

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zerit 15 mg tvrdé tobolky  
Zerit 20 mg tvrdé tobolky  
Zerit 30 mg tvrdé tobolky  
Zerit 40 mg tvrdé tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Zerit 15 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje stavudinum 15 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 80,84 mg laktosy.

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 40,42 mg monohydrátu laktosy.

### Zerit 20 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje stavudinum 20 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 121,30 mg laktosy.

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 60,66 mg monohydrátu laktosy.

### Zerit 30 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje stavudinum 30 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 121,09 mg laktosy.

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 60,54 mg monohydrátu laktosy.

### Zerit 40 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje stavudinum 40 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 159,06 mg laktosy.

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 79,53 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

### Zerit 15 mg tvrdé tobolky

Červeno-žluté, neprůhledné, tvrdé tobolky, potištěné "BMS" nad BMS kódem "1964" na jedné straně tobolky a "15" na druhé straně tobolky.

### Zerit 20 mg tvrdé tobolky

Hnědé, neprůhledné, tvrdé tobolky, potištěné "BMS" nad BMS kódem "1965" na jedné straně tobolky a "20" na druhé straně tobolky.

### Zerit 30 mg tvrdé tobolky

Světle a tmavě oranžové, neprůhledné, tvrdé tobolky, potištěné "BMS" nad BMS kódem "1966" na jedné straně tobolky a "30" na druhé straně tobolky.

### Zerit 40 mg tvrdé tobolky

Tmavě oranžové, neprůhledné, tvrdé tobolky, potištěné “BMS” nad BMS kódem “1967” na jedné straně tobolky a “40” na druhé straně tobolky.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikace**

Zerit je indikován v kombinaci s jinými antiretrovirovými přípravky k léčbě dospělých pacientů infikovaných HIV a pediatrických pacientů (starších 3 měsíců) pouze tehdy, kdy nemohou být použita jiná antiretrovirovika. Délka terapie přípravkem Zerit má být omezena na co nejkratší možnou dobu (viz bod 4.2).

### **4.2 Dávkování a způsob podání**

Léčbu má zahajovat lékař specializovaný na léčbu HIV infekce (viz také bod 4.4).

U pacientů začínajících léčbu přípravkem Zerit má být její trvání omezeno na co nejkratší dobu a má následovat změna na alternativní vhodnou terapii, kdykoliv to bude možné. Pacienti, kteří pokračují v léčbě přípravkem Zerit, mají být často hodnoceni a mají přejít na alternativní vhodnou terapii, kdykoliv to bude možné (viz bod 4.4).

#### Dávkování

*Dospělí:* doporučené perorální dávkování je

Tělesná hmotnost pacienta	Dávkování přípravku Zerit
< 60 kg	30 mg dvakrát denně (každých 12 hodin)
≥ 60 kg	40 mg dvakrát denně (každých 12 hodin)

#### *Pediatrická populace*

*Dospívající, děti a kojenci od 3 měsíců:* doporučené perorální dávkování je

Hmotnost pacienta	Dávkování přípravku Zerit
< 30 kg	1 mg/kg dvakrát denně (každých 12 hodin)
≥ 30 kg	dávkování jako u dospělých pacientů

Léková forma prášku přípravku Zerit má být použita u kojenců do 3 měsíců. Dospělí pacienti, kteří mají problémy s polykáním kapslí, se mají zeptat svého lékaře na možnost přechodu na lékovou formu prášku pro přípravu perorálního roztoku.

Prosím, přečtěte si Souhrn údajů o přípravku určený lékové formě přípravku v podobě prášku pro přípravu perorálního roztoku.

#### *Úprava dávkování*

*Periferní neuropatie:* rozvinou-li se příznaky periferní neuropatie (obvykle charakterizované přetrvávajícím znecitlivěním, pálením, brněním nebo bolestmi nohou a/nebo rukou) (viz bod 4.4) a je-li to vhodné, pacienti by měli být převedeni na jiný léčebný režim. Ve vzácných případech, kdy jiný léčebný režim není vhodný, se může zvážit snížení dávky stavudinu za předpokladu pečlivého sledování příznaků periferní neuropatie a zachování uspokojivé virologické suprese.

Možný přínos ze snížení dávky by v každém jednotlivém případě měl být srovnáván s rizikem, jenž může pramenit z tohoto opatření (nižší intracelulární koncentrace).

#### *Zvláštní populace*

*Staší pacienti:* Zerit nebyl cíleně zkoušen u pacientů nad 65 let.

*Porucha funkce jater:* úprava počátečního dávkování není nutná.

*Porucha funkce ledvin:* doporučuje se toto dávkování

Hmotnost pacienta	Dávkování přípravku Zerit (podle clearance kreatininu)	
	26-50 ml/min	≤ 25 ml/min (včetně pacientů s hemodialýzou*)
< 60 kg	15 mg dvakrát denně	15 mg každých 24 hod
≥ 60 kg	20 mg dvakrát denně	20 mg každých 24 hod

\* Pacienti s hemodialýzou by měli užívat přípravek Zerit po dokončení dialýzy a to ve stejnou dobu jako ve dnech bez hemodialýzy.

