Zerit 30 mg Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Hartkapsel enthält 30 mg Stavudin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 121,09 mg Lactose.
Jede Hartkapsel enthält 60,54 mg Lactose-Monohydrat.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel.

Zerit 15 mg Hartkapseln

Die Hartkapsel ist rot und gelb, opak und gekennzeichnet mit der Prägung "BMS" über einem BMS-Code "1964" auf der einen Seite und "15" auf der anderen Seite.

Zerit 20 mg Hartkapseln

Die Hartkapsel ist braun, opak und gekennzeichnet mit der Prägung "BMS" über einem BMS-Code "1965" auf der einen Seite und "20" auf der anderen Seite.

Zerit 30 mg Hartkapseln

Die Hartkapsel ist hell- und dunkelorange, opak und gekennzeichnet mit der Prägung "BMS" über einem BMS-Code "1966" auf der einen Seite und "30" auf der anderen Seite.

Zerit 40 mg Hartkapseln

Die Hartkapsel ist dunkelorange, opak und gekennzeichnet mit der Prägung "BMS" über einem BMS-Code "1967" auf der einen Seite und "40" auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zerit ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-infizierten erwachsenen Patienten und Kindern (über 3 Monate) nur dann indiziert, wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können. Die Dauer der Behandlung mit Zerit sollte auf den kürzest möglichen Zeitraum begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte durch einen Arzt, der in der Behandlung von HIV-Infektionen erfahren ist, initiiert werden (siehe auch Abschnitt 4.4).
Für Patienten, die eine Behandlung mit Zerit beginnen, sollte die Behandlungsdauer auf den kürzest möglichen Zeitraum begrenzt werden, danach sollte nach Möglichkeit die Umstellung auf eine geeignete Therapiealternative erfolgen. Patienten, die die Behandlung mit Zerit fortsetzen, sollten häufig untersucht werden und wann immer möglich auf eine geeignete Therapiealternative umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Erwachsene: Die empfohlene orale Dosis ist:

Körpergewicht	***Zerit-Dosis***
<60 kg	30 mg 2-mal täglich (alle 12 Stunden)
≥60 kg	40 mg 2-mal täglich (alle 12 Stunden)

Kinder und Jugendliche:

Jugendliche, Kinder und Säuglinge älter als 3 Monate: Die empfohlene orale Dosis ist:

Körpergewicht	***Zerit-Dosis***
<30 kg	1 mg/kg 2-mal täglich (alle 12 Stunden)
≥30 kg	Erwachsenendosis

Bei Säuglingen unter 3 Monaten sollte die Pulver-Darreichungsform von Zerit angewendet werden. Erwachsene Patienten, die mit dem Schlucken von Kapseln Probleme haben, sollten ihren Arzt nach der Möglichkeit fragen, zur Pulverformulierung dieses Arzneimittels zu wechseln.
Bitte beachten Sie die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für die Pulver-Darreichungsform.

Dosisanpassung

Periphere Neuropathie: Wenn Symptome einer peripheren Neuropathie auftreten (diese äußert sich üblicherweise in anhaltendem Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Schmerzen in Füßen und/oder Händen) (siehe Abschnitt 4.4), sollten die Patienten gegebenenfalls ein alternatives Therapieregime erhalten. In den selten auftretenden Fällen, in denen dies nicht angezeigt ist, kann eine Reduktion der Stavudindosis erwogen werden, wobei die Symptome einer peripheren Neuropathie genau überwacht werden müssen und eine ausreichende virologische Suppression beibehalten werden muss. Der mögliche Nutzen einer Dosisreduktion sollte in jedem Einzelfall gegenüber den Risiken abgeschätzt werden, die aus dieser Maßnahme entstehen können (verringerte intrazelluläre Konzentrationen).

