożądanych związanych z oddziaływaniem na wątrobę. W przypadku równoczesnego stosowania leczenia przeciwwirusowego w zapaleniu wątroby typu B lub C, należy zapoznać się także z właściwą dla tych produktów leczniczych informacją o leku.

U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym z czynnym przewlekłym zapaleniem wątroby, stwierdza się częstsze występowanie zaburzeń czynności wątroby w czasie skojarzonego leczenia przeciwtretowirusowego i zgodnie ze standardami postępowania powinni oni być uważnie obserwowani. W przypadku nasilenia choroby wątroby, u takich pacjentów należy rozważyć przerwanie lub całkowite zaprzestanie stosowanego leczenia.

W przypadku szybkiego zwiększania się aktywności aminotransferaz (AlAT/AspAT >5 razy górna granica normy), należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Zerit i jakichkolwiek innych leków o możliwym działaniu hepatotoksycznym.

Lipodystrofia i zaburzenia metaboliczne: u pacjentów zakażonych wirusem HIV skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe jest związane z redystrybucją tkanki tłuszczowej w organizmie (lipodystrofia). Mechanizm tego zjawiska nie jest w pełni poznany. Postawiono hipotezę o związku między trzewną lipomatozą i inhibitorami proteazy oraz lipoatrofią a lekami z grupy NRTI. Większe ryzyko lipodystrofii wiąże się z czynnikami osobniczymi, takimi jak starszy wiek, oraz z czynnikami związanymi z lekiem, takimi jak dłuższy okres leczenia przeciwtretowirusowego i towarzyszące mu zaburzenia metaboliczne.

W randomizowanym kontrolowanym badaniu klinicznym u wcześniej nieleczonych pacjentów kliniczna postać lipoatrofii występowała u większej liczby pacjentów leczonych stawudyną niż leczonych innymi analogami nukleozydowymi (tenofowir lub abakawir). Skany uzyskane metodą podwójnej absorpcjometrii energii promieniowania rentgenowskiego (ang. Dual energy x-ray absorptiometry - DEXA) wykazały ogólną utratę tkanki tłuszczowej kończyn u pacjentów leczonych stawudyną w porównaniu do zwiększenia ilości tkanki tłuszczowej kończyn lub braku zmiany jej ilości u pacjentów leczonych innymi analogami nukleozydowymi (abakawir, tenofowir lub zydowudyna). Przypadki i ciężkość lipoatrofii kumulują się w czasie stosowania schematów zawierających stawudynę. W badaniach klinicznych zmiana stawudyny na inne analogi nukleozydowe (tenofowir lub abakawir) powodowała zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej kończyn z umiarkowanym złagodzeniem klinicznych objawów lipoatrofii lub bez jej zmiany. U każdego pacjenta

należy ocenić stosunek korzyść-ryzyko, biorąc pod uwagę zagrożenia związane ze stosowaniem produktu ZERIT, w tym lipoatrofię lub lipodystrofię, i dokładnie rozważyć zastosowanie alternatywnych leków przeciwtretowirusowych. Pacjentów stosujących produkt ZERIT należy rutynowo badać i pytać o objawy lipoatrofii. Jeśli stwierdza się jej rozwój, należy rozważyć zaprzestanie stosowania produktu ZERIT.

Należy rozważyć badanie stężenia lipidów w surowicy i glukozy we krwi na czczo. Zaburzenia lipidowe należy leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.8).

Neuropatia obwodowa: u do 20% pacjentów leczonych produktem ZERIT rozwija się neuropatia obwodowa. Często ujawnia się ona po kilku miesiącach leczenia. Pacjenci z neuropatią obwodową w wywiadzie lub innymi czynnikami ryzyka (na przykład stosowanie alkoholu, leków, takich jak izoniazyd), stanowią grupę zwiększonego ryzyka wystąpienia neuropatii. U pacjentów należy monitorować objawy (utrzymujące się drętwienie, mrowienie albo bóle stóp lub dłoni), a jeśli wystąpią, należy zastosować alternatywne schematy lecznicze (patrz punkt 4.2 i Niezalecane połączenia, poniżej).

Zapalenie trzustki: podczas leczenia produktem Zerit zapalenie trzustki występowało u około 5% pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie w porównaniu do około 2% pacjentów bez zapalenia trzustki w wywiadzie. Pacjenci narażeni na zwiększone ryzyko zapalenia trzustki lub otrzymujący produkty, których stosowanie wiązało się z występowaniem zapalenia trzustki, powinni być starannie obserwowani pod kątem pojawienia się objawów tego zapalenia.

Zespół reaktywacji immunologicznej: U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwtretowirusowej (CART, ang. combination antiretroviral therapy) wystąpić może reakcja zapalna na nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Martwica kości: mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwtretowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Chorzy na cukrzycę: 1 ml roztworu po rozpuszczeniu proszku zawiera 50 mg sacharozy.

Połączenia niezalecane: Donoszono o zapaleniu trzustki (zakończonym oraz niezakończonym zgonem) oraz o neuropatii obwodowej (w niektórych przypadkach o ciężkim przebiegu) u pacjentów zakażonych wirusem HIV otrzymujących stawudynę w połączeniu z hydroksymocznikiem i dydanozyną. W post-marketingowej obserwacji leku donoszono o uszkodzeniu i niewydolności wątroby zakończonych zgonem u pacjentów zakażonych wirusem HIV leczonych lekami antyretrowirusowymi w połączeniu z hydroksymocznikiem. Najczęściej przypadki uszkodzenia wątroby zakończone zgonem dotyczyły pacjentów leczonych stawudyną, hydroksymocznikiem i dydanozyną. Dlatego nie powinno się stosować hydroksymocznika w leczeniu zakażenia wirusem HIV.

Pacjenci w podeszłym wieku: nie przeprowadzano specjalnych badań produktu Zerit u pacjentów powyżej 65 roku życia.

Dzieci i młodzież

Niemowlęta w wieku poniżej 3 miesiąca życia: dane na temat bezpieczeństwa stosowania są dostępne z badań klinicznych trwającego 6 tygodni leczenia 179 noworodków i niemowląt w wieku poniżej 3 miesiąca życia (patrz punkt 4.8).

Szczególne uwagę należy zwrócić na historię leczenia przeciwretrowirusowego i profil oporności szczepów wirusa HIV u matki.

Zaburzenia mitochondrialne: W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydydów powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów (patrz także p.4.8). Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia), zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, nadmiar tłuszczów). Zaburzenia te są często przemijające. Zgłaszano pewnego rodzaju, ujawniające się z opóźnieniem, zaburzenia neurologiczne (nadciśnienie, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy zaburzenia neurologiczne mają charakter przemijający czy trwałe. Należy kontrolować zarówno stan kliniczny, jak i wyniki badań laboratoryjnych dzieci narażonych w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydydów, nawet jeśli nie wykryto u nich HIV. W przypadku wystąpienia u nich objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na zaburzenia czynności mitochondriów, należy przeprowadzić dokładne badania w celu określenia tych zaburzeń. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwretrowirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu wirusa HIV z matki na dziecko.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ponieważ stawudyna wydalana jest aktywnie przez kanaliki nerkowe, istnieje możliwość wykazywania interakcji stawudyny z innymi, aktywnie wydalanymi lekami, np. z trimetoprimem. Nie obserwowano jednak mających znaczenie kliniczne interakcji farmakokinetycznych między stawudyną i lamiwudyną.

Zydowudyna i stawudyna są fosforylowane przez enzym komórkowy (kinaza tymidynowa), który preferencyjnie fosforyluje zydowudynę, zmniejszając tym samym fosforylację stawudyny do jej trifosforanowych aktywnych metabolitów. Dlatego też nie zaleca się stosowania zydowudyny w skojarzeniu ze stawudyną.

Badania *in vitro* wykazują, że aktywacja stawudyny jest hamowana przez doksorubicynę i rybawiryne, natomiast hamującego wpływu na aktywację stawudyny nie wykazują inne leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV, które ulegają podobnej jak stawudyna fosforylacji (np. didanozyna, zalcytabina, gancyklowir i foskarnet), dlatego skojarzone leczenie stawudyną i doksorubicyną lub rybawiryną powinno być prowadzone z zachowaniem szczególnej uwagi. Nie badano wpływu stawudyny na kinetykę fosforylacji analogów nukleozydów, z wyjątkiem zydowudyny. Nie obserwowano klinicznie znaczących interakcji między stawudyną lub stawudyną w skojarzeniu z didanozyną, a nelfinawirem.

Ponieważ stawudyna nie hamuje głównych izoform CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, i CYP3A4 cytochromu P450, jest mało prawdopodobne, aby występowały istotne klinicznie interakcje z lekami metabolizowanymi w tym samym mechanizmie.

Ponieważ stawudyna nie wiąże się z białkami, nie oczekuje się, aby zmieniała farmakokinetykę leków wiążących się z białkami.

Nie przeprowadzono żadnych innych specjalnych badań, dotyczących interakcji stawudyny z pozostałymi lekami.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Zerit nie powinien być stosowany w okresie ciąży, chyba że jest to niezbędnie konieczne. Doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży jest ograniczone, ale opisywano przypadki występowania wad wrodzonych i poronień.

Do badania AI455-094 przeprowadzonego w Południowej Afryce, zakwalifikowano 362 pary matka-dziecko w celu dokonania oceny transmisji wirusa od matki do dziecka. Do badania włączano uprzednio nie leczone kobiety w ciąży, w 34-36 tygodniu jej trwania i stosowano u nich leczenie przeciwretrowirusowe do momentu porodu. W profilaktyce przeciwretrowirusowej noworodkowi podawano ten sam lek, który otrzymywała matka, w ciągu 36 godzin po porodzie i kontynuowano podawanie przez 6 tygodni. W grupach otrzymujących stawudynę, noworodkom podawano przez 6 tygodni stawudynę w dawce 1 mg/kg dwa razy na dobę. Obserwację prowadzono do 24 tygodnia życia.

Pary matka-dziecko były przydzielane losowo do grup otrzymujących stawudynę (N= 91), didanozynę (94), stawudynę i didanozynę (N= 88) lub zydowudynę (N= 89). Przy przedziale ufności 95% częstość transmisji wirusa od matki do dziecka wynosiła 5,4-19,3% (stawudyna), 5,2-18,7% (didanozyna), 1,3-11,2% (stawudyna i didanozyna) i 1,9-12,6% dla zydowudyny.

Wstępne wyniki uzyskane z tego badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania (patrz także punkt 4.8), wykazały zwiększenie śmiertelności niemowląt w grupie otrzymującej stawudynę i didanozynę (10%) w porównaniu do grup otrzymujących stawudynę (2%), didanozynę (3%) i zydowudynę (6%), z częstszym występowaniem porodów martwych płodów w grupie otrzymującej stawudynę i didanozynę. W tym badaniu nie zbierano danych dotyczących stężenia kwasu mlekowego w surowicy.

Kwasica mleczanowa (patrz punkt 4.4), czasami o przebiegu śmiertelnym, była jednak opisywana u kobiet ciężarnych leczonych równocześnie stawudyną i didanozyną z innymi lekami lub bez innych leków przeciwretrowirusowych. Toksyczność w stosunku do zarodka i płodu była obserwowana jedynie w przypadku stosowania dużych dawek w badaniach na zwierzętach. Badania przedkliniczne wykazały, że stawudyna przenika przez łożysko (patrz punkt 5.3). Do czasu uzyskania dodatkowych danych, produkt Zerit powinien być stosowany u ciężarnych tylko w szczególnie uzasadnionych przypadkach. Informacja jest niewystarczająca, aby zalecać stosowanie produktu Zerit w zapobieganiu transmisji wirusa HIV od matki do dziecka.

Ponadto skojarzone podawanie stawudyny i didanozyny powinno być stosowane z ostrożnością w ciąży i zalecane jest jedynie wtedy, kiedy potencjalne korzyści wyraźnie przewyższają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV, w żadnym wypadku nie karmiły piersią, w celu uniknięcia przeniesienia wirusa HIV.

Dostępne dane na temat wydzielania stawudyny do mleka kobiet nie są wystarczające do oceny ryzyka dla niemowląt. Badania na karmiących szczurach wykazały przenikanie leku do mleka. Matki powinno się więc poinformować o konieczności przerwania karmienia piersią przed rozpoczęciem terapii produktem Zerit.

Płodność

Nie stwierdzono zaburzenia płodności u szczurów narażonych na wysokie stężenia leku (większe do 216 razy od występujących po podaniu zalecanych dawek).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Opierając się na właściwościach farmakodynamicznych stawudyny jest mało prawdopodobne, by produkt Zerit mógł wpływać na zdolność kierowania pojazdami mechanicznymi lub obsługę maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Leczenie stawudyną związane jest z licznymi działaniami niepożądanymi, takimi jak: kwasica mleczanowa, lipoatrofia i polineuropatia, których prawdopodobną przyczyną jest toksyczność mitochondrialna. U każdego pacjenta należy ocenić stosunek korzyść-ryzyko, biorąc pod uwagę możliwe zagrożenia, i dokładnie rozważyć zastosowanie alternatywnych leków przeciwwretrowirusowych (patrz punkt 4.4 oraz poniżej).

Przypadki kwasicy mleczanowej, czasami o przebiegu śmiertelnym, zwykle związane z hepatomegalia i stłuszczeniem wątroby, opisywano u mniej niż 1% pacjentów leczonych stawudyną w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwretrowirusowymi (patrz punkt 4.4).

