

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zerit 30 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 30 mg stavudiinia.

Apuaineet:

Yksi kapseli sisältää 121,09 mg vedetöntä laktoosia.

Yksi kapseli sisältää 60,54 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Kova kapseli on vaalean ja tumma oranssi ja läpinäkymätön. Kapselin toisessa päässä on merkintä "BMS" ja sen yläpuolella BMS-koodi "1966" ja kapselin toisessa päässä "30".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zerit on tarkoitettu käytettäväksi osana antiretroviraalista yhdistelmähoitoa HIV-infektion saaneilla aikuisilla potilailla ja (yli kolmen kuukauden ikäisillä) lapsipotilailla, vain jos muita antiretroviraalisia lääkkeitä ei voida käyttää. Zerit-hoidon kesto tulee rajoittaa lyhimpään mahdolliseen hoitoaikaan (ks. kohta 4.2).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri (ks. myös kohta 4.4).

Kun potilas aloittaa Zerit-hoidon, hoidon kesto on rajoitettava mahdollisimman lyhyeksi. Tämän jälkeen siirrytään sopivaan vaihtoehtoiseen hoitoon heti, kun se on mahdollista. Zerit-hoitoa jatkavien potilaiden tila on arvioitava usein, ja hoito on vaihdettava sopivaan vaihtoehtoiseen hoitoon heti, kun se on mahdollista (ks. kohta 4.4).

Annostus

Aikuiset: suositeltu annostus suun kautta on:

Potilaan paino	Zerit-annostus
< 60 kg	30 mg kahdesti päivässä (12 tunnin välein)
≥ 60 kg	40 mg kahdesti päivässä

Pediatriset potilaat:

Nuoret, lapset ja yli 3 kuukautta vanhat imeväisikäiset: suositeltu annostus on:

Potilaan paino	Zerit-annostus
< 30 kg	1 mg/kg kaksi kertaa päivässä (12 tunnin välein)
≥ 30 kg	aikuisten annos

Alle 3 kuukauden ikäisille lapsille on käytettävä Zeritin jauhelääkemuotoa, ks. jauheen valmisteyhteenveto. Aikuisten potilaiden, joilla on vaikeuksia kapselin nielemisessä, tulee kysyä lääkäriltä mahdollisuutta vaihtaa kapseli jauhemaiseen lääkkeeseen.

Annoksen sovittaminen

Perifeerinen neuropatia: Jos ilmaantuu perifeerisen neuropatian oireita (joille on yleensä ominaista jatkuva puutumisen, pistely tai kipu jaloissa ja/tai käsissä) (ks. kohta 4.4), on siirryttävä johonkin vaihtoehtoiseen hoitoon, mikäli mahdollista. Niissä harvinaisissa tapauksissa, joissa tämä ei ole mahdollista, stavudiinin annoksen pienentämistä tulee harkita seuraten samalla tarkoin perifeerisen neuropatian oireita ja virologisen vasteen riittävyyttä.

Annoksen pienentämisen hyötyä tulee verrata sen aiheuttamaan riskiin (alhaisemmat solunsisäiset pitoisuudet).

Erityisryhmät

Vanhukset: Zerit-hoitoa ei ole tutkittu erityisesti yli 65-vuotiailla potilailla.

Maksan vajaatoiminta: annoksen sovittaminen hoidon alussa ei ole tarpeen.

Munuaisten vajaatoiminta: seuraavia annostuksia suositellaan:

Potilaan paino	Zerit-annostus (kreatiniinipuhdistuman mukaan)	
	26-50 ml/min	≤ 25 ml/min (mukaan lukien dialyysiriippuvuus*)
< 60 kg	15 mg kaksi kertaa päivässä	15 mg joka 24. tunti
≥ 60 kg	20 mg kaksi kertaa päivässä	20 mg joka 24. tunti

* Hemodialyysipotilaiden tulee ottaa Zerit hemodialyysin jälkeen ja samaan aikaan ei-dialyysipäivinä.

Koska stavudiini poistuu myös lapsipotilaiden elimistöstä suurelta osin erittymällä virtsaan, munuaisten vajaatoiminta saattaa muuttaa stavudiinin puhdistumaa lapsipotilailla. Riittämättömien tutkimustulosten vuoksi tarkkoja suosituksia ei voida antaa Zerit-annostuksen muuttamisesta tässä potilasryhmässä, mutta annoksen pienentämistä ja/tai annosvälin pidentämistä samassa suhteessa kuin aikuispotilailla tulee harkita. Alle kolmen kuukauden ikäisille munuaisten vajaatoiminnasta kärsiville lapsipotilaille ei ole annossuosituksia.

Antotapa

Jotta Zerit imeytyisi optimaalisesti, se tulee ottaa tyhjään vatsaan (ts. vähintään tuntia ennen ateriaa). Ellei tämä ole mahdollista, lääke voidaan ottaa kevyen aterian yhteydessä. Kova Zerit-kapseli voidaan myös avata varovasti ja sekoittaa sen sisältö ruokaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Stavudiinihoitoon liittyy useita vakavia haittavaikutuksia, kuten maitohappoasidoosi, lipoatrofia sekä polyneuropatia, joiden mahdollinen taustamekanismi on mitokondriaalinen toksisuus. Huomioiden nämä mahdolliset riskit, on hyöty-riskiarvio tehtävä jokaiselle potilaalle ja vaihtoehtoista antiretroviraalihoitoa harkittava huolellisesti (ks. Maitohappoasidoosi, Rasvakudoksen uudelleen jakaantuminen ja aineenvaihdunnan häiriöt sekä Perifeerinen neuropatia alla ja kohdassa 4.8).