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen: Zerit wurde bei Patienten über 65 Jahre nicht speziell untersucht.
Eingeschränkte Leberfunktion: Keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.
Eingeschränkte Nierenfunktion: Folgende Dosierungen werden empfohlen:

Körpergewicht	***Zerit-Dosis (abhängig von der Kreatininclearance)***	
	26 – 50 ml/min	≤25 ml/min (auch bei dialysepflichtigen Patienten*)
<60 kg	15 mg 2-mal täglich	15 mg alle 24 Stunden
≥60 kg	20 mg 2-mal täglich	20 mg alle 24 Stunden

* Bei dialysepflichtigen Patienten sollte die Einnahme von Zerit nach Abschluss der Hämodialyse und an den dialysefreien Tagen zur gleichen Tageszeit erfolgen.

Da auch bei Kindern die Ausscheidung über den Urin einen wesentlichen Eliminierungsweg von Stavudin darstellt, könnte die Stavudin-Clearance bei Kindern mit Nierenfunktionsstörung verändert sein. Obwohl die Daten zur Empfehlung einer speziellen Dosisanpassung von Zerit für diese Patientengruppe nicht ausreichen, sollte eine Reduktion der Dosis und/oder eine Verlängerung des Dosierungsintervalls erwogen werden, die proportional zu den Dosisreduktionen bei Erwachsenen sein sollten. Es gibt keine Dosierungsempfehlungen für Kinder mit Nierenfunktionsstörung, die unter 3 Monate alt sind.

Art der Anwendung

Zerit sollte nüchtern (d.h. mindestens 1 Stunde vor den Mahlzeiten) eingenommen werden, um eine optimale Resorption zu gewährleisten. Wenn dies nicht möglich ist, kann es auch zusammen mit einer leichten Mahlzeit eingenommen werden. Der Inhalt einer Zerit-Hartkapsel kann auch, nach vorsichtigem Öffnen der Kapsel, mit dem Essen vermischt verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung von Didanosin aufgrund möglicher schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Nebenwirkungen, insbesondere Laktatazidose, Leberfunktionsstörungen, Pankreatitis und periphere Neuropathie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretroviralen Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

Eine Behandlung mit Stavudin wird mit einigen schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Laktatazidose, Lipoatrophie und Polyneuropathie in Verbindung gebracht, bei denen mitochondriale Toxizität als ein möglicher zugrunde liegender Mechanismus angesehen wird. Aufgrund dieser potenziellen Risiken sollte für jeden Patienten eine Nutzen-Risiko-Abschätzung erfolgen und eine antiretrovirale Therapiealternative sorgfältig in Betracht gezogen werden (siehe nachfolgend unter Laktatazidose, Lipoatrophie und Periphere Neuropathie und Abschnitt 4.8).

Laktatazidose: Im Zusammenhang mit der Anwendung von Stavudin wurde über Laktatazidosen berichtet, die normalerweise mit Hepatomegalie und Hepatosteatose assoziiert waren. Frühsymptome (symptomatische Hyperlaktatämie) umfassen gutartige Verdauungsbeschwerden (Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen), unspezifisches Unwohlsein, Appetitverlust, Gewichtsverlust, respiratorische Symptome (schnelles und/oder tiefes Atmen) oder neurologische Symptome (einschließlich motorische Schwäche). Laktatazidose hat eine hohe Mortalität und kann mit Pankreatitis, Leberversagen, Nierenversagen oder motorischer Lähmung verbunden sein.

Laktatazidose trat im Allgemeinen nach wenigen oder mehreren Monaten Behandlung auf. Die Behandlung mit Stavudin sollte bei symptomatischer Hyperlaktatämie und metabolischer Azidose/Laktatazidose, progressiver Hepatomegalie oder rasch ansteigenden Transaminasespiegeln abgebrochen werden. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Stavudin an Patienten (insbesondere übergewichtige Frauen) mit Hepatomegalie, Hepatitis oder bekannten Risikofaktoren für eine Lebererkrankung und eine Hepatosteatose (einschließlich bestimmter Arzneimittel und Alkohol) verabreicht werden. Patienten mit gleichzeitig bestehender Hepatitis C-Infektion, die mit Alpha- Interferon und Ribavirin behandelt werden, können besonders gefährdet sein.

Patienten mit erhöhtem Risiko sollten engmaschig überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.6).