Jelikož vylučování močí je také hlavní cestou eliminace stavudinu u pediatrických pacientů, může být u nich v důsledku poruchy ledvinných funkcí změněna clearance stavudinu. Ačkoli údaje o specifické úpravě dávkování přípravku Zerit u této skupiny pacientů nejsou dostatečné, je nutné zvážit snížení dávky a/nebo prodloužení intervalu mezi dávkami proporcionálně k redukci dávek u dospělých. Nejsou doporučena žádná dávkování pro pediatrické pacienty mladší 3 měsíců s poruchou ledvinných funkcí.

#### Způsob podání

Pro optimální vstřebávání má být Zerit užíván nalačno (tj. nejméně 1 hodinu před jídlem), ale není-li to možné může být podán spolu s lehkým jídlem. Zerit může být podán také tak, že opatrně otevřeme tobolku, její obsah vysypeme a zamícháme do jídla.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Současné podávání s didanosinem vzhledem k případným závažným a/nebo život ohrožujícím účinkům, zejména laktátové acidóze, abnormální funkci jater, pankreatitidě a periferní neuropatii (viz body 4.4 a 4.5).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Přestože se prokázalo, že efektivní virová suprese antiretrovirovou léčbou významně snižuje riziko sexuálního přenosu, nelze vyloučit reziduální riziko. Je nutno dodržet opatření k zabránění přenosu v souladu s národními doporučeními.

Léčba stavudinem je spojena s několika závažnými nežádoucími účinky, jako např. s laktátovou acidózou, lipoatrofií a polyneuropatií, u nichž je možným základním mechanismem mitochondriální toxicita. Vzhledem k těmto možným rizikům by mělo být provedeno zhodnocení přínosu a rizika u každého pacienta a měla by být pečlivě zvážena alternativní antiretrovirová léčba (viz níže *Laktátová acidóza, lipoatrofie a periferní neuropatie - níže* a viz bod 4.8).

**Laktátová acidóza:** laktátová acidóza, obvykle spojená s hepatomegalií a steatózou jater, byla zaznamenána při léčbě stavudinem. Časné příznaky (symptomatická hyperlaktacidémie) zahrnují benigní zažívací potíže (nauzea, zvracení, bolesti břicha), nespecifický neklid, ztrátu chuti k jídlu, úbytek na váze, respirační příznaky (rychlé a/nebo hluboké dýchání), nebo neurologické příznaky (včetně svalové slabosti). Laktátová acidóza má vysokou mortalitu a může být provázána pankreatitidou, selháním jater, selháním ledvin nebo svalovým ochrnutím. Laktátová acidóza se většinou rozvine během několika málo měsíců od zahájení léčby. Léčba stavudinem by měla být přerušena, objeví-li se symptomatická laktacidémie a metabolická/laktátová acidóza, progresivní hepatomegalie nebo rychle se zvyšující hladiny aminotransferáz. Zvýšenou pozornost vyžaduje podávání stavudinu některým nemocným (zvláště obézním ženám) s hepatomegalií, hepatitidou nebo s jinými známými rizikovými faktory vzniku jaterního onemocnění a steatózy (včetně některých léků a alkoholu). Zvláštní riziko představuje podání nukleosidových analogů u nemocných infikovaných současně hepatitidou C a léčených alfa interferonem a ribavirinem. Pacienti se zvýšeným rizikem je nutné pečlivě sledovat (viz také bod 4.6).

**Onemocnění jater:** byly zaznamenány případy hepatitidy nebo selhání jater v některých případech s fatálním koncem. Bezpečnost a účinnost stavudinu nebyla u pacientů se závažným základním postižením jater stanovena. U pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C, léčených kombinovanou antiretrovirovou léčbou je zvýšené riziko vzniku těžkých a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků. V případě současné léčby hepatitidy B nebo C jinými antivirovými léky, si přečtěte relevantní informace o těchto léčích v patřičných odborných textech.

Pacienti s již preexistující dysfunkcí jaterní, včetně chronické aktivní hepatitidy, vyžadují při kombinované antiretrovirové léčbě pečlivé monitorování dle standardních postupů, protože výskyt funkčních abnormalit je u nich častější. Objeví-li se u takových pacientů známky zhoršování jaterní choroby, je nutné zvážit přerušeni nebo ukončení léčby.

V případě rychle se zvyšujících hladin jaterních transamináz (ALT/AST > 5 krát přesahující limit normálních hodnot), je nutné zvážit přerušeni podávání přípravku Zerit i jakýchkoli jiných hepatotoxických léků.

#### *Lipoatrofie*

Vzhledem k jeho mitochondriální toxicitě byl stavudin spojen s úbytkem podkožního tuku, který je nejvýraznější v obličeji, na končetinách a na hýždích.

V randomizovaných kontrolovaných studiích dosud neléčených pacientů se klinická lipoatrofie objevila u vyššího podílu pacientů léčených stavudinem ve srovnání s dalšími nukleosidy (tenofovirem nebo abakavirem). DEXA (dual energy x-ray absorptiometry) skenování ukázalo celkovou ztrátu podkožního tuku na končetinách u pacientů léčených stavudinem ve srovnání s nárůstem podkožního tuku na končetinách nebo žádnou změnou u pacientů léčených jinými NRTIs (abakavirem, tenofovirem nebo zidovudinem). Výskyt a závažnost lipoatrofie je kumulativní v průběhu doby léčebného režimu používající stavudin. V klinických studiích mělo převedení ze stavudinu na jiné nukleosidy (tenofovir nebo abakavir) za následek zvýšení tuku na končetinách s nízkým až žádným zlepšením klinické lipoatrofie. Vzhledem k možnému riziku užívání přípravku Zerit zahrnující lipoatrofii by mělo být provedeno zhodnocení přínosu a rizika u každého pacienta a měla by být pečlivě zvážena alternativní antiretrovirová terapie. Pacienti, kteří užívali přípravek Zerit, by měli být pravidelně sledováni a dotazováni kvůli symptomům lipoatrofie. Pokud k takovému vývoji dojde, je třeba zvážit přerušeni léčby přípravkem Zerit