Maitohappoasidoosi: Maitohappoasidoosia, yleensä liittyen hepatomegaliaan ja rasvamaksaan on raportoitu nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien (NRTI) käytön yhteydessä. Sen

ensioireita (hyperlaktatemian oireita) ovat tavanomaiset ruoansulatukseen liittyvät oireet (pahoinvointi, oksentelu ja mahakivut), epäspesifinen sairauden tunne, ruokahaluttomuus, painon lasku, hengityselinten oireet (kiihtynyt ja/tai tavallista syvempi hengitys) tai neurologiset oireet (kuten motorinen heikkous). Kuolleisuus maitohappoasidoosiin on suuri, ja sitä sairastavalla voi olla pankreatiitti, maksan vajaatoimintaa, munuaisten vajaatoimintaa tai motorinen halvaus. Maitohappoasidoosi ilmaantui yleensä muutaman tai usean hoitokuukauden kuluttua. NRTI-hoito käyttö tulee keskeyttää, jos havaitaan oireinen hyperlaktatemia ja metabolen/maitohappoasidoosi, etenevä hepatomegalia tai nopeasti suurenevat aminotransferaasiarvot. On noudatettava varovaisuutta annettaessa NRTI-ryhmän lääkkeitä potilaille (erityisesti ylipainoisille naisille), joilla on hepatomegalia, hepatiitti tai jokin tunnettu maksataudille ja rasvamaksalle altistava tekijä (joita ovat mm. tietyt lääkkeet ja alkoholi). Erityisessä vaarassa saattavat olla potilaat, joilla on C-hepatiitti ja joita hoidetaan alfa-interferonilla ja ribaviriinilla. Riskipotilaita on seurattava huolellisesti (ks. myös kohta 4.6).

Maksasairaus: Hepatiittia tai maksan vajaatoimintaa, joka joissakin tapauksissa johti kuolemaan, on raportoitu. Stavudiinin turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu potilailla, joilla on merkittäviä maksan toiminnan häiriöitä. Niillä antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saavilla potilailla, joilla on krooninen B- tai C-hepatiitti, on suurempi riski saada vakavia, mahdollisesti fataaleja maksaan liittyviä haittareaktioita. Jos B- tai C-hepatiitin hoitoon annetaan samanaikaisesti muita viruslääkkeitä, tutustu myös näiden valmisteiden tuoteselosteisiin.

Niillä antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saavilla potilailla, joilla on aikaisemmin ollut maksan vajaatoimintaa, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, esiintyy useammin maksan toiminnan poikkeavuuksia. Heitä on seurattava tavanomaisen käytännön mukaisesti. Jos tällaisten potilaiden maksasairaudesta todetaan, on harkittava hoidon keskeyttämistä tai lopettamista.

Jos aminotransferaasiarvot nousevat nopeasti (ALAT/ASAT > 5 kertaa normaalin yläraja, ULN), Zerit-hoidon ja muun mahdollisesti maksatoksisen lääkehoidon keskeyttämistä tulee harkita.

Rasvakudoksen uudelleen jakaantuminen ja aineenvaihdunnan häiriöt: Eri antiretroviruslääkkeitä samanaikaisesti saaneilla HIV-potilailla on esiintynyt kehon rasvakudosten uudelleenjakautumista (lipodystrofiaa). Ilmiön syntymekanismia ei tunneta täysin. On arveltu, että viskeraalinen lipomatoosi liittyy proteaasi-inhibiittoreihin sekä vastaavasti lipoatrofia nukleosidianalogikäänteiskopioija-entsyymistäjiin. Suurempi lipodystrofian riski on liittynyt toisaalta tiettyihin potilaan ominaisuuksiin, esim. korkeampaan ikään ja toisaalta lääkitykseen liittyviin asioihin, kuten antiretrovirushoidon pitkään kestoon sekä siihen liittyviin metabolisiin häiriöihin.

Satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa hoitamattomilla potilailla kliinistä lipoatrofiaa tai lipodystrofiaa on kehittynyt suuremmalle osalle stavudiinilla hoidetuista potilaista verrattuna muilla nukleosideilla (tenofoviiri tai abakaviiri) hoidettuihin potilaisiin. Kaksienergisien röntgensäteilyn absorptiometriamittaukset (DEXA) osoittivat raajojen kokonaisrasvan menetystä stavudiinilla hoidetuilla potilailla verrattuna rasvan kertymiseen tai tilanteen pysymiseen muuttumattomana muilla NRTI-lääkkeillä (abakaviiri, tenofoviiri tai tsidovudiini) hoidetuilla potilailla. Lipoatrofian tai lipodystrofian ilmaantuvuus ja vaikeusaste ovat kumuloituvia stavudiinin sisältävien hoitojen ajan. Kliinisissä tutkimuksissa stavudiinin vaihto muihin nukleosideihin (tenofoviiriin tai abakaviiriin) johti raajojen rasvan lisääntymisen, mutta kliiniseen lipoatrofiaan vaikutus oli lievä tai olematon. Huomioiden Zerit-valmisteen käyttöön liittyvät mahdolliset riskit, kuten lipoatrofia ja lipodystrofia, on hyöty-riskiarvio tehtävä jokaiselle potilaalle ja vaihtoehtoista antiretroviraalihoitoa harkittava huolellisesti. Zerit-hoitoa saavia potilaita tulee seurata lipoatrofian tai lipodystrofian oireiden varalta mukaan lukien lääkärintutkimus rasvan uudelleenjakautumisen fyysisten merkkien arvioimiseksi. Potilailta tulee säännöllisesti tiedustella lipoatrofiaan tai lipodystrofiaan liittyvistä kehon muutoksista.

On syytä harkita seerumin lipidien ja veren glukoosin paastoarvojen mittaamista. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä tulee hoitaa tavallisen kliinisen käytännön mukaisesti (ks. kohta 4.8).

Perifeerinen neuropatia: Jopa 20 prosentille Zeritillä hoidettavista potilaista kehittyy perifeerinen neuropatia alkaen usein joitain kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen. Potilailla, joilla on aiemmin ollut neuropatiaa tai muita riskitekijöitä (esimerkiksi alkoholi tai lääkkeitä, kuten isoniatsidi), riski on merkittävämpi. Potilaita tulee seurata oireiden varalta (jatkuva puutuminen, pistely tai kipu jaloissa/käsissä) ja niiden esiintyessä potilaiden hoito-ohjelma tulee vaihtaa (ks. kohta 4.2 ja Yhdistelmiä, joita ei suositella).