Lebererkrankungen: Das Auftreten von Hepatitis oder Leberversagen, in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang, wurde berichtet. Sicherheit und Wirksamkeit von Stavudin wurde bei Patienten mit bestehender relevanter Lebererkrankung nicht geprüft. Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere und möglicherweise letale Nebenwirkungen der Leber. Im Falle einer antiviralen Begleittherapie der Hepatitis B und C wird auf die Fachinformation dieser Arzneimittel verwiesen.

Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen einschließlich chronisch aktiver Hepatitis zeigen bei einer antiretroviralen Kombinationstherapie mit größerer Häufigkeit Veränderungen der Leberwerte und müssen nach den üblichen Richtlinien überwacht werden. Bei Hinweisen auf eine Verschlechterung der Lebererkrankung bei solchen Patienten muss eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Therapie erwogen werden.

Bei raschem Ansteigen der Transaminasewerte (ALT/AST, über das 5-fache der oberen Normwerte, ULN) sollte ein Absetzen von Zerit und aller potenziell hepatotoxischen Arzneimittel in Erwägung gezogen werden.

Lipoatrophie: Es wurde gezeigt, dass Stavudin aufgrund von mitochondrialer Toxizität einen Verlust von

subkutanem Fettgewebe verursacht, der sich insbesondere im Gesicht, an den Extremitäten und am Gesäß zeigt.
Kontrollierte randomisierte Studien mit therapienaiven Patienten zeigten, dass Patienten, die mit Stavudin behandelt wurden, zu einem höheren Prozentsatz klinische Lipoatrophie entwickelten als unter anderen Nukleosiden (Tenofovir oder Abacavir). Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA) Untersuchungen zeigten einen Fettverlust an den Extremitäten bei Stavudin-behandelten Patienten gegenüber einer Zunahme oder keiner Änderung des Fettgewebes an den Extremitäten bei Patienten, die mit anderen NRTIs (Abacavir, Tenofovir oder Zidovudin) behandelt wurden. Sowohl die Häufigkeit des Auftretens als auch der Schweregrad der Lipoatrophie nehmen mit der Zeit bei Stavudin-haltigen Regimen zu. In klinischen Studien, in denen innerhalb des Therapieregimes von Stavudin auf ein anderes Nukleosid (Tenofovir oder Abacavir) umgestellt wurde, wurde zwar eine Zunahme des Extremitätenfettes festgestellt. Klinisch kam es jedoch allenfalls zu einer moderaten oder gar keiner Verbesserung der Lipoatrophie. Wegen der Risiken beim Einsatz von Zerit einschließlich des möglichen Entstehens einer Lipoatrophie, sollte für jeden Patienten eine Nutzen-Risiko-Analyse erfolgen und eine antiretrovirale Therapiealternative sorgfältig in Betracht gezogen werden. Patienten die Zerit erhalten, sollten häufig auf Anzeichen einer entstehenden Lipoatrophie untersucht und befragt werden. Zeigt sich eine solche Entwicklung, sollte die Beendigung der Zerit-Behandlung in Betracht gezogen werden.
Gewicht und metabolische Parameter: Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapierichtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.
Periphere Neuropathie: Bis zu 20% der mit Zerit behandelten Patienten entwickeln eine periphere Neuropathie, die häufig einige Monate nach Behandlungsbeginn auftritt. Bei Patienten mit peripherer Neuropathie in der Vorgeschichte oder mit anderen Risikofaktoren (z.B. Alkohol, Arzneimittel wie Isoniazid) besteht ein besonderes Risiko. Die Patienten sollten auf Symptome (anhaltendes Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Schmerzen in Füßen und/oder Händen) überwacht und beim Auftreten derselben auf ein alternatives Therapieregime umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.2 und weiter unten Kombinationen, die nicht empfohlen werden).
***Pankreatitis*:** Bei Patienten mit Pankreatitis in der Vorgeschichte war die Inzidenz (einer Pankreatitis) unter Zerit durchschnittlich 5%, im Vergleich zu durchschnittlich 2% bei Patienten ohne eine solche Anamnese. Deshalb sollten Patienten mit hohem Risiko für eine Pankreatitis und diejenigen, die Produkte erhalten, für die ein Zusammenhang mit dem Auftreten von Pankreatitis bekannt ist, sorgfältig auf diesbezügliche Symptome überwacht werden.
Immun-Reaktivierungs-Syndrom: Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder zur Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und Pneumocystis-carinii-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.
Osteonekrose: Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.
Lactoseintoleranz: Die Hartkapsel enthält Lactose. Patienten mit seltenen erblichen Unverträglichkeiten wie Galactoseintoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder Glucose-Galactose- Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.
***Kombinationen, die nicht empfohlen werden*:** Bei Patienten mit HIV-Infektion, die Stavudin zusammen mit Hydroxycarbamid und Didanosin erhalten haben, wurde über Pankreatitis (auch mit tödlichem Ausgang) und periphere Neuropathie (mit einigen schweren Fällen) berichtet (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit HIV-Infektion, die gleichzeitig mit antiretroviralen Arzneimitteln und Hydroxycarbamid behandelt wurden, wurde über Hepatotoxizität und Leberversagen mit tödlichem Ausgang im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung berichtet. Tödliche Nebenwirkungen an der Leber wurden am häufigsten bei den Patienten berichtet, die Stavudin, Hydroxycarbamid und Didanosin erhielten. Daher sollte Hydroxycarbamid bei der Behandlung einer HIV-Infektion nicht eingesetzt werden.