U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie przeciwwretrowirusowe zawierające produkt Zerit rzadko obserwowano osłabienie funkcji motorycznych. Większość tych przypadków występowała w przebiegu objawowej hiperlaktatemii lub kwasicy metabolicznej (patrz punkt 4.4). Rozwój osłabienia funkcji motorycznych może naśladować obraz kliniczny zespołu Guillain-Barré (obejmując zaburzenia oddychania). Po zaprzestaniu leczenia objawy mogą utrzymać się lub nasilić.

Zapalenie wątroby lub niewydolność wątroby, które miały w niektórych przypadkach przebieg śmiertelny, opisywano w związku ze stosowaniem stawudyny i innych analogów nukleozydowych (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych stawudyną w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwretrowirusowymi często obserwowano lipoatrofię (patrz punkt 4.4).

Neuropatię obwodową obserwowano w badaniach oceniających leczenie skojarzone produktem Zerit z lamiwudyną i efawirenzem. Częstość obwodowych objawów neurologicznych wynosiła 19% (6% o nasileniu umiarkowanym i ciężkim), a u 2% pacjentów leczenie przerwano z powodu neuropatii. Objawy neuropatii obwodowej ustępowały zazwyczaj po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia.

Zapalenie trzustki, czasami o przebiegu śmiertelnym, opisywano u 2-3% chorych objętych badaniami klinicznymi z zastosowaniem monoterapii (patrz punkt 4.4). W badaniach oceniających leczenie skojarzone zapalenie trzustki opisywano u mniej niż 1% pacjentów otrzymujących Zerit.

b. Stabelaryzowane podsumowanie działań niepożądanych

Działania niepożądane umiarkowane do ciężkich o przynajmniej możliwym związku z leczeniem (na podstawie oceny badacza) odnotowane u 467 pacjentów leczonych produktem Zerit w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych oraz w długookresowym badaniu obserwacyjnym (całkowity okres obserwacji: mediana 56 tygodni i dochodzący do 119 tygodni) wymieniono poniżej. Podano też działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu, związane ze schematami leczenia przeciwwretrowirusowego zawierającymi stawudynę. Częstość działań niepożądanych wymienionych poniżej określono następująco:

bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$) lub częstość nieznana (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:	częstość nieznana: niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia
Zaburzenia endokrynologiczne:	niezbyt częste: ginekomastia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:	częste: lipoatrofia*, lipodystrofia*, bezobjawowa hyperlaktatemia, niezbyt częste: kwasica mleczanowa (niekiedy obejmująca niedowład), jadłowstręt częstość nieznana: cukrzyca, hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne:	częste: depresja niezbyt częste: niepokój, labilność emocjonalna
Zaburzenia układu nerwowego:	częste: obwodowe objawy neurologiczne, w tym neuropatia obwodowa, parestezje i obwodowe zapalenie nerwów, zawroty głowy, niezwykle sny, bóle głowy, bezsenność, zaburzenia myślenia, senność częstość nieznana: osłabienie ruchowe (najczęściej opisywane podczas równoczesnej objawowej hiperlaktatemii czy zespołu kwasicy metabolicznej)
Zaburzenia żołądka i jelit:	częste: biegunka, bóle brzucha, nudności, niestrawność, niezbyt częste: zapalenie trzustki, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:	niezbyt częste: zapalenie wątroby lub żółtaczką częstość nieznana: niewydolność wątroby, zapalenie wątroby i stłuszczenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	częste: wysypka, świąd niezbyt częste: pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:	niezbyt częste: bóle stawów, bóle mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	częste: zmęczenie niezbyt częste: astenia

* Więcej szczegółów patrz punkt **c. Opis wybranych działań niepożądanych**.

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół reaktywacji immunologicznej: u pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej może dojść do reakcji zapalnych na nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Lipodystrofia i zaburzenia metaboliczne: skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe u pacjentów zakażonych wirusem HIV jest związane z redystrybucją tkanki tłuszczowej w organizmie (lipodystrofia), w tym utratą obwodowej podskórnej tkanki tłuszczowej i w obrębie twarzy, zwiększeniem ilości tłuszczu wewnątrz jamy brzusznej i trzewiach, przerostem piersi i odkładaniem się tłuszczu na powierzchni grzbietowo-szyjnej (bawoli kark). W randomizowanym kontrolowanym badaniu klinicznym u wcześniej nieleczonych pacjentów kliniczna postać lipoatrofii występowała u większej liczby pacjentów leczonych stawudyną niż leczonych innymi NRTI (tenofowir lub abakawir). W jednym badaniu, po 2 latach leczenia około 40% pacjentów leczonych stawudyną straciło więcej niż 20% tkanki tłuszczowej kończyn, a po 3 latach ilość tkanki tłuszczowej kończyn wynosiła połowę ilości fizjologicznej (4,5 kg vs około 8 kg). Przypadki i ciężkość lipoatrofii kumulują

się w miarę trwania leczenia; z czasem lipoatrofia może wystąpić u większości pacjentów i często jest nieodwracalna po zaprzestaniu leczenia stawudyną (patrz punkt 4.4).

Stosowanie skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego jest związane z występowaniem zaburzeń metabolicznych takich jak hipertriglicydemia, hipercholesterolemia, oporność na insulinę, hiperglikemia i hiperlaktatemia (patrz punkt 4.4).

Martwica kości: przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Wyniki badań diagnostycznych

Odnotowane nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w grupie pacjentów przyjmujących Zerit w tych dwóch badaniach i trwającym badaniu obserwacyjnym, dotyczyły zwiększenia aktywności enzymatycznej AlAT (>5 x górna granica normy) u 3%, AspAT (>5 x górna granica normy) u 3% i lipazy ($\geq 2,1$ górna granica normy) u 3% pacjentów. Neutropenię (<750 komórek/ mm^3) opisywano u 5%, małopłytkowość (płytki krwi $<50\ 000/\text{mm}^3$) u 2% i małe stężenie hemoglobiny (<8 g/dl) u $< 1\%$ pacjentów otrzymujących produkt Zerit.

W tych badaniach nie oceniano makrocytozy, ale we wcześniejszym badaniu stwierdzono, że jest ona związana ze stosowaniem produktu Zerit (MCV >112 fl występowała u 30% pacjentów otrzymujących Zerit).

d. Dzieci i młodzież

Młodzież, dzieci i niemowlęta: działania niepożądane i poważne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, obserwowane u dzieci w różnym wieku od urodzenia do okresu dojrzewania, które otrzymywały stawudynę w badaniach klinicznych, były generalnie podobne pod względem częstotliwości występowania i rodzaju, do występujących u dorosłych. Jakkolwiek klinicznie istotna neuropatia obwodowa występuje rzadziej. Badania te obejmują: ACTG 240, w którym 105 dzieci w wieku od 3 miesiąca do 6 roku życia otrzymywało Zerit w dawce 2 mg/kg/dobę przez średnio 6,4 miesiące; kontrolowane badanie kliniczne, w którym 185 noworodków otrzymywało sam Zerit w dawce 2 mg/kg/dobę lub w skojarzeniu z didanozyną od urodzenia do 6 tygodnia życia; oraz badanie kliniczne, w którym 8 noworodków otrzymywało Zerit 2 mg/kg/dobę w skojarzeniu z didanozyną i nelfinawirem od urodzenia do 4 tygodnia życia.

W badaniu AI455-094 (patrz także punkt 4.6), okres obserwacji bezpieczeństwa stosowania był ograniczony jedynie do sześciu miesięcy, co może być niewystarczające do wychwycenia odległych neurologicznych działań niepożądanych i toksyczności mitochondrialnej. U 91 niemowląt leczonych stawudyną, poważnymi odchyleniami laboratoryjnymi o stopniu nasilenia 3-4 były: mała liczba granulocytów obojętnochłonnych u 7%, małe stężenie hemoglobiny u 1%, zwiększenie aktywności AlAT u 1%, natomiast nie było zaburzeń aktywności lipazy. Nie zbierano danych dotyczących stężenia kwasu mlekowego w surowicy. Nie obserwowano istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy grupami stosującymi różne leczenie. Występowało jednak zwiększenie śmiertelności niemowląt w grupie leczonej stawudyną i didanozyną (10%) w porównaniu do grup leczonych stawudyną (2%), didanozyną (3%) czy zydowudyną (6%), i większa częstość porodów martwych płodów w grupie stawudyny i didanozyny.

Zaburzenia mitochondrialne: przegląd bazy danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu leku do obrotu pokazuje, że działania niepożądane wskazujące na zaburzenia mitochondrialne opisywano u noworodków i niemowląt otrzymujących jeden lub więcej analogów nukleozydowych (patrz także punkt 4.4). Status zakażenia wirusem HIV u noworodków i niemowląt ≤ 3 miesiąca życia był ujemny, a u starszych niemowląt wykazywał tendencje w kierunku wyniku pozytywnego. Pośród działań niepożądanych u noworodków i niemowląt ≤ 3 miesiąca życia wykazano zwiększenie stężenia kwasu mlekowego, neutropenię, niedokrwistość, małopłytkowość, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zwiększenie stężenia lipidów, w tym hipertriglicydemię. Liczba doniesień u starszych niemowląt była za mała, aby określić profil.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia dotyczące leczenia dorosłych dawkami stawudyny większymi do 12 razy niż dawki zalecane, nie ujawniły ostrej toksyczności tego leku. W wyniku przewlekłego przedawkowania może wystąpić neuropatia obwodowa i zaburzenie czynności wątroby. Średni klirens stawudyny u pacjentów dializowanych wynosi 120 ml/min. Udział klirensu uzyskiwanego podczas hemodializy w całkowitej eliminacji stawudyny w przypadku jej przedawkowania nie jest znany. Nie wiadomo, czy stawudyna jest usuwana z organizmu poprzez dializę otrzewnową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy,
ATC: J05AF04

Mechanizm działania: stawudyna, analog tymidyny, jest fosforylowana przez kinazy komórkowe do trifosforanu stawudyny i hamuje odwrotną transkryptazę HIV, współzawodnicząc z substratem naturalnym - trifosforanem tymidyny. Trifosforan stawudyny powoduje także zahamowanie syntezy łańcucha DNA wirusa poprzez zatrzymanie procesu jego wydłużania w związku z brakiem grupy 3'-hydroksylowej, niezbędnej do wydłużania DNA. Komórkowa polimeraza DNA γ jest także wrażliwa na hamowanie przez trifosforan stawudyny, podczas gdy komórkowe polimerazy DNA α i β są hamowane odpowiednio przy stężeniach 4 000 razy i 40 razy większych niż te potrzebne do zahamowania odwrotnej transkryptazy wirusa HIV.

Oporność: leczenie stawudyną może powodować selekcję i (lub) utrzymywać mutacje analogu tymidyny (ang. thymidine analogue mutations – TAM) związane z opornością na zydowudynę. Zmniejszenie wrażliwości *in vitro* jest niewielkie i wymaga dwóch lub więcej TAM (zwykle M41L i T215Y), zanim wrażliwość na stawudynę się zmniejszy (> 1,5 raza). Wymienione TAM występują z podobną częstością w czasie leczenia przeciwwirusowego stawudyną i zydowudyną. Znaczenie kliniczne tych zjawisk sugeruje, że w zasadzie należy unikać stosowania stawudyny, jeśli występują TAM, szczególnie M41L i T215Y. Na aktywność stawudyny wpływa także oporność wielolekowa związana z mutacjami, takimi jak Q151M. Ponadto opisywano mutację K65R u pacjentów otrzymujących stawudynę i didanozynę lub stawudynę i lamiwudynę, jednakże nie stwierdzono jej u pacjentów stosujących stawudynę w monoterapii. Mutacja V75T jest indukowana *in vitro* przez stawudynę i zmniejsza wrażliwość na stawudynę 2-krotnie. Mutacja ta występuje u ~1% pacjentów otrzymujących stawudynę.

Skuteczność kliniczna

Zerit był badany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, tj. didanozyną, lamiwudyną, rytonawirem, indynawirem, sakwinawirem, efawirenzem i nelfinawirem.

U pacjentów nieleczonych wcześniej lekami przeciwretrowirusowymi

W badaniu klinicznym AI455-099 trwającym 48 tygodni, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją stosowano Zerit (40 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z lamiwudyną (150 mg dwa razy na dobę) i efawirenzem (600 mg raz na dobę) u 391 uprzednio nie leczonych pacjentów z medianą liczby komórek CD4 wynoszącą 272/mm³ (zakres od 61 do 1215 komórek/mm³) i medianą ilości HIV-1 RNA wynoszącą 4,8 log₁₀ kopii/ml (zakres od 2,6 do 5,9 log₁₀ kopii/ml) w chwili rozpoczęcia leczenia. Grupę badaną tworzyli głównie mężczyźni (70%) rasy innej niż biała (58%), mediana wieku wynosiła 33 lata (zakres od 18 do 68 lat).