Pankreatiitti: Haimatulehduksen sairastaneilla potilailla esiintyi Zerit-hoidon aikana haimatulehdusta noin 5 %:lla ja vastaavasti noin 2 %:lla niillä potilailla, joilla ei ole ollut aiemmin haimatulehdusta. On tärkeää seurata tarkasti tämän tilan oireiden suhteen niitä potilaita, joilla haimatulehdusriski on suuri tai jotka saavat lääkkeitä, joiden tiedetään voivan aiheuttaa haimatulehduksen.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä: Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenein aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii*n aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito.

Osteonekroosi: osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Yhdistelmiä, joita ei suositella: HIV-potilailla, jotka ovat saaneet stavudiinia yhdessä hydroksiurean ja didanosiin kanssa, on todettu haimatulehdusta (myös kuolemaan johtaneita tapauksia) ja perifeeristä neuropatiaa (joissakin tapauksissa vaikeaa). Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa retroviruslääkkeitä ja hydroksiureaa saaneilla HIV-potilailla on todettu kuolemaan johtanutta maksatoksisuutta ja maksan vajaatoimintaa. Kuolemaan johtaneita maksatapahtumia todettiin useimmin stavudiinia, hydroksiureaa ja didanosiin saaneilla potilailla. Siksi hydroksiureaa ei pidä käyttää HIV-infektion hoidossa.

Vanhukset: Zerit-hoitoa ei ole tutkittu erityisesti yli 65-vuotiailla potilailla.

Pediatriset potilaat

Alle 3 kuukauden ikäiset lapset: Turvallisuustietoja on saatu kliinisestä tutkimuksesta, jossa 179 vastasyntynyttä ja alle 3 kuukauden ikäistä lasta sai hoitoa enintään 6 viikon ajan (ks. kohta 4.8). Huomiota on kiinnitettävä erityisesti äidin aikaisempaan retroviruslääkitykseen ja HIV-kannan resistenssiprofiiliin.

Mitokondriohäiriöt: Nukleosidi- ja nukleotidianalogikäänteiskopioijaentsyymien estäjien on osoitettu aiheuttavan mitokondrioiden toimintahäiriöitä *in vitro* ja *in vivo*. HIV-negatiivisilla vastasyntyneillä, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille kohdussa ja/tai syntymän jälkeen, on havaittu mitokondriohäiriöitä (ks. myös kohta 4.8). Tärkeimmät kuvatut haittareaktiot ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia) ja aineenvaihdunnan häiriöt (hyperlaktatemia, lipaasiarvon nousu). Nämä haittavaikutukset ovat usein tilapäisiä. Joitakin viiveellä ilmaantuvia neurologisia häiriöitä on raportoitu (lisääntynyt lihasjänteys, kouristukset, poikkeava käytös). Toistaiseksi ei tiedetä ovatko nämä neurologiset häiriöt ohimeneviä vai pysyviä. Kaikkia lapsia, jotka altistuvat *in utero* nukleosidi- tai nukleotidianalogeille, myös HIV-negatiivisia lapsia, tulee seurata kliinisesti ja laboratoriotutkimuksin. Heidät on tutkittava mahdollisen mitokondrioiden toimintahäiriön havaitsemiseksi, jos havaitaan tähän viittaavia löydöksiä tai oireita. Edellä mainitut seikat eivät vaikuta raskaina olevien naisten kansallisiin antiretroviruslääkkeiden hoitosuosituksiin, joiden tavoitteena on lapsen HIV-infektion tartunnan ehkäisy.

Laktoosi-intoleranssi: Kova kapseli sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska stavudiini erittyy aktiivisesti munuaistubulusten kautta, interaktiot muiden aktiivisesti erittyvien lääkkeiden, kuten trimetopriimin kanssa ovat mahdollisia. Kliinisesti merkityksellisiä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole kuitenkaan havaittu lamivudiinin kanssa.

Tsidovudiinin ja stavudiinin fosforylaatio tapahtuu solunsisäisen entsyymien (tymidiinikinaasin) vaikutuksesta. Tämä entsyymi fosforyloi ensisijaisesti tsidovudiinia, mikä vähentää stavudiinin fosforyloitumista aktiiviseksi trifosfaatiksi. Tsidovudiinia ei siksi suositella käytettäväksi yhdessä stavudiinin kanssa.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että stavudiinin aktivaatio estyy doksorubisiinilla ja ribaviriinillä, mutta ei muilla HIV-infektioon käytettävillä lääkkeillä, jotka fosforyloituvat samalla tavalla (esim. didanosiiini, tsalsitabiini, gansikloviiri ja foskarneetti). Tästä syystä stavudiinin ja/tai doksorubisiinin ja ribaviriinin yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta. Stavudiinin vaikutusta muiden nukleosidianalogien kuin tsidovudiinin fosforylaation kinetiikkaan ei ole tutkittu. Stavudiinilla tai stavudiinin ja didanosiiinin yhdistelmällä ei ole havaittu yhteisvaikutuksia nelfinaviirin kanssa.

Stavudiini ei estä tärkeimpiä sytokromi P450 -isoentsyymejä CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4. Siksi sillä tuskin on kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia näiden isoentsyymien metaboloimien lääkkeiden kanssa.

Koska stavudiini ei sitoudu proteiineihin, sen ei uskota vaikuttavan proteiiniin sitoutuvien lääkkeiden farmakokinetiikkaan.

Muilla lääkeaineilla ei ole tehty formaalisia interaktiotutkimuksia.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisille.

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Zerit-valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä. Raskaana olevien naisten hoidosta on vain vähän kliinisiä kokemuksia, mutta synnynnäisiä epämuodostumia ja keskenmenoja on raportoitu.

Etelä-Afrikassa tehdyssä tutkimuksessa AI455-094 äidistä lapsen tapahtuvien tartuntojen ehkäisy tutkimukseen osallistui 362 äiti-lapsiparia. Aikaisemmin hoitamattomat raskaana olevat naiset otettiin mukaan tutkimukseen 34.–36. raskausviikolla, ja heille annettiin anti-retroviruslääkitystä synnytykseen asti. Vastasyntyneelle lapselle aloitettiin 36 tunnin kuluessa synnytyksestä retrovirusprofylaksi samoilla lääkkeillä, joita äiti sai, ja lapsen hoitoa jatkettiin 6 viikon ajan. Stavudiinia saaneissa ryhmissä vastasyntyneille annettiin stavudiinia 1 mg/kg kahdesti vuorokaudessa 6 viikon ajan. Seuranta jatkettiin 24 viikon ikään asti.