Ältere Menschen: Zerit ist bei Patienten über 65 Jahre nicht speziell untersucht worden.

Kinder und Jugendliche

Säuglinge unter 3 Monaten: Daten zur Sicherheit sind aus klinischen Studien mit 179 Neugeborenen und Säuglingen <3 Monate mit bis zu 6 Wochen Therapie verfügbar (siehe Abschnitt 4.8). Die bisherige antiretrovirale Therapie sowie das Resistenzprofil des HIV-Stammes der Mutter sollten besonders berücksichtigt werden.

Fehlfunktion der Mitochondrien: Für Nukleosid- und Nukleotidanaloga wurde in vitro und in vivo nachgewiesen, dass sie mitochondriale Schädigungen unterschiedlichen Ausmaßes verursachen. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die in-utero und/oder postnatal gegenüber Nukleosidanaloga exponiert waren (siehe auch Abschnitt 4.8). Die hauptsächlich berichteten unerwünschten Reaktionen waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse sind meistens vorübergehend. Über einige spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonie, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) wurde berichtet. Ob diese neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Jedes Kind, das in-utero gegenüber Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga exponiert war, auch HIV-negative Kinder, soll klinisch und anhand von Laborparametern nachuntersucht und im Falle von relevanten Anzeichen oder Symptomen vollständig auf mögliche mitochondriale Funktionsstörungen hin untersucht werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Kombination von Stavudin mit Didanosin ist kontraindiziert, da beide Arzneimittel ein hohes Risiko für mitochondriale Toxizität aufweisen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Da Stavudin aktiv über die Nierentubuli ausgeschieden wird, sind Wechselwirkungen mit anderen aktiv ausgeschiedenen Arzneistoffen, z.B. mit Trimethoprim, möglich. Mit Lamivudin wurde hingegen keine klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkung beobachtet.

Zidovudin und Stavudin werden durch das zelluläre Enzym (Thymidinkinase) phosphoryliert, das bevorzugt Zidovudin phosphoryliert und dadurch die Phosphorylierung von Stavudin zu seiner aktiven Triphosphatform hemmt. Daher wird eine Kombination von Zidovudin mit Stavudin nicht empfohlen.

In-vitro-Studien zeigen, dass die Aktivierung von Stavudin durch Doxorubicin und Ribavirin gehemmt wird, aber nicht durch andere Arzneimittel, welche bei HIV-Infektionen eingesetzt werden und ebenfalls phosphoryliert werden wie Didanosin, Zalcitabin, Ganciclovir und Foscarnet, daher sollte eine gleichzeitige Anwendung von Stavudin mit Doxorubicin oder mit Ribavirin mit Vorsicht erfolgen. Der Einfluss von Stavudin auf die Phosphorylierungskinetik anderer Nukleosidanaloga als Zidovudin wurde nicht untersucht.