W badaniu klinicznym AI455-096 trwającym 48 tygodni, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją stosowano Zerit (40 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z lamiwudyną (150 mg dwa razy na dobę) i efawirenzem (600 mg raz na dobę) u 76 uprzednio nie leczonych

pacjentów z medianą liczby komórek CD4 wynoszącą 261/mm³ (zakres od 63 do 962 komórek/mm³) i medianą ilości HIV-1 RNA wynoszącą 4,63 log₁₀ kopii/ml (zakres od 3,0 do 5,9 log₁₀ kopii/ml) w chwili rozpoczęcia leczenia. Grupę badaną tworzyli głównie mężczyźni (76%) rasy białej (66%), mediana wieku wynosiła 34 lata (zakres od 22 do 67 lat).

Wyniki badań AI455-099 i AI455-096 przedstawiono w Tabeli 1. Oba badania przygotowano w celu porównania dwóch postaci farmaceutycznych produktu Zerit, z których jedna była postacią dostępną na rynku podawaną w obecnie zarejestrowanych dawkach. Przedstawiono tylko dane dla tej postaci.

Tabela 1: Wyniki skuteczności w 48. tygodniu (Badania AI455-099 i AI455-096)

Wskaźnik	AI455-099	AI455-096
	Zerit + lamiwudyna + efawirenc n=391	Zerit + lamiwudyna + efawirenc n=76
HIV RNA <400 kopii/ml, odpowiedź na leczenie, %		
Wszyscy pacjenci	73	66
HIV RNA <50 kopii/ml, odpowiedź na leczenie, %		
Wszyscy pacjenci	55	38
Średnia zmiana HIV RNA w stosunku do wartości wyjściowej, log₁₀ kopii/ml		
Wszyscy pacjenci	-2.83 (n=321 ^a)	-2.64 (n=58)
Średnia zmiana CD4 w stosunku do wartości wyjściowej, komórki/mm³		
Wszyscy pacjenci	182 (n=314)	195 (n=55)

^a Liczba ocenianych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Stosowanie stawudyny u młodzieży, dzieci i niemowląt jest poparte danymi farmakokinetycznymi i dotyczącymi bezpieczeństwa w grupie dzieci (patrz także punkt 4.8 i 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dorośli

Absorpcja: bezwzględna dostępność biologiczna stawudyny wynosi 86±18%. Po podaniu wielokrotnym dawek doustnych wynoszących 0,5 - 0,67 mg/kg, wartość C_{max} wynosiła 810 ± 175 ng/ml. Wartości C_{max} i AUC zwiększały się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek po podaniu dożylnym od 0,0625 do 0,75 mg/kg i po podaniu doustnym od 0,033 do 4,0 mg/kg. U ośmiu pacjentów otrzymujących 40 mg leku dwa razy na dobę na czczo, wartość AUC w stanie stacjonarnym wynosiła 1284 ± 227 ng·h/ml (18%) (średnia ± SD [% CV]), wartość C_{max} wynosiła 536 ± 146 ng/ml (27%), a C_{min} 9 ± 8 ng/ml (89%). Badanie prowadzone u pacjentów bez objawów wykazało, że niezależnie od tego czy lek podawany jest na czczo, czy po standardowym, bogatotłuszczowym posiłku, ekspozycja układowa na stawudynę jest podobna, mimo mniejszych wartości C_{max} i większych wartości T_{max}. Kliniczne znaczenie tego zjawiska nie jest znane.

Dystrybucja: pozorna objętość dystrybucji stawudyny w stanie stacjonarnym wynosi 46 ± 21 l. Jej stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym nie było wykrywalne wcześniej niż po 2 godzinach od podania doustnego. Cztery godziny po podaniu stawudyny stosunek stężeń w płynie mózgowo-rdzeniowym do stężeń w osoczu wynosił 0,39 ± 0,06. Nie zaobserwowano istotnej kumulacji stawudyny w trakcie wielokrotnego podawania leku co 6, 8 lub 12 godzin.

Wiązanie stawudyny z białkami surowicy było śladowe w zakresie stężeń od 0,01 do 11,4 µg/ml. Stawudyna jest równo rozmieszczona między krwinkami czerwonymi a osoczem.

Metabolizm: Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom ¹⁴C-stawudyny w dawce 80 mg niezmienną stawudyna odpowiadała za większość całkowitej radioaktywności osocza. Wartość AUC(*inf*) stawudyny stanowiła 61% wartości AUC(*inf*) całkowitej radioaktywności osocza. Do metabolitów należą utleniona stawudyna, glukoronidy stawudyny i jej utlenionego metabolitu oraz

połączenie rybozy z N-acetylocysteina po rozpadzie glikozydowym, co sugeruje, że tymina jest również metabolitem stawudyny.

Eliminacja: po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom ^{14}C -stawudyny w dawce 80 mg około 95% całkowitej radioaktywności stwierdzono w moczu, a 3% w kale. Około 70% dawki stawudyny, podanej doustnie, zostało wydalone z moczem w postaci niezmienionej. Średni klirens nerkowy leku macierzystego wynosił około 272 ml/min, stanowiąc około 67% pozornego klirensu doustnego, co wskazuje na aktywne wydzielanie kanalikowe obok przesączania kłębuszkowego.

U pacjentów zakażonych HIV całkowity klirens stawudyny wynosi 594 ± 164 ml/min, a klirens nerkowy 237 ± 98 ml/min. Całkowity klirens stawudyny jest większy u pacjentów zakażonych HIV, podczas gdy klirens nerkowy jest podobny w grupie zdrowych ochotników i pacjentów zakażonych HIV. Mechanizm powstawania i znaczenie kliniczne tej różnicy nie jest znane. Po podaniu dożylnym 42% dawki (w zakresie od 13% do 87%) jest wydalane w moczu w postaci niezmienionej.

Analogiczne wartości po jednorazowym i wielokrotnym podaniu doustnym wynoszą odpowiednio 35% (zakres: od 8% do 72%) i 40% (zakres: od 12% do 82%). Średni końcowy okres półtrwania stawudyny wynosi od 1,3 godziny do 2,3 godziny po jednorazowym i wielokrotnym podaniu i nie zależy od dawki. *In vitro*, wewnątrzkomórkowy okres półtrwania trójfosforanu stawudyny w komórkach CEM typu T (ludzka linia komórek T limfoblastycznych - ang. human T-lymphoblastoid cell line) i w jednojądrowych komórkach krwi obwodowej wynosi 3,5 godziny, co uzasadnia podawanie stawudyny dwa razy na dobę.

Farmakokinetyka stawudyny była niezależna od czasu, ponieważ stosunek $\text{AUC}_{(\text{ss})}$ w stanie stacjonarnym do $\text{AUC}_{(0-t)}$ po pierwszej dawce był bliski 1. Po podaniu doustnym, zmienność wewnątrz- i międzyosobnicza parametrów farmakokinetycznych stawudyny jest mała, zwykle wynosi odpowiednio około 15% i 25%.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek: klirens stawudyny zmniejsza się wraz ze zmniejszeniem się klirensu kreatyniny. Dlatego zaleca się odpowiednio zmodyfikować dawkowanie produktu Zerit u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności wątroby: farmakokinetyka stawudyny u pacjentów z niewydolnością wątroby była podobna jak u chorych z prawidłową czynnością wątroby.

Dzieci i młodzież

Młodzież, dzieci i niemowlęta: całkowita ekspozycja na stawudynę była porównywalna pomiędzy grupą młodzieży, dzieci i niemowląt otrzymujących dawkę 2 mg/kg/dobę w czasie ≥ 14 dni, a grupą dorosłych otrzymujących dawkę 1 mg/kg/dobę. Pozorny klirens po podaniu doustnym wynosił około 14 ml/min/kg dla dzieci w wieku 5 tygodni do 15 lat, 12 ml/min/kg u noworodków pomiędzy 14 i 28 dniem życia oraz 5 ml/min/kg u noworodków w pierwszej dobie życia. Po upływie 2 do 3 godzin od podania, stosunek stężeń stawudyny w płynie mózgowo-rdzeniowym i w osoczu wynosił od 16% do 125% (średnio $59\% \pm 35\%$).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane uzyskane w badaniach na zwierzętach wskazują na toksyczność w stosunku do zarodka i płodu w przypadku bardzo dużej ekspozycji. Badanie *ex vivo* z zastosowaniem modelu ludzkiego łożyska pokazało, że stawudyna dociera do krążenia płodowego na drodze dyfuzji prostej. Badanie przeprowadzone na szczurach także wykazało przenikanie stawudyny przez łożysko i osiągnięcie stężenia w tkankach płodu stanowiącego około 50% wartości stężenia w osoczu matki.

Genotoksyczność stawudyny wykazano w badaniach *in vitro* w stosunku do limfocytów ludzkich mających zdolność do trifosforylacji (stężenia nie wywołujące efektu nie ustalono), fibroblastów mysich oraz *in vivo*, w teście aberracji chromosomalnych. Podobne wyniki otrzymano w przypadku innych analogów nukleozydów. Stawudyna wykazywała działanie rakotwórcze u myszy (nowotwory wątroby) i szczurów (nowotwory wątroby: wywodzące się z komórek przewodów żółciowych,

komórek wątroby, mieszane i (lub) pochodzenia naczyniowego oraz raki pęcherza moczowego), w przypadku podawania bardzo dużych dawek. Nie obserwowano właściwości rakotwórczych stawudyny w przypadku podawania dawek do 400 mg/kg/dobę u myszy i do 600 mg/kg/dobę u szczurów, które stanowiły odpowiednio 39- i 168-krotność spodziewanej ekspozycji u człowieka, co sugeruje nieistotny potencjał rakotwórczy stawudyny w klinicznym leczeniu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Substancja zapachowa wiśniowa
Metylu hydroksybenzoesan (E218)
Propylu hydroksybenzoesan (E216)
Krzemu dwutlenek
Simetikon
Karmeloza sodowa
Kwas sorbowy
Emulgatory stearynowe
Sacharoza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po rozpuszczeniu przygotowany roztwór do stosowania doustnego przechowywany w lodówce (2-8°C) zachowuje trwałość przez 30 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Suchego proszku nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Roztwór po rozpuszczeniu proszku przechowywać w lodówce (2°C-8°C). W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu patrz punkt 6.3.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Butelka powinna być szczelnie zamknięta.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z polietylenu HDPE z nakrętką mającą zabezpieczenie przed dziećmi, z oznakowaniem objętości (200 ml gotowego roztworu) i miarką.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wskazówki dotyczące stosowania

Proszek rozpuścić w wodzie do objętości 200 ml gotowego roztworu (stężenie stawudyny 1 mg/ml): dodać 202 ml wody do oryginalnej butelki (jeżeli pacjent przygotowuje roztwór, powinien być poinstruowany, aby napełnił butelkę do kreski). Należy wymienić zamknięcie.

Wstrząsać butelką aż do całkowitego rozpuszczenia się proszku. Roztwór powinien mieć wygląd od bezbarwnego do lekko różowego, nieprzejrzystego roztworu.

Roztwór należy odmierzać używając dołączonej miarki lub stosując strzykawkę dla objętości mniejszych niż 10 ml. Należy poinformować pacjenta, aby wstrząsnął butelką przed odmierzeniem każdej dawki.

Usuwanie

Wszystkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/009/009

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszej rejestracji: 08 Maja 1996
Data ostatniej re-rejestracji: 08 Czerwca 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Bristol-Myers Squibb, Champ “Lachaud”, La Goualle, 19250 Meymac, Francja

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

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA W ODNIESIENIU DO BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO UŻYWANIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

Podmiot posiadający niniejsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi powiadomić Komisję Europejską o planach związanych z obrotem produktem leczniczym posiadającym pozwolenie na mocy tej decyzji.

Okresowe Raporty o Bezpieczeństwie (PSUR): Podmiot odpowiedzialny będzie składał okresowe raporty roczne.

System nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Podmiot odpowiedzialny musi zagwarantować, że system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, opisany w wersji 3.3 przedstawionej w Module 1.8.1 wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, został wdrożony i funkcjonuje przed wprowadzeniem i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON (BLISTER)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zerit 15 mg kapsułki twarde
Stawudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 15 mg stawudyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

laktoza i substancje barwiące (E171, E172)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę informacyjną.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/009/002

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zerit 15 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zerit 15 mg kapsułki twarde
Stawudyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH I NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

KARTON I ETYKIETA NA BUTELKĘ (BUTELKA)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zerit 15 mg kapsułki twarde
Stawudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 15 mg stawudyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Laktoza i substancje barwiące (E171, E172).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę informacyjną.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH

Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/009/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Pudełko: Zerit 15 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON (BLISTER)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zerit 20 mg kapsułki twarde
Stawudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 20 mg stawudyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

laktoza i substancje barwiące (E171, E172)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę informacyjną.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/009/004

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zerit 20 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zerit 20 mg kapsułki twarde
Stawudyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH I NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

KARTON I ETYKIETA NA BUTELKĘ (BUTELKA)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zerit 20 mg kapsułki twarde
Stawudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 20 mg stawudyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Laktoza i substancje barwiące (E171, E172).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsulek twardych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę informacyjną.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH

Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/009/003

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Pudełko: Zerit 20 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON (BLISTER)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zerit 30 mg kapsułki twarde
Stawudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 30 mg stawudyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

laktoza i substancje barwiące (E171, E172)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę informacyjną.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/009/006

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zerit 30 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zerit 30 mg kapsułki twarde
Stawudyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH I NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

KARTON I ETYKIETA NA BUTELKĘ (BUTELKA)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zerit 30 mg kapsułki twarde
Stawudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 30 mg stawudyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Laktoza i substancje barwiące (E171, E172).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę informacyjną.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH

Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/009/005

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Pudełko: Zerit 30 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON (BLISTER)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zerit 40 mg kapsułki twarde
Stawudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 40 mg stawudyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

laktoza i substancje barwiące (E171, E172)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę informacyjną.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/009/008

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zerit 40 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zerit 40 mg kapsułki twarde
Stawudyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH I NA
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

KARTON I ETYKIETA NA BUTELKĘ (BUTELKA)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zerit 40 mg kapsułki twarde
Stawudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 40 mg stawudyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Laktoza i substancje barwiące (E171, E172).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę informacyjną.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH

Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/009/007

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Pudełko: Zerit 40 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH I
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

KARTON I ETYKIETA NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zerit 200 mg proszek do sporządzania roztworu
Stawudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Stawudyna 200 mg
Sporządzony roztwór zawiera 1 mg stawudyny w 1 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sacharoza i substancje konserwujące (E218 i E216).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu, 200 mg (stawudyna)

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę informacyjną.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Wstrząsnąć przed użyciem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Sporządzony roztwór jest trwały przez 30 dni, pod warunkiem przechowywania w lodówce (2°C-8°C).