#### *Tělesná hmotnost a metabolické parametry*

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

*Periferní neuropatie:* až u 20 % pacientů léčených přípravkem Zerit se objevila periferní neuropatie často až po děkolika měsících léčby. Pacienti s výskytem neuropatie v anamnéze, nebo u kterých jsou rizikové faktory (např. požívání alkoholu, léků jako je isoniazid), jsou částečně ohroženi. Pacienty je třeba sledovat kvůli příznakům (přetrvávající znečitlivění, brnění nebo bolesti nohou a/nebo rukou) a také v případech převedení na alternativní léčebný režim (viz bod 4.2 a níže část Nedoporučované kombinace).

*Pankreatitida:* u pacientů s pankreatitidou v anamnéze byla incidence pankreatitidy při léčení přípravkem Zerit přibližně 5% ve srovnání s přibližně 2% u pacientů bez této anamnézy. Pacienty s vysokým rizikem pankreatitidy, anebo pacienty, kteří dostávají léky zvyšující riziko jejího vzniku, je třeba pečlivě sledovat, zda nedochází k rozvoji příznaků této nemoci.

*Syndrom imunitní reaktivace:* při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (combination antiretroviral therapy, CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis carinii*. Jakékoli příznaky zánětu by měly být vyhodnoceny a v případě potřeby by měla být zahájena příslušná léčba. Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

*Osteonekróza:* ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

*Intolerance laktosy:*

Přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými vrozenými poruchami, jako jsou intolerance galaktosy, vrozená deficiencie laktázy nebo malabsorpce glukosy a galaktosy, nemají tento přípravek užívat.

*Nedoporučované kombinace:* u HIV infikovaných pacientů, kterým byl podáván stavudin spolu s hydroxyureou (hydroxykarbamidem) a didanosinem, byly hlášeny případy pankreatitidy (fatální a nefatální) a periferní neuropatie (v několika případech těžká) viz bod 4.3. Hepatotoxicita a selhání jater s fatálním průběhem byly hlášeny během postmarketingového sledování u HIV infikovaných pacientů léčených antiretrovirovými přípravky a hydroxyureou; fatální hepatální případy byly nejčastěji hlášeny u pacientů léčených stavudinem, hydroxyureou a didanosinem. Z toho důvodu by hydroxyurea neměla být používána v léčbě HIV infekcí.

*Starší pacienti:* specifická sledování účinků přípravku Zerit u pacientů nad 65let se neprováděla.

### Pediatrická populace

*Kojenci do 3 měsíců:* jsou k dispozici výsledky klinické studie 6týdenní terapie získané u 179 novorozenců a kojenců do 3 měsíců (viz bod 4.8).

Zvláštní pozornost je třeba věnovat dřívější antiretrovirové léčbě matky a profilu rezistence HIV kmenů u matky.

*Mitochondriální dysfunkce:* bylo prokázáno jak *in vitro* tak *in vivo*, že nukleosidové a nukleotidové analogy způsobují poškození mitochondrií různého stupně. Existují údaje o mitochondriální dysfunkci u HIVnegativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analogů nukleosidů (viz také 4.8). Nejdůležitějšími udávanými nežádoucími účinky jsou hematologické poruchy (anémie, neutropenie) a metabolické poruchy (hyperlaktémie, hyperlipasémie). Tyto příhody jsou často pouze

přechodné. Byly hlášeny i některé neurologické poruchy s pozdním nástupem (hypertonie, křeče, neobvyklé chování). V současné době není známo, zda jsou neurologické poruchy přechodné nebo stálé. Každé dítě, které bylo in utero vystaveno působení analogů nukleosidů a nukleotidů, a to i HIV negativní děti, musí být klinicky i laboratorně sledováno a v případě relevantních známek nebo příznaků musí projít úplným vyšetřením na možnou mitochondriální dysfunkci. Tyto nálezy nemají vliv na současná doporučení užívat antiretrovirovou léčbu u těhotných žen, aby se zamezilo vertikálnímu přenosu HIV.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Kombinace stavudinu s didanosinem je kontraindikována, jelikož oba léky jsou spojeny s vysokým rizikem mitochondriální toxicity (viz body 4.3 a 4.4).

Protože se stavudin aktivně vylučuje renálními tubuly, jsou možné interakce s jinými aktivně vylučovanými léky např. trimethoprimem. S lamivudinem nebyly popsány žádné klinicky relevantní farmakokinetické interakce.

Zidovudin a stavudin jsou fosforylovány buněčnými enzymy (thimidin-kinázou), která přednostně fosforyluje zidovudin a tudíž fosforylace stavudinu na jeho aktivní trifosfát je snížena. Proto se užití kombinace stavudinu se zidovudinem nedoporučuje.