Klinisch signifikante Wechselwirkungen von Stavudin oder Stavudin plus Didanosin mit Nelfinavir wurden nicht beobachtet.

Stavudin hemmt nicht die bedeutenden Cytochrom-P450-Isoformen CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4. Deshalb ist es unwahrscheinlich, dass klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen mit Arzneimitteln auftreten, die über diese Abbauwege metabolisiert werden.

Da Stavudin nicht Protein-gebunden ist, ist nicht zu erwarten, dass es die Pharmakokinetik von Protein-gebundenen Arzneimitteln beeinträchtigt.

Spezifische Interaktionsstudien mit anderen Arzneimitteln wurden nicht durchgeführt.

Kinder und Jugendliche

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Solange nicht unbedingt erforderlich, sollte Zerit nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.

Die klinischen Erfahrungen bei schwangeren Frauen sind begrenzt, jedoch wurden kongenitale Anomalien und Aborte berichtet.

In der Studie AI455-094, durchgeführt in Südafrika, nahmen 362 Mutter-Säuglings-Paare an einer Studie zur Prävention der Mutter-zu-Kind-Übertragung teil. Therapie-naive, schwangere Frauen wurden zur Schwangerschaftswoche 34 – 36 in die Studie aufgenommen und erhielten bis zur Geburt eine antiretrovirale Therapie. Dieselben Medikamente, die die Mutter erhalten hatte, wurden dem Neugeborenen innerhalb von 36 Stunden nach der Geburt als antiretrovirale Prophylaxe gegeben und über 6 Wochen fortgeführt. In den Therapiearmen mit Stavudin wurden die Neugeborenen 6 Wochen lang mit Stavudin 1 mg/kg zweimal täglich behandelt. Die Nachbeobachtungsphase dauerte bis zum Alter von 24 Wochen an.

Nach Randomisierung erhielten die Mutter-Kind-Paare entweder Stavudin (n= 91), Didanosin (n= 94), Stavudin und Didanosin (n= 88) oder Zidovudin (n= 89).

Die 95% Konfidenzintervalle für die Mutter-zu-Kind-Übertragungsraten lagen bei 5,4 – 19,3% (Stavudin), 5,2 bis 18,7% (Didanosin), 1,3 – 11,2% (Stavudin plus Didanosin) und bei 1,9 – 12,6% für Zidovudin.

Vorläufige Sicherheitsdaten aus dieser Studie (siehe auch Abschnitt 4.8) zeigten eine erhöhte Kindersterblichkeit in der Behandlungsgruppe mit Stavudin plus Didanosin (10%) gegenüber den Gruppen mit Stavudin (2%), Didanosin (3%) oder Zidovudin (6%), mit einer höheren Inzidenz von Totgeburten in der Stavu-

din-plus-Didanosin-Gruppe. Daten zur Milchsäure im Serum wurden in dieser Studie nicht erhoben.
Über Laktatazidose, die in einigen Fällen tödlich verlief, wurde jedoch bei schwangeren Frauen berichtet, die eine Kombination aus Didanosin und Stavudin mit oder ohne weitere antiretrovirale Behandlung erhielten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Embryo- und Fetotoxizitäten wurden bei Tieren nur nach hoher Exposition beobachtet. Präklinische Studien zeigten die Plazentagängigkeit von Stavudin (siehe Abschnitt 5.3). Bis zum Vorliegen zusätzlicher Daten sollte Zerit während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Abwägung verabreicht werden. Die Informationslage ist unzureichend, um Zerit zur Prävention der Mutter-zu-Kind-Übertragung von HIV zu empfehlen.