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/009/009

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Pudełko: Zerit 200 mg

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Zerit 15 mg kapsułki twarde Stawudyna

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym.
- Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Zerit i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zerit
3. Jak stosować lek Zerit
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zerit
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK ZERIT I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Zerit należy do grupy leków przeciwwirusowych, znanych także jako przeciwretrowirusowe, nazywanych analogami nukleozydów hamującymi odwrotną transkryptazę.

Stosowane są w celu leczenia zakażenia wywołanego wirusem HIV (ludzki wirus upośledzenia odporności).

Lek ten w skojarzeniu z innymi środkami przeciwretrowirusowymi zmniejsza miano wirusa HIV i utrzymuje je na niskim poziomie. Zwiększa także liczbę komórek CD4. Komórki te odgrywają ważną rolę w zwalczaniu zakażenia przez układ odpornościowy. Reakcja na leczenie lekiem Zerit różni się w zależności od pacjenta. Wyniki leczenia powinny być kontrolowane przez lekarza.

Lek Zerit może poprawić stan pacjenta, lecz nie prowadzi do wyleczenia z zakażenia wirusem HIV. Leczenie lekiem Zerit nie prowadzi do zmniejszenia ryzyka przenoszenia zakażenia wirusem HIV na inne osoby przez kontakty seksualne lub krew. Konieczne jest zachowanie odpowiednich środków ostrożności, w celu uniknięcia zakażenia innych osób.

W trakcie leczenia mogą częściej występować inne zakażenia związane z osłabieniem układu odpornościowego (zakażenia oportunistyczne). Wymagają one specyficznego, czasem zapobiegawczego leczenia.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ZERIT

Kiedy nie stosować leku Zerit:

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na stawudynę lub którykolwiek z pozostałych składników leku Zerit.

Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w celu uzyskania porady.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Zerit:

Przed zastosowaniem leku Zerit należy poinformować lekarza o:

- współistniejących chorobach nerek lub wątroby (takich jak zapalenie wątroby),
- przebytej neuropatii obwodowej (utrzymujące się drętwienie, mrowienie lub bóle stóp i (lub) dłoni) lub

- przebytym zapaleniu trzustki.

Leki, do których należy Zerit (leki hamujące odwrotną transkryptazę wirusa HIV), mogą powodować niekiedy śmiertelne powikłanie, zwane kwasicą mleczanową, przebiegające z powiększeniem wątroby. To zaburzenie występuje zwykle nie wcześniej niż kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia. To rzadkie, lecz bardzo ciężkie działanie niepożądane występuje częściej u kobiet, szczególnie z dużą nadwagą. Ponadto opisywano rzadkie przypadki niewydolności wątroby lub niewydolności nerek albo zapalenia wątroby prowadzącego do zgonu.

U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C i leczonych środkami przeciwtretowirusowymi istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich i potencjalnie prowadzących do zgonu działań niepożądanych, dlatego mogą oni wymagać badań krwi w celu kontroli czynności wątroby.

Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia następujących objawów:

- utrzymujące się drętwienie, mrowienie lub bóle stóp i (lub) dłoni (mogą one wskazywać na rozwój obwodowej neuropatii - działania niepożądanego ze strony układu nerwowego), osłabienie mięśniowe lub
- bóle brzucha, nudności albo wymioty lub
- szybkie, głębokie oddychanie, senność (mogą wskazywać na zapalenie trzustki, zaburzenia czynności wątroby, takie jak zapalenie wątroby lub kwasica mleczanowa).

U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować nie dając wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.

U pacjentów otrzymujących leki przeciwtretowirusowe może wystąpić przemieszczenie, gromadzenie lub utrata tkanki tłuszczowej. Stosowanie niektórych analogów nukleozydów hamujących odwrotną transkryptazę, takich jak stawudyna wiązało się z zanikiem tkanki tłuszczowej (lipoatrofią). Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku zauważenia zmian dotyczących tkanki tłuszczowej.

Choroby kości: u niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwtretowirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwtretowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Osoby, które zauważą u siebie którykolwiek z tych objawów, powinny zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Stosowanie innych leków:

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Oprócz zydowudyny, która wpływa na aktywność stawudyny, lek Zerit może być przyjmowany z wieloma innymi lekami, powszechnie stosowanymi u pacjentów zakażonych wirusem HIV. Dotyczy to inhibitorów proteazy (takich jak nelfinawir) i analogów nukleozydów hamujących odwrotną transkryptazę. Należy poinformować lekarza o stosowaniu doksorubicyny lub rybawiryny, gdyż łączenie tych leków ze stawudyną może wywołać niepożądane interakcje.

Stosowanie leku Zerit z jedzeniem i pićm:

W celu uzyskania maksymalnego działania, lek Zerit należy przyjmować na czczo, najlepiej co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem. Jeśli nie jest to możliwe, można przyjąć go z lekkim posiłkiem.

Ciąża i karmienie piersią:

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę, musi skontaktować się z lekarzem prowadzącym w celu omówienia możliwych działań niepożądanych oraz korzyści i zagrożeń, wynikających dla niej i dla dziecka ze stosowanej terapii przeciwretrowirusowej.

Jeśli pacjentka przyjmowała lek Zerit w czasie ciąży, lekarz może zalecić regularne wizyty w celu obserwacji rozwoju dziecka. W czasie takich wizyt mogą być wykonywane badania krwi oraz inne badania diagnostyczne.

U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży analogi nukleozydów i nukleotydów, korzyść ze zmniejszenia możliwości zakażenia wirusem HIV przeważa ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.

Karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią. Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV w żadnym wypadku nie karmiły piersią, żeby uniknąć zakażenia dziecka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn:

Jest mało prawdopodobne, by lek Zerit wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Zerit:

Kapsułki zawierają laktozę. Pacjenci z nietolerancją niektórych cukrów, powinni skontaktować się z lekarzem zanim zastosują ten lek.

3. JAK STOSOWAĆ LEK ZERIT

Zerit należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.

Lekarz ustala dawkę dobową leku na podstawie masy ciała pacjenta i jego indywidualnych cech. Należy ściśle przestrzegać tych zaleceń, aby opóźnić rozwój oporności na lek. Nie należy samemu zmieniać dawki. Lek należy przyjmować tak długo, jak zaleci lekarz.

Dla dorosłych, których masa ciała wynosi 30 kg lub jest większa, początkowa dawka wynosi zwykle 30 lub 40 mg dwa razy na dobę (z zachowaniem około 12-godzinnej przerwy pomiędzy dawkami).

W celu uzyskania optymalnego wchłaniania leku, kapsułkę należy połknąć, popijając szklanką wody, najlepiej na czczo co najmniej na godzinę przed posiłkiem. Jeśli nie jest to możliwe, lek Zerit może być także przyjęty z lekkim posiłkiem.

Jeśli wystąpią problemy z połknięciem kapsułki, należy poprosić lekarza o zamianę na ten sam lek w postaci roztworu doustnego lub ostrożnie otworzyć kapsułkę i wymieszać jej zawartość z niewielką ilością pożywienia.

Stosowanie u dzieci

U dzieci o masie ciała 30 kg lub więcej, początkowa dawka wynosi zwykle 30 lub 40 mg dwa razy na dobę (z zachowaniem około 12-godzinnej przerwy pomiędzy dawkami).

Dzieci w wieku powyżej 3 miesięcy, których masa ciała jest mniejsza niż 30 kg, powinny otrzymywać dawkę 1 mg/kg dwa razy na dobę.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zerit:

Nie istnieje bezpośrednie zagrożenie, jeśli pacjent przyjmie za dużą liczbę kapsułek lub gdy inna osoba przypadkowo zażyje lek. W takiej sytuacji należy jednak zgłosić się po poradę do lekarza lub najbliższego szpitala.

Pominięcie zastosowania leku Zerit:

Jeśli dawka leku zostanie przypadkowo pominięta, należy po prostu przyjąć następną dawkę leku w wyznaczonym czasie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Zerit:

Decyzja o przerwaniu stosowania leku Zerit powinna być skonsultowana z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Zerit może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W trakcie leczenia chorych zakażonych wirusem HIV nie zawsze jest możliwe odróżnienie działań niepożądanych wywołanych przez lek Zerit od tych, które zostały wywołane przez inne, stosowane w tym samym czasie leki lub powikłania związane z zakażeniem. Dlatego należy informować lekarza o każdej zmianie dotyczącej stanu zdrowia.

Leczenie HIV, w którym stosuje się stawudynę, często powoduje zmiany kształtu ciała z powodu zmian rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Może to dotyczyć ubywania tkanki tłuszczowej z nóg, rąk i twarzy (lipoatrofia) i tworzenia się mas tłuszczowych z tyłu szyi ("byczy kark"). Stwierdzono, że utrata tkanki tłuszczowej nie jest całkowicie odwracalna po zaprzestaniu stosowania stawudyny. Występuje ona częściej po leku ZERIT niż po innych lekach stosowanych w leczeniu HIV. Lekarz prowadzący będzie monitorował objawy przedmiotowe i podmiotowe zmian sylwetki pacjenta. Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli zaobserwuje się jakiegokolwiek zmiany sylwetki lub utratę tkanki tłuszczowej nóg, ramion lub twarzy. Jeśli wystąpią takie objawy, należy rozważyć zaprzestanie leczenia lekiem ZERIT.

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych wymienionych poniżej określono następująco:

bardzo częste:	występujące częściej niż u 1 na 10 pacjentów
częste:	występujące u 1 do 10 na 100 pacjentów
niezbyt częste:	występujące u 1 do 10 na 1 000 pacjentów
rzadkie:	występujące u 1 do 10 na 10 000 pacjentów
bardzo rzadkie:	występujące rzadziej niż u 1 na 10 000 pacjentów
nieznana:	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Pacjenci leczeni lekiem ZERIT zgłaszali następujące działania niepożądane:

Częste:

- bezobjawowa hiperlaktatemia (zwiększenie ilości kwasu mlekowego we krwi)
- lipoatrofia lub lipodystrofia (zmiany wyglądu spowodowane przemieszczeniem, gromadzeniem się lub utratą tkanki tłuszczowej)
- depresja
- obwodowe objawy neurologiczne, w tym neuropatia obwodową, parestezje i zapalenie nerwów obwodowych (drętwienie, osłabienie, mrowienie lub ból rąk i nóg)
- zawroty głowy, koszmary senne, bóle głowy
- bezsenność, senność, zaburzenia myślenia
- biegunka, bóle brzucha,
- nudności, niestrawność
- wysypka, świąd (swędzenie)
- zmęczenie (skrajne zmęczenie)

Niezbyt częste:

- kwasica mleczanowa (zwiększenie ilości kwasu mlekowego we krwi), w pewnych przypadkach obejmująca niedowład (słabość ramion, nóg lub rąk)
- ginekomastia (powiększenie piersi u mężczyzn)
- anoreksja (utrata apetytu), lęk, labilność emocjonalna
- zapalenie trzustki, wymioty
- zapalenie wątroby, żółtaczk (zażółcenie skóry lub oczu)
- pokrzywka, bóle stawów
- bóle mięśni (mialgia), nietypowe zmęczenie lub osłabienie (astenia)

Nieznana:

- niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia (choroby krwi)
- cukrzyca, hiperglikemia (duże stężenie cukru we krwi)
- osłabienie ruchowe (najczęściej opisywane podczas równoczesnej objawowej hiperlaktatemii czy zespołu kwasicy metabolicznej)
- niewydolność wątroby, zapalenie wątroby i stłuszczenie wątroby (odkładanie tłuszczu w wątrobie)

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ZERIT

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Nie stosować leku Zerit po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, etykiecie i/lub blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Zerit

- Substancją czynną leku jest stawudyna
- Inne składniki leku zawarte w kapsułce twardej to: laktoza (120 mg), magnezu stearynian, celuloza mikrokrystaliczna i glikolan sodowy skrobi.
- Składnikami otoczki kapsułki są żelatyna, tlenek żelaza jako substancja barwiąca (E172), dwutlenek krzemu, laurylosiarczan sodu i dwutlenek tytanu jako substancja barwiąca (E171)
- Otoczki kapsułek zostały oznakowane czarnym tuszem spożywczym zawierającym szelak, glikol propylenowy, wodę oczyszczoną, wodorotlenek potasu, tlenek żelaza (E172)

Jak wygląda lek Zerit i co zawiera opakowanie

Zerit 15 mg, kapsułki twarde, są barwy czerwonej i żółtej, oznakowane po jednej stronie napisem "BMS 1964", oraz liczbą "15" po drugiej.