Studie *in vitro* naznačují, že aktivace stavudinu je inhibována doxorubicinem a ribavirinem, ale není ovlivněna jinými léky užívanými při HIV infekci, které jsou fosforylovány podobně (např. didanosin, zalcitabin, ganciklovir a foskarnet), a proto souběžné podávání stavudinu buď s doxorubicinem nebo ribavirinem vyžaduje opatrnost. Vliv stavudinu na kinetiku fosforylace jiných nukleosidových analogů než zidovudinu nebyl zkoumán.

Klinicky signifikantní interakce stavudinu nebo kombinace stavudinu a didanosinu s nelfinavirem nebyly pozorovány.

Stavudin neinhibuje hlavní isoformy cytochromu P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4, tudíž se nepředpokládají klinicky signifikantní lékové interakce s léky metabolizovanými jejich prostřednictvím.

Jelikož se stavudin neváže na bílkoviny plazmy, nepředpokládá se ovlivnění farmakokinetiky léků vázaných na bílkoviny.

Neexistují žádné oficiální studie interakcí s ostatními léky.

#### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Přípravek Zerit by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné. Ač jsou klinické údaje získané u těhotných žen omezené, lze zaznamenat případy vrozených anomálií i potratů plodu.

Do studie AI455-094 proběhlé v Jižní Africe, která se zabývala prevencí přenosu infekce z matky na dítě bylo zařazeno 362 dvojic matka-dítě. Do studie byly zařazeny dříve neléčené těhotné ženy ve 34-36 týdnu těhotenství, kterým byla podávána antiretrovirová léčba až do porodu. Jako antiretrovirová profylaxe, zahájená do 36-ti hodin po porodu, byla novorozencům po dobu 6 týdnů podávána stejná medikace jako matce. Ve stavudinové větvi byl novorozencům podáván stavudin 1 mg/kg 2krát denně po dobu 6-ti týdnů. Sledování byli do 24 týdnů věku.

Páry matka-dítě byly randomizovány do ramen léčených buď stavudinem (N= 91), didanosinem (N= 94), stavudinem + didanosinem (N= 88) nebo zidovudinem (N= 89). 95% interval spolehlivosti poměru přenosu z matky na dítě byl 5,4-19,3% (pro stavudin); 5,2-18,7% (pro didanosin); 1,3-11,2% (stavudin + didanosin) a 1,9-12,6% pro zidovudin.

Předběžná data získaná z této studie (viz také odstavec 4.8) ukazují zvýšenou kojeneckou mortalitu (s vyšší incidencí mrtvě narozených ve skupině léčené stavudinem a didanosinem) ve větvi, které byl podáván stavudin + didanosin (10%) oproti stavudinové (2%), didanosinové (3%) nebo zidovudinové (6%) větvi. Hladina kyseliny měčné v séru nebyla v této studii sledována.

U těhotných žen, léčených kombinací didanosinu a stavudinu samostatně nebo v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky, byly zaznamenány případy laktátové acidózy někdy i s fatálním průběhem (viz body 4.3 a 4.4). Toxické ovlivnění embrya a plodu bylo prokázáno pouze po podání vysokých dávek u zvířat. Preklinické údaje prokazují, že stavudin prostupuje placentou (viz bod 5.3). Dokud nebudou dostupná další data, podávání přípravku Zerit během těhotenství bude možné jen po pečlivém uvážení. Informace doporučující podávání přípravku Zerit jako prevence přenosu HIV infekce z matky na dítě jsou nedostatečné.

### Kojení

Doporučuje se, aby HIV infikované ženy za žádných okolností nekojily, aby se zamezilo přenosu HIV infekce na dítě.

Údaje o vylučování stavudinu do mateřského mléka jsou nedostačující pro zhodnocení rizika pro kojence. Studie u laktujících potkanů prokázaly, že stavudin je do mléka vylučován. Proto je třeba poučit matky, aby kojení přerušily dříve, než začnou užívat přípravek Zerit.

### Fertilita

Neproklázaly se žádné známky poškození plodnosti u potkanů vystavených vysokým hladinám (až 216násobným, které byly pozorovány při doporučené klinické dávce).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Stavudin může způsobovat závratě a/nebo ospalost. Pacienti by měli být poučeni, že pokud se u nich tyto příznaky projeví, měli by se vyvarovat potenciálně rizikovým činnostem, jako např. řízení nebo obsluhování strojů.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Přehled bezpečnostního profilu

Léčba stavudinem je spojena s několika závažnými nežádoucími účinky, jako např. s laktátovou acidózou, lipoatrofií a polyneuropatií, u nichž je možným základním mechanismem mitochondriální toxicita. Vzhledem k těmto možným rizikům by mělo být provedeno zhodnocení přínosu a rizika u každého pacienta a měla by být pečlivě zvážena alternativní antiretrovirová léčba (viz bod 4.4 a níže).

Případy laktátové acidózy, někdy i fatální, obvykle spojené s těžkou hepatomegalií a steatózou jater, byly zaznamenány u < 1% pacientů, kteří užívali stavudin v kombinaci s dalšími antiretrovirovými přípravky (viz bod 4.4).

U pacientů užívajících kombinovanou antiretrovirovou terapii včetně přípravku Zerit byla vzácně hlášena svalová slabost. Většina těchto případů se objevila, když se u nich rozvinul syndrom symptomatické hyperlaktatémie nebo laktátové acidózy (viz bod 4.4). Rozvoj svalové slabosti může napodobovat klinickou podobu Guillain-Barré syndromu (včetně respiračního selhání). Po přerušení léčby mohou symptomy přetrvávat nebo se zhoršit.