Äiti-lapsiparit jaettiin satunnaistetusti ryhmiin, jotka saivat stavudiinia (n = 91), didanosiiinia (n = 94), stavudiinia + didanosiiinia (n = 88) tai tsidovudiinia (n = 89).

Äidistä lapsen tartuntojen luottamusvälit olivat 5,4–19,3 % (stavudiini), 5,2–18,7 % (didanosiiini), 1,3–11,2 % (stavudiini + didanosiiini) ja 1,9–12,6 % (tsidovudiini).

Tästä tutkimuksesta saadut alustavat turvallisuustiedot (ks. myös kohta 4.8) osoittivat, että imeväiskuolleisuus oli suurempi stavudiinin ja didanosiin yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä (10 %) kuin stavudiinia (2 %), didanosinia (3 %) tai tsidovudiinia (6 %) saaneessa ryhmässä, ja kuolleena syntyneiden lasten osuus oli suurempi stavudiinin ja didanosiin yhdistelmää saaneessa ryhmässä. Tässä tutkimuksessa ei kerätty tietoja seerumin maitohappopitoisuudesta.

Raskaana olevilla naisilla, jotka ovat saaneet didanosiin ja stavudiinin yhdistelmähoitoa mahdollisesti yhdessä muun antiretroviraalisen hoidon kanssa, on kuitenkin raportoitu maitohappoasidoosia (ks. kohta 4.4), joka on toisinaan johtanut kuolemaan. Alkio-sikiötöksisuutta on todettu vain suurilla altistustasoilla eläinkokeissa. Prekliiniset tutkimukset osoittivat, että stavudiini läpäisee istukan (ks. kohta 5.3). Zerit-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana kuin ainoastaan erityisen harkinnan jälkeen ennen kuin lisätietoa on saatavilla. Tiedot ovat riittämättömät, jotta Zerit-valmistetta voitaisiin suositella äidistä lapseen tapahtuvien HIV-tartuntojen ehkäisyyn. Lisäksi stavudiinin ja didanosiin yhdistelmähoitoa tulisi käyttää varoen raskauden aikana, ja sitä suositellaan vain, jos hoidon mahdollinen hyöty on selvästi suurempi kuin siitä mahdollisesti aiheutuva haitta.

Imetys

HIV-infektion saaneiden naisten ei tulisi lainkaan imettää lapsiaan HIV-tartunnan välttämiseksi. Stavudiinin erittymistä äidinmaitoon koskevat tiedot ovat riittämättömät imeväisille koituvan riskin arvioimiseksi. Imettävillä rotilla tehdyt tutkimukset osoittivat, että stavudiini erittyy rintamaitoon. Siksi äitejä tulee neuvoa lopettamaan imetys ennen Zerit-hoidon aloittamista.

Hedelmällisyys

Näyttöä heikentyneestä hedelmällisyydestä rotilla ei todettu altistuksissa, jotka olivat jopa 216-kertaisia verrattuna suositeltuun kliiniseen annokseen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Stavudiini saattaa aiheuttaa heitehuimausta ja/tai uneliaisuutta. Potilaat on ohjeistettava välttämään mahdollisesti vaarallisia toimintoja, kuten ajamista tai koneiden käyttöä, jos he kokevat tällaisia oireita.

4.8 Haittavaikutukset

a. Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Stavudiinihoitoon liittyy useita vakavia haittareaktioita, kuten maitohappoasidoosi, lipoatrofia sekä polyneuropatia, joiden mahdollinen taustamekanismi on mitokondriaalinen toksisuus. Nämä mahdolliset riskit huomioiden hyöty-riskiarvio on tehtävä jokaiselle potilaalle ja vaihtoehtoista antiretroviraalihoitoa harkittava huolellisesti (ks. kohta 4.4 ja alla).

Maitohappoasidoositapauksia (toisinaan kuolemaan johtaneita), jotka ovat yleensä liittyneet vaikeaan hepatomegaliaan ja rasvamaksaan, on raportoitu alle yhdellä prosentilla potilaista, jotka käyttävät stavudiinia yhdessä muun antiretroviraalin kanssa (ks. kohta 4.4).

Motorista heikkoutta on raportoitu harvoin Zerit-valmistetta sisältävää antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla. Suurin osa näistä tapauksista on raportoitu oireisen hyperlaktatemian tai maitohappoasidoosioireyhtymän yhteydessä (ks. kohta 4.4). Motorisen heikkouden kehittyminen saattaa muistuttaa Guillain–Barrén oireyhtymän kliinisiä oireita (mukaan lukien hengitysvaje). Oireet voivat jatkua tai heikentyä hoidon keskeyttämisen seurauksena.

Joissakin tapauksissa kuolemaan johtanutta maksatulehdusta tai maksan vajaatoimintaa on raportoitu stavudiinin ja muiden nukleosidianalogien käytön yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Lipoatrofiaa raportoitiin usein potilailla, joita hoidettiin stavudiinin ja toisen antiretroviraalin yhdistelmällä (ks. kohta 4.4).

Perifeeristä neuropatiaa havaittiin yhdistelmätutkimuksissa, joissa käytettiin Zeritiä sekä lamivudiinia ja efavirentsiä. Perifeeristen neurologisten oireiden esiintyvyys oli 19 % (6 % keskivaikeita–vaikeita oireita) neuropatian vuoksi keskeyttäneiden määrän ollessa 2 %. Potilaat kokivat yleensä oireiden loppuvan annoksen pienentämisen tai stavudiinin keskeyttämisen jälkeen.

Joissakin tapauksissa kuolemaan johtanutta haimatulehdusta on raportoitu 2-3 %:lla kliinisiin monoterapiatutkimuksiin osallistuneista potilaista (ks. kohta 4.4). Haimatulehdus todettiin < 1 %:lla Zerit-valmistetta saaneista potilaista tutkimuksissa, joissa käytettiin yhdistelmähoitoa.

b. Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutuksia (kohtalaisia ja vaikeita), joilla oli vähintään mahdollinen yhteys hoitoon (perustuen tutkijan arvioon) raportoitiin kahdessa satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa, joissa 467 potilaalle annettiin Zerit-valmistetta yhdessä lamivudiinin ja efavirentsin kanssa, ja vielä käynnissä olevassa pitkäaikaisessa seurantatutkimuksessa (kokonaisseuranta-aika: mediaani 56 viikkoa, enimmillään 119 viikkoa). Seuraavia haittavaikutuksia on todettu markkinoilletulon jälkeen liittyen stavudiinia sisältävään antiretroviraaliseen hoitoon.

Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000 - < 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Veri ja lymfaattinen järjestelmä:	harvinaiset: anemia* hyvin harvinaiset: neutropenia*, trombosytopenia*
Umpieritysjärjestelmä: Aineenvaihdunta ja ravitsemustila:	melko harvinaiset: gynekomastia yleiset: lipoatrofia**, lipodystrofia**, oireeton hyperlaktatemian melko harvinaiset: maitohappoasidoosi (johon joissakin tapauksissa liittyy motorinen heikkous), ruokahaluttomuus harvinaiset: hyperglykemia* hyvin harvinaiset: diabetes*
Psyykkiset häiriöt:	yleiset: masennus melko harvinaiset: ahdistuneisuus, tunne-elämän epävakaisuus
Hermosto:	yleiset: perifeeriset neurologiset oireet, myös perifeerinen neuropatia, parestesia ja perifeerinen neuriitti; huimaus; epänormaalit unet; päänsärky; unettomuus; epänormaalit ajatukset; uneliaisuus hyvin harvinaiset: motorinen heikkous* (raportoitu useimmiten oireisen hyperlaktatemian tai maitohappoasidoosioireyhtymän yhteydessä)
Ruoansulatuselimistö:	yleiset: ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, dyspepsia melko harvinaiset: haimatulehdus, oksentelu
Maksa ja sappi:	melko harvinaiset: maksatulehdus tai keltaisuus harvinaiset: rasvamaksa* hyvin harvinaiset: maksan vajaatoiminta*
Iho ja ihonalainen kudokset:	yleiset: ihottuma, kutina melko harvinaiset: nokkosihottuma
Tuki- ja liikuntaelimet, sidekudokset ja luusto:	melko harvinaiset: nivelsärky, lihassärky
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:	yleiset: väsymys melko harvinaiset: astenia

* haittavaikutukset havaittu myynnin aloittamisen jälkeen stavudiinia sisältävän antiretroviraalisen hoidon yhteydessä

** ks. kohdasta **c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus** lisätietoja

c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä: Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla voi antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion (ks. kohta 4.4).

Rasvakudoksen uudelleen jakaantuminen ja aineenvaihdunnan häiriöt: Eri antiretroviruslääkkeitä samanaikaisesti saaneilla HIV-potilailla on esiintynyt kehon rasvakudosten uudelleenjakautumista (lipodystrofiaa), mm. perifeerisen ja kasvojen ihonalaisen rasvan vähenemistä, lisääntyntä vatsan ja sisäelinten rasvakudosta, rintojen hypertrofiaa ja rasvan kerääntymistä niskaan (biisonikyhmy). Satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa hoitamattomilla potilailla kliinistä lipoatrofiaa tai lipodystrofiaa on kehittynyt suuremmalle osalle stavudiinilla hoidetuista potilaista verrattuna muihin NRTI-lääkkeisiin (tenofoviiri tai abakaviiri). Yhdessä tutkimuksessa 2 vuoden hoidon jälkeen noin 40 % stavudiinihoitoa saaneista potilaista oli menettänyt enemmän kuin 20 % raajojen rasvasta ja 3 vuoden jälkeen raajojen rasvan määrä oli vain noin puolet normaalista määrästä

(4,5 kg verrattuna 8 kg). Lipoatrofian ilmaantuvuus ja vaikeusaste kumuloituu ajan mittaan; lipoatrofiaa saattaa tulla useimmille potilaille ajan myötä eikä se useinkaan palaudu lopetettaessa stavudiinihoito (ks. kohta 4.4).

Eri antiretroviruslääkkeiden samanaikaiseen käyttöön on liittynyt metabolisia häiriöitä, kuten hypertriglyseridemiaa, hyperkolesterolemiaa, insuliiniresistenssiä, hyperglykemiaa ja hyperlaktatemiaa (ks. kohta 4.4).

Osteonekroosi: osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen antiretroviraalinen yhdistelmähoito (CART). Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Laboratorioarvojen muutokset

Näissä kahdessa tutkimuksessa sekä vielä käynnissä olevissa seurantatutkimuksessa havaittiin mm. seuraavat laboratorioarvojen muutokset: ALAT-arvo suureni ($> 5 \times \text{ULN}$) 3 prosentilla, ASAT-arvo ($> 5 \times \text{ULN}$) 3 prosentilla, lipaasiarvo ($\geq 2,1 \times \text{ULN}$) 3 prosentilla Zerit-ryhmän potilaista. Neutropeniaa ($< 750 \text{ solua/mm}^3$) raportoitiin 5 prosentilla, trombosytopeniaa ($< 50\,000 \text{ verihiutaletta/mm}^3$) 2 prosentilla ja alhainen hemoglobiiniarvo (hemoglobiini $< 8 \text{ g/dl}$) < 1 prosentilla Zerit-hoitoa saaneista potilaista. Makrosytoosia ei arvioitu näissä tutkimuksissa, mutta sitä esiintyi yhdessä aikaisemmassa Zerit-valmisteen tutkimuksessa (MCV $> 112 \text{ fl}$ todettiin 30 prosentilla Zerit-valmistetta saaneista potilaista).

d. Pediatriset potilaat

Nuoret, lapset ja imeväisikäiset: Kliinisissä tutkimuksissa stavudiinia saaneilla lapsipotilailla (ikäjakauma syntymästä nuoruusikään) raportoidut haittareaktiot ja vakavat laboratoriopoikkeavuudet olivat yleensä tyypiltään ja esiintymistiheydeltään samankaltaisia kuin aikuispotilailla. Kliinisesti merkittävää perifeeristä neuropatiaa esiintyy kuitenkin vähemmän. Näitä tutkimuksia ovat ACTG 240, jossa 105 lapsipotilasta (ikäjakauma 3 kk-6 vuotta) sai Zerit-hoitoa 2 mg/kg/vrk keskimäärin 6,4 kuukautta (mediaani), kontrolloitu kliininen tutkimus, jossa 185 vastasyntyneelle annettiin Zerit-hoitoa 2 mg/kg/vrk joko yksinään tai yhdessä didanosiinin kanssa syntymästä 6 viikon ikään asti, sekä kliininen tutkimus, jossa 8 vastasyntyneelle annettiin Zerit-hoitoa 2 mg/kg/vrk yhdessä didanosiinin ja nelfinaviirin kanssa syntymästä 4 viikon ikään asti.