Stillzeit

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen auf keinen Fall stillen sollten, um die Übertragung von HIV zu vermeiden.
Die verfügbaren Daten über die Stavudin-Ausscheidung in die Muttermilch beim Menschen reichen nicht aus, um das Risiko für den Säugling abzuschätzen. Studien an laktierenden Ratten zeigten, dass Stavudin in die Milch ausgeschieden wird. Deshalb sollten Mütter angewiesen werden abzustillen, bevor sie eine Zerit-Therapie beginnen.

Fertilität

In Studien an Ratten, die mit hohen Dosierungen exponiert wurden (bis zu 216-fach höher als die empfohlene klinische Dosis), wurden keine schädlichen Effekte auf die Fertilität beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Stavudin kann Schwindel und/oder Schläfrigkeit verursachen. Patienten sollten angewiesen werden, dass sie, wenn sie derartige Symptome bei sich bemerken, potenziell gefährliche Handlungen, wie das Steuern eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen, vermeiden sollten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung Sicherheitsprofil

Eine Behandlung mit Stavudin wird mit einigen schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Laktatazidose, Lipoatrophie und Polyneuropathie in Verbindung gebracht, bei denen mitochondriale Toxizität als ein möglicher zugrunde liegender Mechanismus angesehen wird. Aufgrund dieser potenziellen Risiken sollte für jeden Patienten eine Nutzen-Risiko-Abschätzung erfolgen und eine antiretrovirale Therapiealternative sorgfältig in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 und nachstehend).
Fälle von Laktatazidose, manchmal mit letalem Verlauf, gewöhnlich assoziiert mit schwerer Hepatomegalie und Hepatosteatose wurden bei < 1% der Patienten berichtet, die Stavudin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln einnahmen (siehe Abschnitt 4.4).
Bei Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationstherapie mit Zerit erhielten, wurde in seltenen Fällen eine motorische Schwäche beschrieben. Die meisten dieser Fälle traten im Zusammenhang mit symptomatischer Hyperlaktatämie oder Laktatazidose-Syndrom auf (siehe Abschnitt 4.4). Die Entwicklung der motorischen Schwäche kann das klinische Erscheinungsbild eines Guillain-Barré-Syndroms imitieren (einschließlich respiratorischer Insuffizienz). Die Symptome können nach Absetzen der Therapie andauern oder sich weiter verschlechtern.
Hepatitis oder Leberversagen, in einigen Fällen mit letalem Verlauf, wurden bei der Anwendung von Stavudin berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
Lipoatrophie wurde bei Patienten, die Stavudin zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln erhielten, häufig berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
Periphere Neuropathie trat in Kombinationsstudien von Zerit mit Lamivudin plus Efavirenz auf. Die Häufigkeit peripherer neurologischer Symptome betrug 19% (6% für mäßige bis schwere Symptome), bei 2% wurde die Therapie aufgrund von Neuropathie abgebrochen. Nach einer Dosisreduzierung oder Therapieunterbrechung klangen die Symptome bei den Patienten im Allgemeinen ab.
Pankreatitis, gelegentlich mit tödlichem Ausgang, wurde bei 2 – 3% der Patienten in klinischen Monotherapie-Studien beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Pankreatitis wurde bei <1% der Patienten in Studien zur Kombinationstherapie mit Zerit berichtet.

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

In zwei randomisierten klinischen Studien und einer laufenden Langzeit-Studie (Gesamt-Follow-up: median 56 Wochen, bis zu 119 Wochen) wurden 467 Patienten mit Zerit in Kombination mit Lamivudin und Efavirenz behandelt. Mittelgradige oder schwerere unerwünschte Wirkungen, die nach Einschätzung der Prüfärzte zumindest in einem möglichen Zusammenhang mit der Studientherapie stehen, sind im Folgenden aufgeführt. Unerwünschte Ereignisse, die nach der Markteinführung in Verbindung mit Stavudin-haltigen Therapieregimen beobachtet wurden, sind auch aufgeführt. Die Häufigkeiten der anschließend genannten unerwünschten Wirkungen ist unter Berücksichtigung der folgenden Kriterien definiert: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100 bis <1/10); gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100); selten (≥1/10.000 bis <1/1.000); sehr selten (<1/10.000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Blutes und	selten: Anämie*