Hepatitida nebo selhání jater, v některých případech s fatálním průběhem, byly zaznamenány v souvislosti s užíváním stavudinu (viz bod 4.4).

Lipoatrofie byla hlášena u pacientů, kteří byli léčeni stavudinem v kombinaci s dalšími antiretrovirovými přípravky (viz bod 4.4).

Ve studiích hodnotících kombinaci přípravku Zerit s lamivudinem a efavirenzem se vyskytla periferní neuropatie, frekvence periferních neurologických příznaků byla 19% (6% středně závažných až těžkých), přičemž u 2% to byl důvod k přerušení terapie. Po snížení dávky nebo po přerušení terapie příznaky obvykle odezněly.

Pankreatitida, v některých případech fatální, byla zaznamenána u 2-3% pacientů zařazených do klinických studií monoterapií (viz bod 4.4). Pankreatitida byla hlášena u < 1% pacientů v kombinovaných studiích s přípravkem Zerit.

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky (od středně závažných až po velmi závažné) zaznamenané u 467 pacientů léčených přípravkem Zerit v kombinaci s lamivudinem a efavirenzem v průběhu dvou randomizovaných klinických studií a následném dlouhodobém sledování (celková doba sledování: medián 56 týdnů a pokračující až po 119 týdnů) jsou uvedeny níže. Rovněž jsou uvedeny nežádoucí účinky pozorované v postmarketingovém sledování v souvislosti s antiretrovirovou léčbou zahrnující stavudin.

Četnost níže uvedených nežádoucích účinků je definována za použití následujících kritérií:

velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.



Poruchy krve a lymfatického systému:	vzácné: anemie* velmi vzácné: neutropenie*, trombocytopenie*
Endokrinní poruchy:	méně časté: gynekomastie
Poruchy metabolismu a výživy:	časté: lipoatrofie**, asymptomatická hyperlaktacidémie méně časté: laktátová acidóza, (v některých případech provázená svalovou slabostí), anorexie vzácné: hyperglykemie* velmi vzácné: diabetes mellitus*
Psychiatrické poruchy:	časté: deprese méně časté: úzkost, emocionální labilita
Poruchy nervového systému:	časté: periferní neurologické příznaky zahrnující periferní neuropatie, parestezie a periferní neuritidy, závratě, abnormální sny, bolesti hlavy, nespavost, poruchy myšlení, somnolence velmi vzácné: svalová slabost* (nejčastěji zaznamenaná v souvislosti se symptomatickou hyperlaktacidémií nebo syndromem laktátové acidózy)
Gastrointestinální poruchy:	časté: průjem, bolesti břicha, nauzea, dyspepsie méně časté: pankreatitida, zvracení
Poruchy jater a žlučových cest:	méně časté: hepatitida nebo žloutenka vzácné: hepatická steatóza* velmi vzácné: selhání ledvin
Poruchy kůže a podkožní tkáně:	časté: exantém, pruritus méně časté: urtika
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:	méně časté: artralgie, myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:	časté: únava méně časté: astenie

\* Nežádoucí účinky pozorované v postmarketingovém sledování v souvislosti s antiretrovirovou léčbou zahrnující stavudin

\*\* Pro podrobnější přehled viz část Popis vybraných nežádoucích účinků.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Syndrom imunitní reaktivace*

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

#### *Lipoatrofie*

Ukázalo se, že stavudin způsobuje úbytek podkožního tuku, který je nejvýraznější v obličeji, na končetinách a na hýždích. Výskyt a závažnost lipoatrofie jsou přisuzovány kumulativní expozici, a často nejsou reverzibilní, pokud je léčba stavudinem zastavena. Pacienty léčené přípravkem Zerit je nutno častěji vyšetřovat a dotazovat se jich na známky lipoatrofie. Objeví-li se takovýto vývoj, je nutno léčbu přípravkem Zerit ukončit (viz bod 4.4).

### *Metabolické parametry*

Během antiretrovirové léčby může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

### *Osteonekróza*

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

### *Laboratorní abnormality*

Laboratorní abnormality, zaznamenané v těchto dvou studiích a studii pokračující zahrnovaly zvýšení ALT (> 5násobek horní hranice normy) u 3%, AST (> 5násobek horní hranice normy) u 3%, lipázy ( $\geq 2,1$ násobek horní hranice normy) u 3% pacientů léčených přípravkem Zerit. Neutropenie ( $< 750$  buněk/mm<sup>3</sup>) byla zaznamenána u 5% pacientů, trombocytopenie (trombocyty  $< 50\ 000$ /mm<sup>3</sup>) u 2% a snížení hemoglobinu ( $< 8$  g/dl) u  $< 1\%$  pacientů, kteří užívali přípravek Zerit. Makrocytóza nebyla v těchto studiích hodnocena, ale byla zjištěna její souvislost s podáváním přípravku Zerit v dřívějších studiích (MCV  $> 112$  fl u 30% pacientů léčených přípravkem Zerit).