Zerit 15 mg, kapsułki twarde, są pakowane w blistry po 56 kapsułek lub butelki po 60 kapsułek. Butelka zawiera pojemnik ze środkiem osuszającym, chroniącym kapsułki przed wilgocią.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Wielka Brytania

Wytwórca:

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Champ "Lachaud", La Goualle
F-19250 Meymac - Francja

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Malta

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

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & Co. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

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

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

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

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Data zatwierdzenia ulotki: {miesiąc rok}.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Zerit 20 mg kapsułki twarde Stawudyna

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości..
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym.
- Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Zerit i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zerit
3. Jak stosować lek Zerit
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zerit
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK ZERIT I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Zerit należy do grupy leków przeciwwirusowych, znanych także jako przeciwretrowirusowe, nazywanych analogami nukleozydów hamującymi odwrotną transkryptazę.

Stosowane są w celu leczenia zakażenia wywołanego wirusem HIV (ludzki wirus upośledzenia odporności).

Lek ten w skojarzeniu z innymi środkami przeciwretrowirusowymi zmniejsza miano wirusa HIV i utrzymuje je na niskim poziomie. Zwiększa także liczbę komórek CD4. Komórki te odgrywają ważną rolę w zwalczaniu zakażenia przez układ odpornościowy. Reakcja na leczenie lekiem Zerit różni się w zależności od pacjenta. Wyniki leczenia powinny być kontrolowane przez lekarza.

Lek Zerit może poprawić stan pacjenta, lecz nie prowadzi do wyleczenia z zakażenia wirusem HIV. Leczenie lekiem Zerit nie prowadzi do zmniejszenia ryzyka przenoszenia zakażenia wirusem HIV na inne osoby przez kontakty seksualne lub krew. Konieczne jest zachowanie odpowiednich środków ostrożności, w celu uniknięcia zakażenia innych osób.

W trakcie leczenia mogą częściej występować inne zakażenia związane z osłabieniem układu odpornościowego (zakażenia oportunistyczne). Wymagają one specyficznego, czasem zapobiegawczego leczenia.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ZERIT

Kiedy nie stosować leku Zerit:

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na stawudynę lub którykolwiek z pozostałych składników leku Zerit.

Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w celu uzyskania porady.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Zerit:

Przed zastosowaniem leku Zerit należy poinformować lekarza o:

- współistniejących chorobach nerek lub wątroby (takich jak zapalenie wątroby),
- przebytej neuropatii obwodowej (utrzymujące się drętwienie, mrowienie lub bóle stóp i (lub) dłoni) lub

- przebytym zapaleniu trzustki.

Leki, do których należy Zerit (leki hamujące odwrotną transkryptazę wirusa HIV), mogą powodować niekiedy śmiertelne powikłanie, zwane kwasicą mleczanową, przebiegające z powiększeniem wątroby. To zaburzenie występuje zwykle nie wcześniej niż kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia. To rzadkie, lecz bardzo ciężkie działanie niepożądane występuje częściej u kobiet, szczególnie z dużą nadwagą. Ponadto opisywano rzadkie przypadki niewydolności wątroby lub niewydolności nerek albo zapalenia wątroby prowadzącego do zgonu.

U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C i leczonych środkami przeciwtretowirusowymi istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich i potencjalnie prowadzących do zgonu działań niepożądanych, dlatego mogą oni wymagać badań krwi w celu kontroli czynności wątroby.

Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia następujących objawów:

- utrzymujące się drętwienie, mrowienie lub bóle stóp i (lub) dłoni (mogą one wskazywać na rozwój obwodowej neuropatii - działania niepożądanego ze strony układu nerwowego), osłabienie mięśniowe lub
- bóle brzucha, nudności albo wymioty lub
- szybkie, głębokie oddychanie, senność (mogą wskazywać na zapalenie trzustki, zaburzenia czynności wątroby, takie jak zapalenie wątroby lub kwasica mleczanowa).

U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować nie dając wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.

U pacjentów otrzymujących leki przeciwtretowirusowe może wystąpić przemieszczenie, gromadzenie lub utrata tkanki tłuszczowej. Stosowanie niektórych analogów nukleozydów hamujących odwrotną transkryptazę, takich jak stawudyna wiązało się z zanikiem tkanki tłuszczowej (lipoatrofia). Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku zauważenia zmian dotyczących tkanki tłuszczowej.

Choroby kości: u niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwtretowirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwtretowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Osoby, które zauważą u siebie którykolwiek z tych objawów, powinny zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Stosowanie innych leków:

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Oprócz zydowudyny, która wpływa na aktywność stawudyny, lek Zerit może być przyjmowany z wieloma innymi lekami, powszechnie stosowanymi u pacjentów zakażonych wirusem HIV. Dotyczy to inhibitorów proteazy (takich jak nelfinawir) i analogów nukleozydów hamujących odwrotną transkryptazę. Należy poinformować lekarza o stosowaniu doksorubicyny lub rybawiryny, gdyż łączenie tych leków ze stawudyną może wywołać niepożądane interakcje.

Stosowanie leku Zerit z jedzeniem i pićm:

W celu uzyskania maksymalnego działania, lek Zerit należy przyjmować na czczo, najlepiej co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem. Jeśli nie jest to możliwe, można przyjąć go z lekkim posiłkiem.

Ciąża i karmienie piersią:

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę, musi skontaktować się z lekarzem prowadzącym w celu omówienia możliwych działań niepożądanych oraz korzyści i zagrożeń, wynikających dla niej i dla dziecka ze stosowanej terapii przeciwretrowirusowej.

Jeśli pacjentka przyjmowała lek Zerit w czasie ciąży, lekarz może zalecić regularne wizyty w celu obserwacji rozwoju dziecka. W czasie takich wizyt mogą być wykonywane badania krwi oraz inne badania diagnostyczne.

U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży analogi nukleozydów i nukleotydów, korzyść ze zmniejszenia możliwości zakażenia wirusem HIV przeważa ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.

Karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią. Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV w żadnym wypadku nie karmiły piersią, żeby uniknąć zakażenia dziecka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn:

Jest mało prawdopodobne, by lek Zerit wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Zerit:

Kapsułki zawierają laktozę. Pacjenci z nietolerancją niektórych cukrów, powinni skontaktować się z lekarzem zanim zastosują ten lek.

3. JAK STOSOWAĆ LEK ZERIT

Zerit należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.

Lekarz ustala dawkę dobową leku na podstawie masy ciała pacjenta i jego indywidualnych cech. Należy ściśle przestrzegać tych zaleceń, aby opóźnić rozwój oporności na lek. Nie należy samemu zmieniać dawki. Lek należy przyjmować tak długo, jak zaleci lekarz.

Dla dorosłych, których masa ciała wynosi 30 kg lub jest większa, początkowa dawka wynosi zwykle 30 lub 40 mg dwa razy na dobę (z zachowaniem około 12-godzinnej przerwy pomiędzy dawkami).

W celu uzyskania optymalnego wchłaniania leku, kapsułkę należy połknąć, popijając szklanką wody, najlepiej na czczo co najmniej na godzinę przed posiłkiem. Jeśli nie jest to możliwe, lek Zerit może być także przyjęty z lekkim posiłkiem.

Jeśli wystąpią problemy z połknięciem kapsułki, należy poprosić lekarza o zamianę na ten sam lek w postaci roztworu doustnego lub ostrożnie otworzyć kapsułkę i wymieszać jej zawartość z niewielką ilością pożywienia.

Stosowanie u dzieci

U dzieci o masie ciała 30 kg lub więcej, początkowa dawka wynosi zwykle 30 lub 40 mg dwa razy na dobę (z zachowaniem około 12-godzinnej przerwy pomiędzy dawkami).

Dzieci w wieku powyżej 3 miesięcy, których masa ciała jest mniejsza niż 30 kg, powinny otrzymywać dawkę 1 mg/kg dwa razy na dobę.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zerit:

Nie istnieje bezpośrednie zagrożenie, jeśli pacjent przyjmie za dużą liczbę kapsułek lub gdy inna osoba przypadkowo zażyje lek. W takiej sytuacji należy jednak zgłosić się po poradę do lekarza lub najbliższego szpitala.

Pominięcie zastosowania leku Zerit:

Jeśli dawka leku zostanie przypadkowo pominięta, należy po prostu przyjąć następną dawkę leku w wyznaczonym czasie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Zerit:

Decyzja o przerwaniu stosowania leku Zerit powinna być skonsultowana z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Zerit może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W trakcie leczenia chorych zakażonych wirusem HIV nie zawsze jest możliwe odróżnienie działań niepożądanych wywołanych przez lek Zerit od tych, które zostały wywołane przez inne, stosowane w tym samym czasie leki lub powikłania związane z zakażeniem. Dlatego należy informować lekarza o każdej zmianie dotyczącej stanu zdrowia.

Leczenie HIV, w którym stosuje się stawudynę, często powoduje zmiany kształtu ciała z powodu zmian rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Może to dotyczyć ubywania tkanki tłuszczowej z nóg, rąk i twarzy (lipoatrofia) i tworzenia się mas tłuszczowych z tyłu szyi ("byczy kark"). Stwierdzono, że utrata tkanki tłuszczowej nie jest całkowicie odwracalna po zaprzestaniu stosowania stawudyny. Występuje ona częściej po leku ZERIT niż po innych lekach stosowanych w leczeniu HIV. Lekarz prowadzący będzie monitorował objawy przedmiotowe i podmiotowe zmian sylwetki pacjenta. Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli zaobserwuje się jakiegokolwiek zmiany sylwetki lub utratę tkanki tłuszczowej nóg, ramion lub twarzy. Jeśli wystąpią takie objawy, należy rozważyć zaprzestanie leczenia lekiem ZERIT.

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych wymienionych poniżej określono następująco:

bardzo częste:	występujące częściej niż u 1 na 10 pacjentów
częste:	występujące u 1 do 10 na 100 pacjentów
niezbyt częste:	występujące u 1 do 10 na 1 000 pacjentów
rzadkie:	występujące u 1 do 10 na 10 000 pacjentów
bardzo rzadkie:	występujące rzadziej niż u 1 na 10 000 pacjentów
nieznana:	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Pacjenci leczeni lekiem ZERIT zgłaszali następujące działania niepożądane:

Częste:

- bezobjawowa hiperlaktatemia (zwiększenie ilości kwasu mlekowego we krwi)
- lipoatrofia lub lipodystrofia (zmiany wyglądu spowodowane przemieszczeniem, gromadzeniem się lub utratą tkanki tłuszczowej)
- depresja
- obwodowe objawy neurologiczne, w tym neuropatia obwodową, parestezje i zapalenie nerwów obwodowych (drętwienie, osłabienie, mrowienie lub ból rąk i nóg)
- zawroty głowy, koszmary senne, bóle głowy
- bezsenność, senność, zaburzenia myślenia
- biegunka, bóle brzucha,
- nudności, niestrawność
- wysypka, świąd (swędzenie)
- zmęczenie (skrajne zmęczenie)

Niezbyt częste:

- kwasica mleczanowa (zwiększenie ilości kwasu mlekowego we krwi), w pewnych przypadkach obejmująca niedowładność (słabość ramion, nóg lub rąk)
- ginekomastia (powiększenie piersi u mężczyzn)
- anoreksja (utrata apetytu), lęk, labilność emocjonalna
- zapalenie trzustki, wymioty
- zapalenie wątroby, żółtaczkę (zażółcenie skóry lub oczu)
- pokrzywka, bóle stawów
- bóle mięśni (mialgia), nietypowe zmęczenie lub osłabienie (astenia)

Nieznana:

- niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia (choroby krwi)
- cukrzyca, hiperglikemia (duże stężenie cukru we krwi)
- osłabienie ruchowe (najczęściej opisywane podczas równoczesnej objawowej hiperlaktatemii czy zespołu kwasicy metabolicznej)
- niewydolność wątroby, zapalenie wątroby i stłuszczenie wątroby (odkładanie tłuszczu w wątrobie)

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ZERIT

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Nie stosować leku Zerit po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, etykiecie i/lub blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Zerit

- Substancją czynną leku jest stawudyna
- Inne składniki leku zawarte w kapsułce twardej to: laktoza (180 mg), magnezu stearynian, celuloza mikrokrystaliczna i glikolan sodowy skrobi.
- Składnikami otoczki kapsułki są żelatyna, tlenek żelaza jako substancja barwiąca (E172), dwutlenek krzemu, laurylosiarczan sodu i dwutlenek tytanu jako substancja barwiąca (E171)
- Otoczki kapsułek zostały oznakowane czarnym tuszem spożywczym zawierającym szelak, glikol propylenowy, wodę oczyszczoną, wodorotlenek potasu, tlenek żelaza (E172)

Jak wygląda lek Zerit i co zawiera opakowanie

Zerit 20 mg, kapsułki twarde, są barwy brązowej, oznakowane po jednej stronie napisem "BMS 1965", oraz liczbą "20" po drugiej.