des Lymphsystems:	sehr selten: Neutropenie*, Thrombozytopenie*
Endokrine Erkrankungen:	gelegentlich: Gynäkomastie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:	häufig: Lipoatrophie**, asymptomatische Hyperlaktatämie
	gelegentlich: Laktatazidose (in einigen Fällen verbunden mit motorischer Schwäche), Anorexie
	selten: Hyperglykämie*
	sehr selten: Diabetes mellitus*
Psychiatrische Erkrankungen:	häufig: Depressionen
	gelegentlich: Angst, emotionale Labilität
Erkrankungen des Nervensystems:	häufig: periphere neurologische Symptome einschließlich peripherer Neuropathie, Parästhesie und peripherer Neuritis, Schwindel, anormale Träume, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, anormales Denken, Somnolenz
	sehr selten: motorische Schwäche* (meistens berichtet in Zusammenhang mit symptomatischer Hyperlaktatämie oder Laktatazidose-Syndrom)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:	häufig: Diarrhoe, Bauchschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie
	gelegentlich: Pankreatitis, Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen:	gelegentlich: Hepatitis oder Gelbsucht
	selten: Hepatosteatose* (Fettleber)
	sehr selten: Leberversagen*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:	häufig: Ausschlag, Juckreiz
	gelegentlich: Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:	gelegentlich: Arthralgie und Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:	häufig: Erschöpfung
	gelegentlich: Asthenie

* Nebenwirkungen, die nach Markteinführung im Zusammenhang mit Stavudin enthaltenden antiretroviralen Behandlungen beobachtet wurden

** Weitere Details siehe Abschnitt c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Immun-Reaktivierungs-Syndrom: Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Lipoatrophie: Es wurde gezeigt, dass Stavudin einen Verlust von subkutanem Fettgewebe verursacht, der sich insbesondere im Gesicht, an den Extremitäten und am Gesäß zeigt. Die Inzidenz und der Schweregrad der Lipoatrophie hängen mit der kumulativen Exposition zusammen und die Lipoatrophie ist oft nicht reversibel, wenn die Behandlung mit Stavudin beendet wird. Patienten, die Zerit anwenden, sollten regelmäßig auf Anzeichen einer Lipoatrophie befragt und untersucht werden. Wenn sich eine solche Entwicklung zeigt, sollte die Behandlung mit Zerit nicht fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Metabolische Parameter: Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Osteonekrose: Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Abweichungen bei Laborwerten

Abweichungen bei Laborwerten, die in den oben genannten zwei Studien und in einer laufenden Follow-up-Studie beobachtet wurden, umfassten Erhöhungen der ALT (>5-facher oberer Normwert) bei 3%, der AST (>5-facher oberer Normwert) bei 3%, der Lipase (≥2,1-facher oberer Normwert) bei 3% der Patienten in der Zerit-Gruppe. Neutropenie (<750 Zellen/mm^3) wurde bei 5% beobachtet, Thrombozytopenie (Thrombozyten <50.000/mm^3) bei 2%, und ein niedriger Hämoglobinwert <8 g/dl bei <1% der Patienten, die Zerit erhielten. Makrozytose wurde in diesen Studien nicht untersucht, stand aber in Zusammenhang mit Zerit in einer früheren Studie (MCV >112fl trat bei 30% der Patienten auf, die mit Zerit behandelt wurden).

Kinder und Jugendliche

Jugendliche, Kinder und Säuglinge: Bei Kindern im Altersbereich vom Neugeborenen bis zum Ende der