### Pediatrická populace

*Dospívající, děti a kojenci:* nežádoucí účinky a vážné abnormální laboratorní nálezy u pediatrických pacientů v období od narození až do adolescence byly, co se týká typu a frekvence, podobné jako u dospělých. Jen výskyt klinicky signifikantních periferních neuropatií byl méně častý. Tyto studie zahrnují ACTG 240, kde 105 pediatrických pacientů v rozmezí věku 3 měsíce až 6 let užívalo Zerit v dávce 2 mg/kg/den s mediánem 6,4 měsíce; kontrolovanou klinickou studii, do které bylo zahrnuto 185 novorozenců užívajících Zerit v dávce 2 mg/kg/den buď samotný nebo v kombinaci s didanosinem od narození do 6 týdnů věku a klinickou studii, ve které 8 novorozenců dostávalo Zerit 2 mg/kg/den v kombinaci s didanosinem a nelfinavirem od narození po dobu 4 týdnů.

Ve studii AI455-094 (viz také bod 4.6) bylo období sledování bezpečnosti omezené jen na 6 měsíců, což může být příliš krátké období k tomu, aby mohly být hodnoceny dlouhodobé údaje týkající se neurologických nežádoucích účinků a mitochondriální toxicity. Abnormální laboratorní nálezy stupně 3-4 u 91 stavudinem léčených kojenců zahrnovaly nízký počet neutrofilů u 7%, nízkou hladinu hemoglobinu u 1%, zvýšení ALT u 1% a žádné abnormality týkající se lipázy. Údaje o hladině laktátu v séru nebyly sledovány. Nebyly pozorovány žádné významné rozdíly v četnosti výskytu nežádoucích účinků u jednotlivých skupin. Byla však zaznamenána zvýšená kojenecká mortalita ve skupině, které byl podáván stavudin + didanosin (10%) ve srovnání se skupinami s podáváním stavudinu (2%), didanosinu (3%) nebo zidovudinu (6%). Rovněž incidence mrtvě narozených dětí byla ve skupině stavudin + didanosin vyšší.

*Mitochondriální dysfunkce:* zhodnocení údajů o bezpečnosti léku získaných v postmarketingovém období ukazuje, že byly u novorozenců a kojenců léčených jedním nebo více nukleosidovými analogy zaznamenány nežádoucí účinky svědčící pro mitochondriální dysfunkci (viz také 4.4). HIV status novorozenců a kojenců do  $\leq 3$  měsíců věku byl negativní u starších kojenců směřoval k pozitivnímu. Profil nežádoucích účinků pro novorozence a kojence  $\leq 3$  měsíců vykazoval zvýšení hladiny laktátu, neutropenii, anémii, trombocytopenii, zvýšení jaterních transamináz a lipidů včetně hypertriglyceridémie. Počet hlášení u starších kojenců byl příliš nízký, aby umožnil profil určit.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## **4.9 Předávkování**

Zkušenosti u dospělých pacientů, léčených až 12-ti násobkem doporučených dávek, neprokázaly akutní toxické účinky. Jako komplikace chronického předávkování by se mohly považovat periferní neuropatie a jaterní dysfunkce. Průměrná clearance stavudinu při hemodialýze je 120 ml/min. Není známo, zda dochází hemodialýzou k úplné eliminaci stavudinu při předávkování, rovněž zda lze stavudin odstranit peritoneální dialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci, nukleosidové a nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy, ATC kód: J05AF04.

#### Mechanismus účinku

Stavudin, thymidinový analog, je fosforylován buněčnými kinázami na stavudintrifosfát, který kompeticí s přirozeným substrátem, thymidintrifosfátem inhibuje reverzní transkriptázu HIV. Inhibuje také syntézu virové DNA tím, že způsobí terminaci řetězce DNA následkem nedostatku 3'-hydroxyl skupiny, potřebné pro elongaci DNA.

Buněčná DNA polymeráza  $\gamma$  je také citlivá na inhibici stavudintrifosfátem, zatímco buněčné polymerázy  $\alpha$  a  $\beta$  jsou inhibované v koncentraci 4 000 krát vyšší resp. 40krát vyšší než je zapotřebí k inhibici HIV reversní transkriptázy.

#### Rezistence

Léčba stavudinem může selektovat a/nebo udržovat mutace thymidinového analogu (TAMs), spojené s rezistencí na zidovudin. Ke snížení citlivosti *in vitro* dochází již při dvou nebo více TAMs (obvykle M41L a T215Y), dříve než je snížena citlivost na stavudin ( $> 1,5$ krát). Tyto TAMs jsou při virologické léčbě pozorovány s podobnou frekvencí u stavudinu a zidovudinu. Klinický význam těchto nálezů naznačuje, že za přítomnosti TAMs, zejména M41L a T215Y, je třeba se vyvarovat podávání stavudinu.

Účinnost stavudinu je rovněž ovlivněna mutacemi spojenými s multilékovou rezistencí, např. Q151M. Dále byla u pacientů, kteří dostávali stavudin/didanosin nebo stavudin/lamivudin, hlášena K65R. Tato mutace ale nebyla hlášena u pacientů, kteří dostávali stavudin v monoterapii. V75T je selektována stavudinem *in vitro* a 2násobně snižuje citlivost na stavudin. K tomu dochází u ~1% pacientů užívajících stavudin.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Přípravek Zerit byl sledován v kombinaci s ostatními antiretrovirovými látkami např. didanosinem, lamivudinem, ritonavirem, indinavirem, saquinavirem, efavirenzem a nelfinavirem.