Zerit 20 mg, kapsułki twarde, są pakowane w blistry po 56 kapsułek lub butelki po 60 kapsułek. Butelka zawiera pojemnik ze środkiem osuszającym, chroniącym kapsułki przed wilgocią.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Wielka Brytania

Wytwórca:

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Champ "Lachaud", La Goualle
F-19250 Meymac - Francja

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Malta

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

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & Co. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

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

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

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

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Data zatwierdzenia ulotki: {miesiąc rok}.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Zerit 30 mg kapsułki twarde Stawudyna

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym.
- Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Zerit i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zerit
3. Jak stosować lek Zerit
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zerit
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK ZERIT I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Zerit należy do grupy leków przeciwwirusowych, znanych także jako przeciwretrowirusowe, nazywanych analogami nukleozydów hamującymi odwrotną transkryptazę.

Stosowane są w celu leczenia zakażenia wywołanego wirusem HIV (ludzki wirus upośledzenia odporności).

Lek ten w skojarzeniu z innymi środkami przeciwretrowirusowymi zmniejsza miano wirusa HIV i utrzymuje je na niskim poziomie. Zwiększa także liczbę komórek CD4. Komórki te odgrywają ważną rolę w zwalczaniu zakażenia przez układ odpornościowy. Reakcja na leczenie lekiem Zerit różni się w zależności od pacjenta. Wyniki leczenia powinny być kontrolowane przez lekarza.

Lek Zerit może poprawić stan pacjenta, lecz nie prowadzi do wyleczenia z zakażenia wirusem HIV. Leczenie lekiem Zerit nie prowadzi do zmniejszenia ryzyka przenoszenia zakażenia wirusem HIV na inne osoby przez kontakty seksualne lub krew. Konieczne jest zachowanie odpowiednich środków ostrożności, w celu uniknięcia zakażenia innych osób.

W trakcie leczenia mogą częściej występować inne zakażenia związane z osłabieniem układu odpornościowego (zakażenia oportunistyczne). Wymagają one specyficznego, czasem zapobiegawczego leczenia.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ZERIT

Kiedy nie stosować leku Zerit:

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na stawudynę lub którykolwiek z pozostałych składników leku Zerit.

Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w celu uzyskania porady.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Zerit:

Przed zastosowaniem leku Zerit należy poinformować lekarza o:

- współistniejących chorobach nerek lub wątroby (takich jak zapalenie wątroby),
- przebytej neuropatii obwodowej (utrzymujące się drętwienie, mrowienie lub bóle stóp i (lub) dłoni) lub

- przebytym zapaleniu trzustki.

Leki, do których należy Zerit (leki hamujące odwrotną transkryptazę wirusa HIV), mogą powodować niekiedy śmiertelne powikłanie, zwane kwasicą mleczanową, przebiegające z powiększeniem wątroby. To zaburzenie występuje zwykle nie wcześniej niż kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia. To rzadkie, lecz bardzo ciężkie działanie niepożądane występuje częściej u kobiet, szczególnie z dużą nadwagą. Ponadto opisywano rzadkie przypadki niewydolności wątroby lub niewydolności nerek albo zapalenia wątroby prowadzącego do zgonu.

U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C i leczonych środkami przeciwtretowirusowymi istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich i potencjalnie prowadzących do zgonu działań niepożądanych, dlatego mogą oni wymagać badań krwi w celu kontroli czynności wątroby.

Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia następujących objawów:

- utrzymujące się drętwienie, mrowienie lub bóle stóp i (lub) dłoni (mogą one wskazywać na rozwój obwodowej neuropatii - działania niepożądanego ze strony układu nerwowego), osłabienie mięśniowe lub
- bóle brzucha, nudności albo wymioty lub
- szybkie, głębokie oddychanie, senność (mogą wskazywać na zapalenie trzustki, zaburzenia czynności wątroby, takie jak zapalenie wątroby lub kwasica mleczanowa).

U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować nie dając wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.

U pacjentów otrzymujących leki przeciwtretowirusowe może wystąpić przemieszczenie, gromadzenie lub utrata tkanki tłuszczowej. Stosowanie niektórych analogów nukleozydów hamujących odwrotną transkryptazę, takich jak stawudyna wiązało się z zanikiem tkanki tłuszczowej (lipoatrofią). Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku zauważenia zmian dotyczących tkanki tłuszczowej.

Choroby kości: u niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwtretowirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwtretowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Osoby, które zauważą u siebie którykolwiek z tych objawów, powinny zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Stosowanie innych leków:

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Oprócz zydowudyny, która wpływa na aktywność stawudyny, lek Zerit może być przyjmowany z wieloma innymi lekami, powszechnie stosowanymi u pacjentów zakażonych wirusem HIV. Dotyczy to inhibitorów proteazy (takich jak nelfinawir) i analogów nukleozydów hamujących odwrotną transkryptazę. Należy poinformować lekarza o stosowaniu doksorubicyny lub rybawiryny, gdyż łączenie tych leków ze stawudyną może wywołać niepożądane interakcje.

Stosowanie leku Zerit z jedzeniem i pićm:

W celu uzyskania maksymalnego działania, lek Zerit należy przyjmować na czczo, najlepiej co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem. Jeśli nie jest to możliwe, można przyjąć go z lekkim posiłkiem.

Ciąża i karmienie piersią:

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę, musi skontaktować się z lekarzem prowadzącym w celu omówienia możliwych działań niepożądanych oraz korzyści i zagrożeń, wynikających dla niej i dla dziecka ze stosowanej terapii przeciwretrowirusowej.

Jeśli pacjentka przyjmowała lek Zerit w czasie ciąży, lekarz może zalecić regularne wizyty w celu obserwacji rozwoju dziecka. W czasie takich wizyt mogą być wykonywane badania krwi oraz inne badania diagnostyczne.

U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży analogi nukleozydów i nukleotydów, korzyść ze zmniejszenia możliwości zakażenia wirusem HIV przeważa ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.

Karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią. Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV w żadnym wypadku nie karmiły piersią, żeby uniknąć zakażenia dziecka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn:

Jest mało prawdopodobne, by lek Zerit wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Zerit:

Kapsułki zawierają laktozę. Pacjenci z nietolerancją niektórych cukrów, powinni skontaktować się z lekarzem zanim zastosują ten lek.

3. JAK STOSOWAĆ LEK ZERIT

Zerit należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.

Lekarz ustala dawkę dobową leku na podstawie masy ciała pacjenta i jego indywidualnych cech. Należy ściśle przestrzegać tych zaleceń, aby opóźnić rozwój oporności na lek. Nie należy samemu zmieniać dawki. Lek należy przyjmować tak długo, jak zaleci lekarz.

Dla dorosłych, których masa ciała wynosi 30 kg lub jest większa, początkowa dawka wynosi zwykle 30 lub 40 mg dwa razy na dobę (z zachowaniem około 12-godzinnej przerwy pomiędzy dawkami).

W celu uzyskania optymalnego wchłaniania leku, kapsułkę należy połknąć, popijając szklanką wody, najlepiej na czczo co najmniej na godzinę przed posiłkiem. Jeśli nie jest to możliwe, lek Zerit może być także przyjęty z lekkim posiłkiem.

Jeśli wystąpią problemy z połknięciem kapsułki, należy poprosić lekarza o zamianę na ten sam lek w postaci roztworu doustnego lub ostrożnie otworzyć kapsułkę i wymieszać jej zawartość z niewielką ilością pożywienia.

Stosowanie u dzieci

U dzieci o masie ciała 30 kg lub więcej, początkowa dawka wynosi zwykle 30 lub 40 mg dwa razy na dobę (z zachowaniem około 12-godzinnej przerwy pomiędzy dawkami).

Dzieci w wieku powyżej 3 miesięcy, których masa ciała jest mniejsza niż 30 kg, powinny otrzymywać dawkę 1 mg/kg dwa razy na dobę.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zerit:

Nie istnieje bezpośrednie zagrożenie, jeśli pacjent przyjmie za dużą liczbę kapsułek lub gdy inna osoba przypadkowo zażyje lek. W takiej sytuacji należy jednak zgłosić się po poradę do lekarza lub najbliższego szpitala.

Pominięcie zastosowania leku Zerit:

Jeśli dawka leku zostanie przypadkowo pominięta, należy po prostu przyjąć następną dawkę leku w wyznaczonym czasie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Zerit:

Decyzja o przerwaniu stosowania leku Zerit powinna być skonsultowana z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Zerit może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W trakcie leczenia chorych zakażonych wirusem HIV nie zawsze jest możliwe odróżnienie działań niepożądanych wywołanych przez lek Zerit od tych, które zostały wywołane przez inne, stosowane w tym samym czasie leki lub powikłania związane z zakażeniem. Dlatego należy informować lekarza o każdej zmianie dotyczącej stanu zdrowia.

Leczenie HIV, w którym stosuje się stawudynę, często powoduje zmiany kształtu ciała z powodu zmian rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Może to dotyczyć ubywania tkanki tłuszczowej z nóg, rąk i twarzy (lipoatrofia) i tworzenia się mas tłuszczowych z tyłu szyi ("byczy kark"). Stwierdzono, że utrata tkanki tłuszczowej nie jest całkowicie odwracalna po zaprzestaniu stosowania stawudyny. Występuje ona częściej po leku ZERIT niż po innych lekach stosowanych w leczeniu HIV. Lekarz prowadzący będzie monitorował objawy przedmiotowe i podmiotowe zmian sylwetki pacjenta. Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli zaobserwuje się jakiegokolwiek zmiany sylwetki lub utratę tkanki tłuszczowej nóg, ramion lub twarzy. Jeśli wystąpią takie objawy, należy rozważyć zaprzestanie leczenia lekiem ZERIT.

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych wymienionych poniżej określono następująco:

bardzo częste:	występujące częściej niż u 1 na 10 pacjentów
częste:	występujące u 1 do 10 na 100 pacjentów
niezbyt częste:	występujące u 1 do 10 na 1 000 pacjentów
rzadkie:	występujące u 1 do 10 na 10 000 pacjentów
bardzo rzadkie:	występujące rzadziej niż u 1 na 10 000 pacjentów
nieznana:	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Pacjenci leczeni lekiem ZERIT zgłaszali następujące działania niepożądane:

Częste:

- bezobjawowa hiperlaktatemia (zwiększenie ilości kwasu mlekowego we krwi)
- lipoatrofia lub lipodystrofia (zmiany wyglądu spowodowane przemieszczeniem, gromadzeniem się lub utratą tkanki tłuszczowej)
- depresja
- obwodowe objawy neurologiczne, w tym neuropatia obwodową, parestezje i zapalenie nerwów obwodowych (drętwienie, osłabienie, mrowienie lub ból rąk i nóg)
- zawroty głowy, koszmary senne, bóle głowy
- bezsenność, senność, zaburzenia myślenia
- biegunka, bóle brzucha,
- nudności, niestrawność
- wysypka, świąd (swędzenie)
- zmęczenie (skrajne zmęczenie)

Niezbyt częste:

- kwasica mleczanowa (zwiększenie ilości kwasu mlekowego we krwi), w pewnych przypadkach obejmująca niedowładność (słabość ramion, nóg lub rąk)
- ginekomastia (powiększenie piersi u mężczyzn)
- anoreksja (utrata apetytu), lęk, labilność emocjonalna
- zapalenie trzustki, wymioty
- zapalenie wątroby, żółtaczkę (zażółcenie skóry lub oczu)
- pokrzywka, bóle stawów
- bóle mięśni (mialgia), nietypowe zmęczenie lub osłabienie (astenia)

Nieznana:

- niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia (choroby krwi)
- cukrzyca, hiperglikemia (duże stężenie cukru we krwi)
- osłabienie ruchowe (najczęściej opisywane podczas równoczesnej objawowej hiperlaktatemii czy zespołu kwasicy metabolicznej)
- niewydolność wątroby, zapalenie wątroby i stłuszczenie wątroby (odkładanie tłuszczu w wątrobie)

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ZERIT

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Nie stosować leku Zerit po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, etykiecie i/lub blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Zerit

- Substancją czynną leku jest stawudyna
- Inne składniki leku zawarte w kapsułce twardej to: laktoza (180 mg), magnezu stearynian, celuloza mikrokrystaliczna i glikolan sodowy skrobi.
- Składnikami otoczki kapsułki są żelatyna, tlenek żelaza jako substancja barwiąca (E172), dwutlenek krzemu, laurylosiarczan sodu i dwutlenek tytanu jako substancja barwiąca (E171)
- Otoczki kapsułek zostały oznakowane czarnym tuszem spożywczym zawierającym szelak, glikol propylenowy, wodę oczyszczoną, wodorotlenek potasu, tlenek żelaza (E172)

Jak wygląda lek Zerit i co zawiera opakowanie

Zerit 30 mg, kapsułki twarde, są barwy jasnopomarańczowej i ciemnopomarańczowej, oznakowane po jednej stronie napisem "BMS 1966", oraz liczbą "30" po drugiej.

Zerit 30 mg, kapsułki twarde, są pakowane w blistry po 56 kapsułek lub butelki po 60 kapsułek.

Butelka zawiera pojemnik ze środkiem osuszającym, chroniącym kapsułki przed wilgocią.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Wielka Brytania

Wytwórca:

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Champ "Lachaud", La Goualle
F-19250 Meymac - Francja

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Malta

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

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & Co. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

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

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

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

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Data zatwierdzenia ulotki: {miesiąc rok}.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Zerit 40 mg kapsułki twarde Stawudyna

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym.
- Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Zerit i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zerit
3. Jak stosować lek Zerit
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zerit
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK ZERIT I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Zerit należy do grupy leków przeciwwirusowych, znanych także jako przeciwretrowirusowe, nazywanych analogami nukleozydów hamującymi odwrotną transkryptazę.