Tutkimuksessa AI455-094 (ks. myös kohta 4.6) hoidon turvallisuutta seurattiin vain kuuden kuukauden ajan, mikä ei ehkä riitä pitkäaikaisten neurologisten haittavaikutusten ja mitokondrioihin kohdistuneen toksisuuden osoittamiseen. Stavudiinihoitoa saaneiden 91 imeväisikäisen ryhmässä esiintyi seuraavia merkittäviä vakavia 3.–4. asteen laboratorioarvojen muutoksia: alhainen neutrofiiliarvo 7 prosentilla, alhainen hemoglobiiniarvo 1 prosentilla, ALAT-arvon nousu 1 prosentilla; lipaasiarvon poikkeavuuksia ei esiintynyt. Seerumin maitohappoarvoja ei seurattu. Haittavaikutusten esiintymistiheydessä ei ollut merkittäviä eroja hoitoryhmien välillä. Imeväiskuolleisuus oli kuitenkin suurempi stavudiinin ja didanosiinin yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä (10 %) kuin stavudiinia (2 %), didanosinia (3 %) tai tsidovudiinia (6 %) saaneessa ryhmässä, ja kuolleena syntyneiden lasten osuus oli suurempi stavudiinin ja didanosiinin yhdistelmää saaneessa ryhmässä.

Mitokondriohäiriö: Katsaus markkinoilletulon jälkeen saatujen turvallisuustietojen tietokantaan osoittaa, että yhdelle tai useammalle nukleosidianalogille altistuneiden vastasyntyneiden ja imeväisikäisten populaatiossa on raportoitu mitokondriohäiriöön viittaavia haittareaktioita (ks. myös kohta 4.4). Vastasyntyneiden ja enintään 3 kuukautta vanhojen imeväisikäisten HIV-status oli negatiivinen; vanhemmilla imeväisikäisillä se oli yleensä positiivinen. Vastasyntyneiden ja enintään 3 kuukautta vanhojen imeväisikäisten haittavaikutusprofiiliin kuuluivat suurentunut maitohappopitoisuus, neutropenia, anemia, trombosytopenia, maksan aminotransferaasiarvojen nousu ja suurentuneet lipidiarvot, myös hypertriglyseridemia. Vanhemmista imeväisikäisistä olevien raporttien lukumäärä oli niin pieni, ettei erityistä kaavaa voitu osoittaa.

4.9 Yliannostus

Aikuispotilailla saatujen kokemusten perusteella vuorokautinen suositusannostus jopa 12-kertaisena ei ole aiheuttanut akuuttia toksisuutta. Jatkuvan yliannostuksen komplikaatioihin voi kuulua perifeerinen neuropatia ja maksan toimintahäiriö. Stavudiinin keskimääräinen puhdistuma hemodialyysissä on 120 ml/min. Sen merkitystä kokonaiseliminaation kannalta yliannostustilanteissa ei tunneta. Ei tiedetä, poistuuko stavudiini peritoneaalidialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: viruslääkkeet systeemiseen käyttöön, nukleosidi- ja nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät, ATC-koodi J05AF04.

Toimintamekanismi: stavudiini, tymidiinianalogi, fosforyloituu solukinaasien vaikutuksesta stavudiinitrifosfaatiksi, joka estää HIV-käänteiskopioijaentsyymiä kilpailemalla luonnollisen substraatin, tymidiinitrifosfaatin, kanssa. Se estää myös viruksen DNA-synteesiä aiheuttamalla katkoksen DNA-ketjussa, koska siitä puuttuu DNA-ketjun kasvulle välttämätön 3'-hydroksyyli-ryhmä. Solun DNA-polymeraasi γ on myös herkkä stavudiinitrifosfaatin estovaikutukselle. Sen sijaan solun polymeraasi α :n esto vaatii 4 000 kertaa ja polymeraasi β :n esto 40 kertaa suurempia pitoisuuksia kuin HI-viruksen käänteiskopioijaentsyymien esto.

Resistenssi: Stavudiinihoito voi tuoda esiin ja/tai pitää yllä tsidovudiiniresistenssiin liittyviä tymidiinianalogi (TAM)-mutaatioita. Herkkyyden väheneminen *in vitro* on hienoista ja edellyttää kahta tai useampaa TAM:ia (yleensä M41L ja T215Y) ennen kuin herkkyys stavudiinille vähentyy (>1,5-kertaisesti). Näitä TAM:eja havaitaan yhtäläisellä frekvenssillä virologisessa hoidossa stavudiinilla ja tsidovudiinilla. Näiden löydösten kliininen merkitys viittaa siihen, että stavudiinia pitäisi yleisesti ottaen välttää TAM:ien, etenkin M41L:n ja T215Y:n, läsnä ollessa. Stavudiiniin toimintaan vaikuttavat myös monilääkeresistenssiin liittyvät mutaatiot, kuten Q151 M. Lisäksi K65R on raportoitu potilailla, jotka saavat stavudiinia/didasosiinia tai stavudiinia/lamivudiinia, mutta ei potilailla, jotka saavat stavudiinia monoterapiana. V75T valikoituu *in vitro* stavudiinin vaikutuksesta ja vähentää herkkyyttä stavudiinille kaksinkertaisesti. Sitä esiintyy noin 1 prosentilla stavudiinia saavista potilaista.

Kliininen teho

Zerit-valmistetta on tutkittu yhdistettynä muihin antiretroviraalisiin aineisiin, kuten didanosiniin, lamivudiiniin, ritonaviiriin, indinaviiriin, sakinaviiriin, efavirentsiin ja nelfinaviiriin.