#### *Antiretrovirová léčba dříve neléčených pacientů*

Studie AI455-099 byla randomizovaná, dvojitě slepá 48 týdnů trvající studie s přípravkem Zerit (40 mg 2 x denně) v kombinaci s lamivudinem (150 mg 2 x denně) a efavirenzem (600 mg 1 x denně) u 391 předtím neléčených pacientů s výchozími hodnotami: medián CD4 buněk 272 buněk/mm<sup>3</sup> (rozmezí od 61 do 1 215 buněk/mm<sup>3</sup>) a medián plazmatické HIV-1 RNA - 4,80 log<sub>10</sub> kopií/ml (rozmezí od 2,6 do 5,9 log<sub>10</sub> kopií/ml). Pacienti byli převážně muži (70%) s převahou jiné rasy než bělošské (58%) s mediánem věku 33 let (rozmezí 18-68 let).

Studie AI455-096 byla randomizovaná, dvojitě slepá 48 týdnů trvající studie s přípravkem Zerit (40 mg 2 x denně) v kombinaci s lamivudinem (150 mg 2 x denně) a efavirenzem (600 mg 1 x denně) u 76 dříve neléčených pacientů s následujícími výchozími hodnotami: medián CD4 buněk 261 buněk/mm<sup>3</sup> (rozmezí od 63 do 962 buněk/mm<sup>3</sup>) a medián plazmatické HIV-1 RNA

4,63 log<sub>10</sub> kopií/ml (rozmezí od 3,0 do 5,9 log<sub>10</sub> kopií/ml). Převažovali muži (76%) a běloši (66%) s průměrným věkem 34 roků (rozmezí 22-67 let).

Výsledky studií AI455-099 a AI455-096 jsou uvedeny v Tabulce 1. Obě studie byly navrženy tak, aby porovnaly dvě lékové formy přípravku Zerit, z nichž jedna byla léková forma, která je již uvedena na trh, podávaná ve schválené dávce. Prezentovány jsou pouze údaje týkající se lékové formy uvedené na trh.

**Tabulka 1: Výsledky účinnosti v týdnu 48 (Studie AI455-099 a AI455-096)**

Parametr	AI455-099	AI455-096
	Zerit + lamivudine + efavirenz n=391	Zerit + lamivudine + efavirenz n=76
<b>HIV RNA &lt; 400 kopií/ml, odpověď na léčbu, %</b>		
Všichni pacienti	73	66
<b>HIV RNA &lt; 50 kopií/ml, odpověď na léčbu, %</b>		
Všichni pacienti	55	38
<b>HIV RNA střední změna od výchozí hodnoty, log<sub>10</sub> kopií/ml</b>		
Všichni pacienti	-2,83 (n=321 <sup>a</sup> )	-2,64 (n=58)
<b>CD4 střední změna od výchozí hodnoty, buňky/mm<sup>3</sup></b>		
Všichni pacienti	182 (n=314)	195 (n=55)

<sup>a</sup> Počet hodnotitelných pacientů.

### Pediatrická populace

Podávání stavudinu u mladistvých, dětí a kojenců je podloženo údaji o farmakokinetice a bezpečnosti u dětských pacientů (viz také body 4.8 a 5.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Biologická dostupnost je 86±18%. Po opakovaném perorálním podávání dávek 0,5-0,67 mg/kg bylo dosaženo hodnoty C<sub>max</sub> 810±175 ng/ml. C<sub>max</sub> a AUC se zvyšovaly úměrně dávkou v dávkovém rozmezí pro i.v. podání 0,0625-0,75 mg/kg a pro perorální podání 0,033-4,0 mg/kg.

U osmi pacientů, kteří dostávali 40 mg 2 x denně nalačno byla steady state AUC<sub>0-</sub>

<sub>12h</sub> 1 284±227 ng·h/ml (18%) (průměr ± SD [% CV]), C<sub>max</sub> bylo 536±146 ng/ml (27%), a C<sub>min</sub> bylo 9±8 ng/ml (89%).

Studie u asymptomatických pacientů ukázaly, že systémová expozice je podobná, zatímco C<sub>max</sub> je nižší a T<sub>max</sub> prodloužený, je-li stavudin podáván se standardizovanou stravou s vysokým obsahem tuků ve srovnání s podáváním nalačno. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

### Distribuce

Zdánlivý distribuční objem za rovnovážného stavu je 46±21 l. V cerebrospinálním moku nebylo možno prokázat stavudin dříve než za 2 hod po perorálním podání. Čtyři hodiny po podání byl poměr CSF/plazma 0,39±0,06. Po opakovaném podání stavudinu po 6, 8 nebo 12 hodinách nebyla pozorována žádná významná kumulace.

Vazba stavudinu na sérové proteiny byla při rozpětí koncentrací 0,01-11,4 µg/ml zanedbatelná. Stavudin je distribuovaný rovnoměrně mezi erytrocyty a plazmu.

### Metabolismus

Nezměněný stavudin byl hlavní složkou související s léčivým přípravkem v celkové plazmatické radioaktivitě cirkulující po perorálním podání dávky 80 mg <sup>14</sup>C-stavudinu u zdravých subjektů. Hodnota AUC (*inf*) stavudinu představovala 61% hodnoty AUC(*inf*) celkové cirkulující radioaktivity. Metabolity zahrnují oxidovaný stavudin, glukuronidové konjugáty stavudinu a jeho oxidované

metabolity, a *N*-acetylcysteinový konjugát ribózy po štěpení glykosidické vazby, naznačující, že thymin je také metabolit stavudinu.