Stosowane są w celu leczenia zakażenia wywołanego wirusem HIV (ludzki wirus upośledzenia odporności).

Lek ten w skojarzeniu z innymi środkami przeciwretrowirusowymi zmniejsza miano wirusa HIV i utrzymuje je na niskim poziomie. Zwiększa także liczbę komórek CD4. Komórki te odgrywają ważną rolę w zwalczaniu zakażenia przez układ odpornościowy. Reakcja na leczenie lekiem Zerit różni się w zależności od pacjenta. Wyniki leczenia powinny być kontrolowane przez lekarza.

Lek Zerit może poprawić stan pacjenta, lecz nie prowadzi do wyleczenia z zakażenia wirusem HIV. Leczenie lekiem Zerit nie prowadzi do zmniejszenia ryzyka przenoszenia zakażenia wirusem HIV na inne osoby przez kontakty seksualne lub krew. Konieczne jest zachowanie odpowiednich środków ostrożności, w celu uniknięcia zakażenia innych osób.

W trakcie leczenia mogą częściej występować inne zakażenia związane z osłabieniem układu odpornościowego (zakażenia oportunistyczne). Wymagają one specyficznego, czasem zapobiegawczego leczenia.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ZERIT

Kiedy nie stosować leku Zerit:

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na stawudynę lub którykolwiek z pozostałych składników leku Zerit.

Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w celu uzyskania porady.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Zerit:

Przed zastosowaniem leku Zerit należy poinformować lekarza o:

- współistniejących chorobach nerek lub wątroby (takich jak zapalenie wątroby),
- przebytej neuropatii obwodowej (utrzymujące się drętwienie, mrowienie lub bóle stóp i (lub) dłoni) lub

- przebytych zapaleniu trzustki.

Leki, do których należy Zerit (leki hamujące odwrotną transkryptazę wirusa HIV), mogą powodować niekiedy śmiertelne powikłanie, zwane kwasicą mleczanową, przebiegające z powiększeniem wątroby. To zaburzenie występuje zwykle nie wcześniej niż kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia. To rzadkie, lecz bardzo ciężkie działanie niepożądane występuje częściej u kobiet, szczególnie z dużą nadwagą. Ponadto opisywano rzadkie przypadki niewydolności wątroby lub niewydolności nerek albo zapalenia wątroby prowadzącego do zgonu.

U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C i leczonych środkami przeciwtretowirusowymi istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich i potencjalnie prowadzących do zgonu działań niepożądanych, dlatego mogą oni wymagać badań krwi w celu kontroli czynności wątroby.

Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia następujących objawów:

- utrzymujące się drętwienie, mrowienie lub bóle stóp i (lub) dłoni (mogą one wskazywać na rozwój obwodowej neuropatii - działania niepożądanego ze strony układu nerwowego), osłabienie mięśniowe lub
- bóle brzucha, nudności albo wymioty lub
- szybkie, głębokie oddychanie, senność (mogą wskazywać na zapalenie trzustki, zaburzenia czynności wątroby, takie jak zapalenie wątroby lub kwasica mleczanowa).

U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować nie dając wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.

U pacjentów otrzymujących leki przeciwtretowirusowe może wystąpić przemieszczenie, gromadzenie lub utrata tkanki tłuszczowej. Stosowanie niektórych analogów nukleozydów hamujących odwrotną transkryptazę, takich jak stawudyna wiązało się z zanikiem tkanki tłuszczowej (lipoatrofia). Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku zauważenia zmian dotyczących tkanki tłuszczowej.

Choroby kości: u niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwtretowirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwtretowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Osoby, które zauważą u siebie którykolwiek z tych objawów, powinny zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Stosowanie innych leków:

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Oprócz zydowudyny, która wpływa na aktywność stawudyny, lek Zerit może być przyjmowany z wieloma innymi lekami, powszechnie stosowanymi u pacjentów zakażonych wirusem HIV. Dotyczy to inhibitorów proteazy (takich jak nelfinawir) i analogów nukleozydów hamujących odwrotną transkryptazę. Należy poinformować lekarza o stosowaniu doksorubicyny lub rybawiryny, gdyż łączenie tych leków ze stawudyną może wywołać niepożądane interakcje.

Stosowanie leku Zerit z jedzeniem i piciem:

W celu uzyskania maksymalnego działania, lek Zerit należy przyjmować na czczo, najlepiej co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem. Jeśli nie jest to możliwe, można przyjąć go z lekkim posiłkiem.

Ciąża i karmienie piersią:

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę, musi skontaktować się z lekarzem prowadzącym w celu omówienia możliwych działań niepożądanych oraz korzyści i zagrożeń, wynikających dla niej i dla dziecka ze stosowanej terapii przeciwretrowirusowej.

Jeśli pacjentka przyjmowała lek Zerit w czasie ciąży, lekarz może zalecić regularne wizyty w celu obserwacji rozwoju dziecka. W czasie takich wizyt mogą być wykonywane badania krwi oraz inne badania diagnostyczne.

U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży analogi nukleozydów i nukleotydów, korzyść ze zmniejszenia możliwości zakażenia wirusem HIV przeważa ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.

Karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią. Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV w żadnym wypadku nie karmiły piersią, żeby uniknąć zakażenia dziecka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn:

Jest mało prawdopodobne, by lek Zerit wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Zerit:

Kapsułki zawierają laktozę. Pacjenci z nietolerancją niektórych cukrów, powinni skontaktować się z lekarzem zanim zastosują ten lek.

3. JAK STOSOWAĆ LEK ZERIT

Zerit należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.

Lekarz ustala dawkę dobową leku na podstawie masy ciała pacjenta i jego indywidualnych cech. Należy ściśle przestrzegać tych zaleceń, aby opóźnić rozwój oporności na lek. Nie należy samemu zmieniać dawki. Lek należy przyjmować tak długo, jak zaleci lekarz.

Dla dorosłych, których masa ciała wynosi 30 kg lub jest większa, początkowa dawka wynosi zwykle 30 lub 40 mg dwa razy na dobę (z zachowaniem około 12-godzinnej przerwy pomiędzy dawkami).

W celu uzyskania optymalnego wchłaniania leku, kapsułkę należy połknąć, popijając szklanką wody, najlepiej na czczo co najmniej na godzinę przed posiłkiem. Jeśli nie jest to możliwe, lek Zerit może być także przyjęty z lekkim posiłkiem.

Jeśli wystąpią problemy z połknięciem kapsułki, należy poprosić lekarza o zamianę na ten sam lek w postaci roztworu doustnego lub ostrożnie otworzyć kapsułkę i wymieszać jej zawartość z niewielką ilością pożywienia.

Stosowanie u dzieci

U dzieci o masie ciała 30 kg lub więcej, początkowa dawka wynosi zwykle 30 lub 40 mg dwa razy na dobę (z zachowaniem około 12-godzinnej przerwy pomiędzy dawkami).

Dzieci w wieku powyżej 3 miesięcy, których masa ciała jest mniejsza niż 30 kg, powinny otrzymywać dawkę 1 mg/kg dwa razy na dobę.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zerit:

Nie istnieje bezpośrednie zagrożenie, jeśli pacjent przyjmie za dużą liczbę kapsułek lub gdy inna osoba przypadkowo zażyje lek. W takiej sytuacji należy jednak zgłosić się po poradę do lekarza lub najbliższego szpitala.

Pominięcie zastosowania leku Zerit:

Jeśli dawka leku zostanie przypadkowo pominięta, należy po prostu przyjąć następną dawkę leku w wyznaczonym czasie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Zerit:

Decyzja o przerwaniu stosowania leku Zerit powinna być skonsultowana z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Zerit może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W trakcie leczenia chorych zakażonych wirusem HIV nie zawsze jest możliwe odróżnienie działań niepożądanych wywołanych przez lek Zerit od tych, które zostały wywołane przez inne, stosowane w tym samym czasie leki lub powikłania związane z zakażeniem. Dlatego należy informować lekarza o każdej zmianie dotyczącej stanu zdrowia.

Leczenie HIV, w którym stosuje się stawudynę, często powoduje zmiany kształtu ciała z powodu zmian rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Może to dotyczyć ubywania tkanki tłuszczowej z nóg, rąk i twarzy (lipoatrofia) i tworzenia się mas tłuszczowych z tyłu szyi ("byczy kark"). Stwierdzono, że utrata tkanki tłuszczowej nie jest całkowicie odwracalna po zaprzestaniu stosowania stawudyny. Występuje ona częściej po leku ZERIT niż po innych lekach stosowanych w leczeniu HIV. Lekarz prowadzący będzie monitorował objawy przedmiotowe i podmiotowe zmian sylwetki pacjenta. Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli zaobserwuje się jakiegokolwiek zmiany sylwetki lub utratę tkanki tłuszczowej nóg, ramion lub twarzy. Jeśli wystąpią takie objawy, należy rozważyć zaprzestanie leczenia lekiem ZERIT.

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych wymienionych poniżej określono następująco:

bardzo częste:	występujące częściej niż u 1 na 10 pacjentów
częste:	występujące u 1 do 10 na 100 pacjentów
niezbyt częste:	występujące u 1 do 10 na 1 000 pacjentów
rzadkie:	występujące u 1 do 10 na 10 000 pacjentów
bardzo rzadkie:	występujące rzadziej niż u 1 na 10 000 pacjentów
nieznana:	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Pacjenci leczeni lekiem ZERIT zgłaszali następujące działania niepożądane:

Częste:

- bezobjawowa hiperlaktatemia (zwiększenie ilości kwasu mlekowego we krwi)
- lipoatrofia lub lipodystrofia (zmiany wyglądu spowodowane przemieszczeniem, gromadzeniem się lub utratą tkanki tłuszczowej)
- depresja
- obwodowe objawy neurologiczne, w tym neuropatia obwodową, parestezje i zapalenie nerwów obwodowych (drętwienie, osłabienie, mrowienie lub ból rąk i nóg)
- zawroty głowy, koszmary senne, bóle głowy
- bezsenność, senność, zaburzenia myślenia
- biegunka, bóle brzucha,
- nudności, niestrawność
- wysypka, świąd (swędzenie)
- zmęczenie (skrajne zmęczenie)

Niezbyt częste:

- kwasica mleczanowa (zwiększenie ilości kwasu mlekowego we krwi), w pewnych przypadkach obejmująca niedowładność (słabość ramion, nóg lub rąk)
- ginekomastia (powiększenie piersi u mężczyzn)
- anoreksja (utrata apetytu), lęk, labilność emocjonalna
- zapalenie trzustki, wymioty
- zapalenie wątroby, żółtaczkę (zażółcenie skóry lub oczu)
- pokrzywka, bóle stawów
- bóle mięśni (mialgia), nietypowe zmęczenie lub osłabienie (astenia)

Nieznana:

- niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia (choroby krwi)
- cukrzyca, hiperglikemia (duże stężenie cukru we krwi)
- osłabienie ruchowe (najczęściej opisywane podczas równoczesnej objawowej hiperlaktatemii czy zespołu kwasicy metabolicznej)
- niewydolność wątroby, zapalenie wątroby i stłuszczenie wątroby (odkładanie tłuszczu w wątrobie)

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ZERIT

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Nie stosować leku Zerit po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, etykiecie i/lub blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Zerit

- Substancją czynną leku jest stawudyna
- Inne składniki leku zawarte w kapsułce twardej to: laktoza (240 mg), magnezu stearynian, celuloza mikrokrystaliczna i glikolan sodowy skrobi.
- Składnikami otoczki kapsułki są żelatyna, tlenek żelaza jako substancja barwiąca (E172), dwutlenek krzemu, laurylosiarczan sodu i dwutlenek tytanu jako substancja barwiąca (E171)
- Otoczki kapsułek zostały oznakowane czarnym tuszem spożywczym zawierającym szelak, glikol propylenowy, wodę oczyszczoną, wodorotlenek potasu, tlenek żelaza (E172)

Jak wygląda lek Zerit i co zawiera opakowanie

Zerit 40 mg, kapsułki twarde, są barwy ciemnopomarańczowej, oznakowane po jednej stronie napisem "BMS 1967", oraz liczbą "40" po drugiej.

Zerit 40 mg, kapsułki twarde, są pakowane w blistry po 56 kapsułek lub butelki po 60 kapsułek. Butelka zawiera pojemnik ze środkiem osuszającym, chroniącym kapsułki przed wilgocią.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Wielka Brytania

Wytwórca:

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Champ "Lachaud", La Goualle
F-19250 Meymac - Francja

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Тел: + 420 221 016 111

Malta

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

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Тlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Тел: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & Co. KGAA
Тел: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Тlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Тел: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Тел: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

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

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

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

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Data zatwierdzenia ulotki: {miesiąc rok}.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Zerit 200 mg proszek do sporządzania roztworu Stawudyna

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym.
- Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Zerit i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zerit
3. Jak stosować lek Zerit
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zerit
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK ZERIT I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Zerit należy do grupy leków przeciwwirusowych, znanych także jako przeciwretrowirusowe, nazywanych analogami nukleozydów hamującymi odwrotną transkryptazę.