Potilailla, jotka eivät ole saaneet aikaisempaa antiretroviraalilääkitystä

Tutkimus AI455-099 oli 48 viikon satunnaistettu kaksoissokkotutkimus, jossa Zerit-valmistetta (40 mg kahdesti vuorokaudessa) annettiin yhdessä lamivudiinin (150 mg kahdesti vuorokaudessa) ja efavirentsin (600 mg kerran vuorokaudessa) kanssa 391:lle aiemmin hoitamattomalle potilaalle, joiden CD4-solumäärän mediaani oli tutkimuksen alkaessa 272 solua/mm³ (vaihteluväli 61–1 215 solua/mm³) ja plasman HIV-1-RNA:n mediaani 4,80 log₁₀ kopiota/ml (vaihteluväli 2,6–5,9 log₁₀ kopiota/ml). Useimmat potilaat olivat miehiä (70 %) ja ei-valkoihoisia (58 %), ja iän mediaani oli 33 vuotta (vaihteluväli 18–68 vuotta).

Tutkimus AI455-096 oli 48 viikon satunnaistettu kaksoissokkotutkimus, jossa Zerit-valmistetta (40 mg kahdesti vuorokaudessa) annettiin yhdessä lamivudiinin (150 mg kahdesti vuorokaudessa) ja efavirentsin (600 mg kerran vuorokaudessa) kanssa 76:lle aiemmin hoitamattomalle potilaalle, joiden CD4-solumäärän mediaani oli tutkimuksen alkaessa 261 solua/mm³ (vaihteluväli 63–962 solua/mm³) ja plasman HIV-1-RNA:n mediaani 4,63 log₁₀ kopiota/ml (vaihteluväli 3,0–5,9 log₁₀ kopiota/ml).

Useimmat potilaat olivat miehiä (76 %) ja valkoihoisia (66 %), ja iän mediaani oli 34 vuotta (vaihteluväli 22–67 vuotta).

Tutkimusten AI455-099 ja AI455-096 tulokset on esitetty Taulukossa 1. Molemmat tutkimukset suunniteltiin vertailemaan Zeritin kahta formulaatiota, joista toinen oli markkinoilla ja annosteltuna voimassa olevan tuoteinformaation mukaisesti. Vain markkinoilla olevan formulaation tiedot on esitetty.

Taulukko 1: Tehoa koskevat tulokset viikolla 48 (Tutkimukset AI455-099 ja AI455-096)

Parametri	AI455-099	AI455-096
	Zerit + lamivudiini + efavirentsi n=391	Zerit + lamivudiini+ efavirentsi n=76
HIV RNA < 400 kopiota/ml, hoitovaste, %		
Kaikki potilaat	73	66
HIV RNA < 50 kopiota/ml, hoitovaste, %		
Kaikki potilaat	55	38
HIV RNA Keskimääräinen muutos perustason verrattuna, log₁₀ kopiota/ml		
Kaikki potilaat	-2.83 (n=321 ^a)	-2.64 (n=58)
CD4, Keskimääräinen muutos perustason verrattuna, soluja/mm³		
Kaikki potilaat	182 (n=314)	195 (n=55)

^a Tutkittujen potilaiden määrä

Pediatriset potilaat

Nuorten, lasten ja imeväisikäisten stavudiinihoitoa puoltaa lapsipotilailla saatu farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta koskeva tieto (katso myös kohdat 4.8 ja 5.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Aikuiset

Imeytyminen: Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 86 ± 18 %. Oraalisen toistoannostuksen jälkeen annoksilla 0,5-0,67 mg/kg C_{max} oli 810 ± 175 ng/ml. C_{max} ja AUC kohosivat annoksesta riippuvaisesti laskimoon 0,0625-0,75 mg/kg ja suun kautta 0,033-4,0 mg/kg annetuilla annoksilla. Kun kahdeksalle potilaalle annettiin 40 mg kaksi kertaa päivässä tyhjiin mahaan, tasapainotilan (steady state) AUC-arvo oli 1284 ± 227 ng·h/ml (18 %) (keskiarvo \pm SD [% CV]), C_{max} oli 536 ± 146 ng/ml (27 %) ja C_{min} 9 ± 8 ng/ml (89 %). Oireettomilla potilailla tehty tutkimus osoitti, että kun stavudiini otetaan standardisoidun, runsaasti rasvaa sisältävän aterian yhteydessä, systeeminen altistus on sama, mutta C_{max} matalampi ja T_{max} pidempi kuin jos se otetaan tyhjiin mahaan. Tämän kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Jakautuminen: Vakaan tilan jakautumistilavuus on 46 ± 21 l. Stavudiinin pitoisuudet aivo-selkäydinnesteessä (CSF) olivat mitattavissa vasta aikaisintaan 2 tunnin kuluttua oraalista annoksesta. Neljän tunnin kuluttua annoksesta aivo-selkäydinnesteen ja plasman lääkeainepitoisuuksien suhde oli $0,39 \pm 0,06$. Merkittävää stavudiinin kertymistä ei havaittu 6, 8 tai 12 tunnin välein tapahtuneella toistoannostuksella. Stavudiinin sitoutuminen seerumin proteiineihin oli erittäin vähäistä pitoisuusalueella 0,01-11,4 µg/ml. Stavudiini jakautuu yhtä suurena määrinä punasoluihin ja plasmaan.

Metabolia: Muuttumaton stavudiini oli pääasiallinen lääkeperäinen aineosa kokonaisradioaktiivisuutena kiertämässä plasmassa terveiden henkilöiden suun kautta ottaman ¹⁴C-stavudiini-annoksen jälkeen. Stavudiinin AUC (inf.) oli 61 % kiertävän kokonaisradioaktiivisuuden AUC (inf.):sta. Metaboliitteihin kuuluu hapettunut stavudiini, stavudiinin glukuronidikonjugaatit ja niiden hapettunut metaboliitti sekä glykosidisen jakautumisen jälkeinen riboosin N-asetyylikysteiinikonjugaatti. Tämä viittaa siihen, että myös tyymiini on stavudiinin metaboliitti.