### Eliminace

Po podání perorální dávky 80 mg <sup>14</sup>C-stavudinu zdravým subjektům bylo 95% celkové radioaktivity naměřeno v moči a 3 % ve stolici. Přibližně 70 % perorálně podaného stavudinu bylo vyloučeno v nezměněné formě moči. Střední renální clearance mateřské látky je přibližně 272 ml/min, což odpovídá asi 67 % zdánlivé perorální clearance. To naznačuje, že kromě glomerulární filtrace dochází také k aktivní tubulární sekreci.

U pacientů infikovaných HIV je celková clearance stavudinu 594±164 ml/min a renální clearance je 237±98 ml/min. Zdá se, že celková clearance stavudinu je vyšší u HIV infikovaných pacientů, zatímco renální clearance je u zdravých subjektů a pacientů infikovaných HIV podobná. Mechanismus a klinický význam této odlišnosti není znám. Po i.v. podání se 42% dávky (v rozmezí od 13% do 87%) vyloučí moči v nezměněné podobě. Odpovídající hodnoty po jednorázovém a opakovaném perorálním podání jsou 35% (v rozmezí 8-72%) resp. 40% (v rozsahu 12-82%). Střední terminální poločas vylučování stavudinu je 1,3-2,3 hodiny po jednorázové dávce nebo po opakovaných dávkách a je nezávislý na dávce. *In vitro* má trifosfát stavudinu nitrobuněčný poločas 3,5 hodiny v CEM T-buňkách (linie lidských T-lymfoblastoidních buněk) a v mononukleárech periferní krve, což podporuje podávání 2 x denně.

Farmakokinetika stavudinu byla nezávislá na čase, poměr mezi AUC(ss) za rovnovážného stavu (steady state) a AUC(0-∞) po první dávce byl přibližně 1. Intra-individuální i inter-individuální variabilita farmakokinetických parametrů po perorálním podání stavudinu je nízká, přibližně 15% resp. 25%.

### *Zvláštní skupiny populace*

*Porucha funkce ledvin:* clearance stavudinu se snižuje spolu se snižující se clearancí kreatininu; proto se doporučuje upravit dávkování přípravku Zerit u pacientů se sníženou renální funkcí (viz bod 4.2).

*Porucha funkce jater:* farmakinetika stavudinu u pacientů s poškozením jater byla podobná jako u pacientů s normální jaterní funkcí.

### *Pediatrická populace*

*Dospívající, děti a kojenci:* celková expozice stavudinem byla porovnáována mezi dospívajícími, dětmi a kojenci ≥ 14 dnů, kteří dostávali 2 mg/kg/den a dospělými, kterým byla podávána dávka 1 mg/kg/den. U dětí od 5 týdnů do 15 let byla zjištěna zdánlivá perorální clearance přibližně 14 ml/min/kg, u kojenců mezi 14. a 28. dnem 12 ml/min/kg a v den narození novorozence 5 ml/min/kg. Mezi 2. a 3 hodinou po podání se poměr koncentrace stavudinu CSF/plazma pohybuje v rozmezí od 16% do 125% (průměr 59%±35%).

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Údaje získané u pokusných zvířat ukázaly toxické ovlivnění embrya a plodu po velmi vysokých dávkách. *Ex vivo* studie s modelem lidské placenty prokázaly, že stavudin přestupuje do oběhu plodu prostou difuzí. Studie na potkanech prokázaly také přestup stavudinu placentou s následnou koncentrací ve fetální tkáni odpovídající zhruba 50% plazmatické koncentrace matky. Stavudin byl genotoxický v *in vitro* testech na lidských lymfocytech s trifosforylační aktivitou (u nichž nebyla stanovena minimální účinná koncentrace), na myších fibroblastech a v *in vivo* testu, sledujícím chromosomální aberace. Byly zjištěny podobné účinky jako u jiných nukleosidových analogů. Kancerogenní byl stavudin u myši (tumory jater) a potkanů (tumory jater: cholangiocelulární, hepatocelulární, smíšené hepatocholangiocelulární a/nebo vaskulární; a karcinomy močového měchýře) po velmi vysokých dávkách. Po dávkách 400 mg/kg/den u myši a 600 mg/kg /den u potkanů nebyla žádná kancerogenita pozorována, což odpovídá ~ 39 a 168 násobku předpokládané denní

dávky u pacienta, a proto není u stavudinu předpokládáno při klinické léčbě signifikantní kancerogenní působení.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolky

Laktosa

Magnesium-stearát

Mikrokrytalická celuloza

Sodná sůl karboxymethylškrobu

#### Obal tobolky

Želatina

Žlutý oxid železitý (E172)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Natrium-lauryl-sulfát

Oxid titaničitý (E171)

#### Černý jedlý tiskařský inkoust obsahuje

Šelak

Propylenglykol

Čištěná voda

Hydroxid draselný

Oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C (Aclar/Al blistry).

Uchovávejte při teplotě do 30 °C (HDPE lahvičky).

Uchovávejte v původním obalu.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

HDPE lahvičky s dětským bezpečnostním uzávěrem (60 tvrdých tobolek v 1 lahvičce).

Aclar/Al blistry se 14 tvrdými tobolkami v 1 blistru a 4 blistry (56 tvrdých tobolek) v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/96/009/001 - 008

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 8. května 1996  
Datum posledního prodloužení: 20. dubna 2011

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

05/2016

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.