Stosowane są w celu leczenia zakażenia wywołanego wirusem HIV (ludzki wirus upośledzenia odporności).

Lek ten w skojarzeniu z innymi środkami przeciwretrowirusowymi zmniejsza miano wirusa HIV i utrzymuje je na niskim poziomie. Zwiększa także liczbę komórek CD4. Komórki te odgrywają ważną rolę w zwalczaniu zakażenia przez układ odpornościowy. Reakcja na leczenie lekiem Zerit różni się w zależności od pacjenta. Dlatego postępy w leczeniu są kontrolowane przez lekarza.

Lek Zerit może poprawić stan pacjenta, lecz nie prowadzi do wyleczenia z zakażenia wirusem HIV. Leczenie lekiem Zerit nie prowadzi do zmniejszenia ryzyka przenoszenia zakażenia wirusem HIV na inne osoby przez kontakty seksualne lub krew. Dlatego konieczne jest zachowywanie odpowiednich środków ostrożności, aby zapobiec przenoszeniu wirusa na inne osoby.

W trakcie leczenia mogą częściej występować inne zakażenia związane z osłabieniem układu odpornościowego (zakażenia oportunistyczne). Wymagają one specyficznego, czasem zapobiegawczego leczenia.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ZERIT

Kiedy nie stosować leku Zerit

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na stawudynę lub którykolwiek z pozostałych składników leku Zerit.

Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w celu uzyskania porady.

Kiedy należy zachować szczególną ostrożność stosując Zerit

Przed zastosowaniem leku Zerit należy poinformować lekarza o:

- współistniejących chorobach nerek lub wątroby (takich jak zapalenie wątroby),
- przebytej neuropatii obwodowej (utrzymujące się drętwienie, mrowienie lub bóle stóp i (lub) dłoni) lub

- przebytym zapaleniu trzustki.

Leki, do których należy Zerit (leki hamujące odwrotną transkryptazę wirusa HIV), mogą powodować niekiedy śmiertelne powikłanie, zwane kwasicą mleczanową, przebiegające z powiększeniem wątroby. To zaburzenie występuje zwykle nie wcześniej niż kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia. To rzadkie, lecz bardzo ciężkie działanie niepożądane występuje częściej u kobiet, szczególnie z dużą nadwagą. Ponadto opisywano rzadkie przypadki niewydolności wątroby lub niewydolności nerek albo zapalenia wątroby prowadzącego do zgonu.

U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C i leczonych środkami przeciwtretowirusowymi istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich i potencjalnie prowadzących do zgonu działań niepożądanych, dlatego mogą oni wymagać badań krwi w celu kontroli czynności wątroby.

Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia następujących objawów:

- utrzymujące się drętwienie, mrowienie lub bóle stóp i (lub) dłoni (mogą one wskazywać na rozwój obwodowej neuropatii - działania niepożądanego ze strony układu nerwowego), osłabienie mięśniowe lub
- bóle brzucha, nudności albo wymioty lub
- szybkie, głębokie oddychanie, senność (mogą wskazywać na zapalenie trzustki, zaburzenia czynności wątroby, takie jak zapalenie wątroby lub kwasica mleczanowa).

U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować nie dając wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.

U pacjentów otrzymujących leki przeciwtretowirusowe może wystąpić przemieszczenie, gromadzenie lub utrata tkanki tłuszczowej. Stosowanie niektórych analogów nukleozydów hamujących odwrotną transkryptazę, takich jak stawudyna wiązało się z zanikiem tkanki tłuszczowej (lipoatrofia). Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku zauważenia zmian dotyczących tkanki tłuszczowej.

Choroby kości: u niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwtretowirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwtretowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Osoby, które zauważą u siebie którykolwiek z tych objawów, powinny zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Oprócz zydowudyny, która wpływa na aktywność stawudyny, lek Zerit może być przyjmowany z wieloma innymi lekami, powszechnie stosowanymi u pacjentów zakażonych wirusem HIV. Dotyczy to inhibitorów proteazy (takich jak nelfinawir) i analogów nukleozydów hamujących odwrotną transkryptazę. Należy poinformować lekarza o stosowaniu doksorubicyny lub rybawiryny, gdyż łączenie tych leków ze stawudyną może wywołać niepożądane interakcje.

Stosowanie leku Zerit z jedzeniem i pićm:

W celu uzyskania maksymalnego działania, lek Zerit należy przyjmować na czczo, najlepiej co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem. Jeśli nie jest to możliwe, można przyjąć go z lekkim posiłkiem.

Ciąża i karmienie piersią

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę, musi skontaktować się z lekarzem prowadzącym w celu omówienia możliwych działań niepożądanych oraz korzyści i zagrożeń, wynikających dla niej i dla dziecka ze stosowanej terapii przeciwretrowirusowej.

Jeśli pacjentka przyjmowała lek Zerit w czasie ciąży, lekarz może zalecić regularne wizyty w celu obserwacji rozwoju dziecka. W czasie takich wizyt mogą być wykonywane badania krwi oraz inne badania diagnostyczne.

U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży analogi nukleozydów i nukleotydów, korzyść ze zmniejszenia możliwości zakażenia wirusem HIV przeważa ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.

Karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią. Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV w żadnym wypadku nie karmiły piersią, żeby uniknąć zakażenia dziecka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, by lek Zerit wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Zerit

1ml roztworu, otrzymanego po rozpuszczeniu proszku w wodzie, zawiera 50 mg sacharozy. Powinni to wziąć pod uwagę chorzy na cukrzycę. Pacjenci z nietolerancją niektórych cukrów, powinni skontaktować się z lekarzem zanim zastosują ten lek. Może być szkodliwy dla zębów.

Produkt zawiera substancję konserwującą metylu hydroksybenzoesan (E218) i substancję konserwującą propylu hydroksybenzoesan (E216) które mogą spowodować reakcje alergiczne (także opóźnione).

3. JAK STOSOWAĆ LEK ZERIT

Zerit należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.

Lekarz ustala dawkę dobową leku na podstawie masy ciała pacjenta i jego indywidualnych cech.

Należy ściśle przestrzegać tych zaleceń, aby opóźnić rozwój oporności na lek. Nie należy samemu zmieniać dawki. Lek należy przyjmować tak długo, jak zaleci lekarz.

Dla dorosłych, których masa ciała wynosi 30 kg lub jest większa, początkowa dawka wynosi zwykle 30 lub 40 mg dwa razy na dobę (z zachowaniem około 12-godzinnej przerwy pomiędzy dawkami).

W celu uzyskania optymalnego wchłaniania leku, kapsułkę należy połknąć, popijając szklanką wody, najlepiej na czczo co najmniej na godzinę przed posiłkiem. Jeśli nie jest to możliwe, lek Zerit może być także przyjęty z lekkim posiłkiem.

Roztwór gotowy do użycia należy przygotować przez zmieszanie proszku z 202 ml wody lub powolne dodawanie wody do oznakowania na butelce. Następnie dokładnie zakręcić butelkę i wstrząsnąć do całkowitego rozpuszczenia proszku. Roztwór podawać za pomocą załączonej miarki. Dla dzieci, którym trzeba podać dawkę mniejszą niż 10 ml, w celu dokładnego odmierzenia dawki doustnej należy użyć strzykawki jako miarki. Roztwór może pozostać lekko mętny po wymieszaniu proszku z wodą - jest to zjawisko normalne. Jeżeli potrzebna jest pomoc w przygotowaniu roztworu, należy poprosić o nią farmaceutę.

Stosowanie u dzieci

U dzieci o masie ciała 30 kg lub więcej, początkowa dawka wynosi zwykle 30 lub 40 mg dwa razy na dobę (z zachowaniem około 12-godzinnej przerwy pomiędzy dawkami).

Dzieciom od urodzenia do 13 dnia życia należy podawać 0,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Dzieciom w wieku co najmniej 14 dni, których masa ciała jest mniejsza niż 30 kg, należy podawać 1 mg/kg mc. dwa razy na dobę.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zerit:

Nie istnieje bezpośrednie zagrożenie, jeśli pacjent przyjmie za dużą liczbę kapsułek lub gdy inna osoba przypadkowo zażyje lek. W takiej sytuacji należy jednak zgłosić się po poradę do lekarza lub najbliższego szpitala.

Pominięcie zastosowania leku Zerit:

Jeśli dawka leku zostanie przypadkowo pominięta, należy po prostu przyjąć następną dawkę leku w wyznaczonym czasie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Zerit:

Decyzja o przerwaniu stosowania leku Zerit powinna być skonsultowana z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Zerit może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. W trakcie leczenia zakażenia wirusem HIV nie zawsze jest możliwe odróżnienie działań niepożądanych wywołanych przez lek Zerit od tych, które zostały wywołane przez inne, stosowane w tym samym czasie leki lub powikłania związane z zakażeniem. Dlatego należy informować lekarza o każdej zmianie dotyczącej stanu zdrowia.

Leczenie HIV, w którym stosuje się stawudynę, często powoduje zmiany kształtu ciała z powodu zmian rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Może to dotyczyć ubywania tkanki tłuszczowej z nóg, rąk i twarzy (lipoatrofia) i tworzenia się mas tłuszczowych z tyłu szyi ("byczy kark"). Stwierdzono, że utrata tkanki tłuszczowej nie jest całkowicie odwracalna po zaprzestaniu stosowania stawudyny. Występuje ona częściej po leku ZERIT niż po innych lekach stosowanych w leczeniu HIV. Lekarz prowadzący będzie monitorował objawy przedmiotowe i podmiotowe zmian sylwetki pacjenta. Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli zaobserwuje się jakiegokolwiek zmiany sylwetki lub utratę tkanki tłuszczowej nóg, ramion lub twarzy. Jeśli wystąpią takie objawy, należy rozważyć zaprzestanie leczenia lekiem ZERIT.

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych wymienionych poniżej określono następująco:

bardzo częste:	występujące częściej niż u 1 na 10 pacjentów
częste:	występujące u 1 do 10 na 100 pacjentów
niezbyt częste:	występujące u 1 do 10 na 1 000 pacjentów
rzadkie:	występujące u 1 do 10 na 10 000 pacjentów
bardzo rzadkie:	występujące rzadziej niż u 1 na 10 000 pacjentów
nieznana:	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Pacjenci leczeni lekiem ZERIT zgłaszali następujące działania niepożądane:

Częste:

- bezobjawowa hiperlaktatemia (zwiększenie ilości kwasu mlekowego we krwi)

- lipoatrofia lub lipodystrofia (zmiany wyglądu spowodowane przemieszczeniem, gromadzeniem się lub utratą tkanki tłuszczowej)
- depresja
- obwodowe objawy neurologiczne, w tym neuropatia obwodową, parestezje i zapalenie nerwów obwodowych (drętwienie, osłabienie, mrowienie lub ból rąk i nóg)
- zawroty głowy, koszmary senne, bóle głowy
- bezsenność, senność, zaburzenia myślenia
- biegunka, bóle brzucha,
- nudności, niestrawność
- wysypka, świąd (swędzenie)
- zmęczenie (skrajne zmęczenie)

Niezbyt częste:

- kwasica mleczanowa (zwiększenie ilości kwasu mlekowego we krwi), w pewnych przypadkach obejmująca niedowłady (słabość ramion, nóg lub rąk)
- ginekomastia (powiększenie piersi u mężczyzn)
- anoreksja (utrata apetytu), lęk, labilność emocjonalna
- zapalenie trzustki, wymioty
- zapalenie wątroby, żółtaczką (zażółcenie skóry lub oczu)
- pokrzywka, bóle stawów
- bóle mięśni (mialgia), nietypowe zmęczenie lub osłabienie (astenia)

Nieznana:

- niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia (choroby krwi)
- cukrzyca, hiperglikemia (duże stężenie cukru we krwi)
- osłabienie ruchowe (najczęściej opisywane podczas równoczesnej objawowej hiperlaktatemii czy zespołu kwasicy metabolicznej)
- niewydolność wątroby, zapalenie wątroby i stłuszczenie wątroby (odkładanie tłuszczu w wątrobie)

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ZERIT

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie przechowywać proszku w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Gotowy do użycia roztwór jest trwały przez 30 dni w lodówce (2°C -8°C). Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

Nie stosować leku Zerit po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Zerit

- Substancją czynną leku jest stawudyna.

- Inne składniki leku zawarte w proszku to substancja zapachowa wiśniowa, metylu hydroksybenzoesan (E218), propylu hydroksybenzoesan (E216), dwutlenek krzemu, simetikon, karmeloza sodowa, kwas sorbowy, emulgatory stearynowe i sacharoza.

Jak wygląda lek Zerit i co zawiera opakowanie

Proszek zawiera 200 mg stawudyny. Sporządzony roztwór zawiera 1 mg stawudyny w 1 ml. Przed rozpuszczeniem Zerit występuje w postaci sypkiego proszku o barwie od białej do blad różowej. Po rozpuszczeniu w 202 ml wody, powstanie 210 ml bezbarwnego do lekko różowego, nieprzejrzystego roztworu. Zerit 200 mg proszek do sporządzania roztworu jest dostępny w butelce 200 ml.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Wielka Brytania

Wytwórca:

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Champ "Lachaud", La Goualle
F-19250 Meymac - Francja

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Malta

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

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 6827 400

Ελλάδα

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

España

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

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

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

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Data zatwierdzenia ulotki: {miesiąc rok}.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.