Eliminoituminen: Terveille henkilöille suun kautta annetun 80 mg:n ¹⁴C-stavudiini-annoksen jälkeen noin 95 % kokonaisradioaktiivisuudesta löydettiin virtsasta ja 3 % ulosteesta. Noin 70 % suun kautta annostellusta stavudiiniannoksesta erittyi muuttumattomana virtsaan. Pääaineosan keskimääräinen munuaispuhdistuma on noin 272 ml/min, käsittäen noin 67 % havaittavasta oraalisesta puhdistumasta, viitaten aktiiviseen tubulaariseen eritykseen glomerulaarisen filtraation lisäksi.

HIV-infektoituneilla potilailla stavudiinin kokonaispuhdistuma on 594±164 ml/min ja munuaispuhdistuma 237±98 ml/min. Stavudiinin kokonaispuhdistuma näyttää olevan korkeampi HIV-infektoituneilla potilailla, kun taas munuaispuhdistuma on samankaltainen terveillä henkilöillä sekä HIV-infektoituneilla potilailla. Eron taustalla olevaa mekanismia ja kliinistä merkitystä ei tunneta. Suonensisäisen annostelun jälkeen 42 % (vaihteluväli: 13 % - 87 %) annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Vastaavat arvot suun kautta tapahtuvan kerta-annostelun jälkeen on 35% (vaihteluväli: 8 % - 72 %) ja toistuvan annostelun jälkeen 40 % (vaihteluväli: 12 % - 82 %). Stavudiinin keskimääräinen, lopullinen eliminaation puoliintumisaika on 1,3 tunnista 2,3 tuntiin kerta-annostelun tai toistuvan annostelun jälkeen, ja se on annoksesta riippumaton. *In vitro* stavudiinitrifosfaatin solunsisäinen puoliintumisaika on 3,5 tuntia CEM T -soluissa (ihmisen T-lymfoblastoidisolulinja) ja perifeerisissä veren mononukleaarisisissa soluissa, mikä tukee kaksi kertaa päivässä tapahtuvaa annostelua.

Stavudiinin farmakokinetiikka ei ollut aikariippuvaista, koska vakaan tilan AUC_(ss):n ja ensimmäisen annoksen jälkeisen AUC₍₀₋₁₎:n suhde oli noin 1. Yksilöidenvälinen ja -sisäinen vaihtelu farmakokinetiikassa on vähäistä, n. 25 % ja 15 % oraalisen annostelun yhteydessä.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta: Stavudiinin puhdistuma vähenee, kun kreatiniinin poistuma vähenee, ja siksi Zerit-annoksen sovittamista suositellaan potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta: Stavudiinin farmakokinetiikka maksan vajaatoiminnassa oli samanlainen kuin normaalissa maksan toiminnassa.

Pediatriset potilaat

Nuoret, lapset ja imeväisikäiset: Stavudiinin kokonaisaltistus, nuorilla, lapsilla ja vähintään 14 vuorokautta vanhoilla imeväisikäisillä, jotka saivat 2 mg/kg/vrk, oli vastaava kuin aikuisilla, jotka saivat 1 mg/kg/vrk. Laskettu puhdistuma oli oraalisen annon jälkeen noin 14 ml/min/kg 5 viikon – 15 vuoden ikäisillä potilailla, 12 ml/min/kg imeväisikäisillä 14–28 päivän iässä ja 5 ml/min/kg ensimmäisenä elinpäivänä. Stavudiinin pitoisuuksien suhde aivo-selkäydinnesteessä ja plasmassa 2-3 tunnin kuluttua annoksesta oli 16-125 % (keskiarvo 59 ± 35 %).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa on todettu sikiötoksisuutta hyvin suurilla altistustasoilla. *Ex vivo* -tutkimus täysiaikaisessa ihmisen istukkamallissa osoitti, että stavudiini pääsee sikiöverenkiertoon yksinkertaisella diffuusiolla. Myös rottatutkimuksessa stavudiinin todettiin läpäisevän istukan, ja sen pitoisuus sikiön kudoksissa oli noin puolet äidin plasmassa tavatusta pitoisuudesta. Stavudiini oli genotoksinen *in vitro* -testeissä ihmisen lymfosyyteissä, joissa on trifosforylaatioaktiivisuutta (vaikutuksetonta tasoa ei löydetty), hiiren fibroblasteissa ja *in vivo* -kromosomiberraatiotesteissä. Muilla nukleosidianalogeilla on havaittu samankaltaisia vaikutuksia. Stavudiini oli karsinogeeninen hiirellä (maksatumorit) ja rotalla (maksatumorit: kolangiosellulaarinen, hepatosellulaarinen, sekamuotoinen hepatokolangiosellulaarinen, ja/tai vaskulaarinen, sekä virtsarakon karsinomat) hyvin suurilla altistustasoilla. Hiirellä ei karsinogeenisuutta todettu annostasolla 400 mg/kg/vrk eikä rotalla annostasolla 600 mg/kg/vrk; nämä vastasivat noin 39-kertaista ja 168-kertaista odotettavaa altistusta ihmisellä ja viittasivat siihen, että kliinisessä käytössä stavudiinin karsinogeenisuus on merkityksetön.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Laktoosi

Magnesiumstearaatti

Mikrokiteinen selluloosa

Natriumtärkkelysglykolaatti

Kapselin kuori:

Gelatiini

Rautaoksidiväriaine (E172)

Piidioksidi

Natriumlauryylisulfaatti

Titaanidioksidi (E171)

Kapselin kuoren merkinnät on tehty elintarvikeväriksi hyväksytyllä mustalla painovärillä, jonka koostumus on seuraava:

Sellakka

Propyleeniglykoli

Puhdistettu vesi

Kaliumhydroksidi

Rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C (aclar/alumiini-läpipainopakkaukset).

Säilytä alle 30°C (HDPE-purkit).

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Suuritiheyksinen polyetyleni (HDPE) purkki, jossa turvakierrekorkki (60 kovaa kapselia/purkki), tai

aclar/alumiini-läpipainopakkaus, jossa on 14 kovaa kapselia liuskassa ja 4 liuskaa (56 kovaa kapselia) pakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/96/009/005 - 006

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntilupa myönnetty ensimmäisen kerran 8. toukokuuta 1996
Myyntilupa uudistettu viimeksi 8. toukokuuta 2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20. huhtikuuta 2011

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.