Pubertät, die Stavudin in klinischen Studien erhielten, waren Nebenwirkungen und große Abweichungen der Laborwerte nach Art und Häufigkeit im Allgemeinen den bei Erwachsenen beobachteten ähnlich. Klinisch signifikante periphere Neuropathie ist hingegen weniger häufig. Diese Studien schlossen die ACTG 240 ein, in der 105 pädiatrische Patienten im Alter von 3 Monaten bis zu 6 Jahren Zerit 2 mg/kg/Tag über 6,4 Monate im Median erhielten; eine kontrollierte klinische Studie, in der 185 Neugeborene Zerit 2 mg/kg/Tag von Geburt an bis zum Alter von 6 Wochen erhielten, entweder allein oder in Kombination mit Didanosin; sowie eine klinische Studie, in der 8 Neugeborene von Geburt an bis zum Alter von 4 Wochen Zerit 2 mg/kg/Tag in Kombination mit Didanosin und Nelfinavir erhielten.
In der Studie AI455-094 (siehe auch Abschnitt 4.6) war die Nachbeobachtungsperiode bezüglich der Sicherheit auf nur 6 Monate begrenzt, was unzureichend sein könnte um Langzeitdaten zu neurologischen Nebenwirkungen und Mitochondrialtoxizität zu erfassen. Relevante Laborwertabweichungen 3.- 4. Grades bei den 91 mit Stavudin behandelten Säuglingen waren: erniedrigte Neutrophile bei 7%, erniedrigtes Hämoglobin bei 1%, ALT-Anstieg bei 1% und keine Lipase-Abweichungen. Daten zur Milchsäure im Serum wurden nicht erhoben. Zwischen den Behandlungsgruppen wurden bezüglich der Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelreaktionen keine nennenswerten Unterschiede gefunden. Es gab jedoch eine erhöhte Säuglingssterblichkeit in der Behandlungsgruppe mit Stavudin und Didanosin (10%) gegenüber den Gruppen mit Stavudin (2%), Didanosin (3%) oder Zidovudin (6%), mit einer höheren Inzidenz von Totgeburten in der Stavudin- und Didanosin-Gruppe.
***Fehlfunktion der Mitochondrien*:** eine Überprüfung der Postmarketing-Sicherheits-Datenbank zeigt, dass Nebenwirkungen, die auf eine Fehlfunktion der Mitochondrien hinweisen, bei Neugeborenen und Säuglingen berichtet wurden, die ein oder mehrere Nukleosidanaloga eingenommen haben (siehe auch Abschnitt 4.4). Der HIV-Status für Neugeborene und Säuglinge im Alter von ≤3 Monaten war negativ, bei älteren Säuglingen tendierte er dazu, positiv zu sein. Das Profil der unerwünschten Wirkungen für Neugeborene und Säuglinge im Alter von ≤3 Monaten zeigte Erhöhungen der Milchsäurespiegel, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Anstieg der Transaminase und erhöhte Lipidwerte, einschließlich Hypertriglyceridämie. Die Anzahl der Berichte bei älteren Säuglingen war zu gering, um ein Muster erkennen zu können.
Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Erwachsenen, die bis zum 12-fachen der empfohlenen Tagesdosis erhielten, zeigten sich unmittelbar keine schweren Unverträglichkeiten. Mögliche Komplikationen einer chronischen Überdosierung sind periphere Neuropathie und Leberdysfunktion. Die mittlere Clearance von Stavudin nach Hämodialyse beträgt 120 ml/min. Es ist nicht bekannt, in welchem Ausmaß dies zur Gesamtelimination im Falle einer Überdosierung beiträgt. Es ist nicht bekannt, ob Stavudin durch Peritonealdialyse entfernt wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, nukleosid- und nukleotidanaloge Reverse-Transkriptase-Hemmer, ATC-Code: J05AF04.
Wirkmechanismus: Stavudin, ein Thymidinanalogon, wird durch zelluläre Kinasen zu Stavudintriphosphat phosphoryliert, welches als kompetitiver Hemmstoff des natürlichen Substrats Thymidintriphosphat die HIV-Reverse-Transkriptase inhibiert. Es hemmt außerdem die virale DNA-Synthese, indem es zu einem DNA-Kettenabbruch führt, da ihm die 3'-Hydroxyl-Gruppe fehlt, die zur DNA-Verlängerung notwendig ist. Die zelluläre DNA-Polymerase-γ wird ebenfalls durch Stavudin-Triphosphat gehemmt, wogegen die zellulären Polymerasen-α und -β erst bei 4.000-fach beziehungsweise 40-fach höheren Konzentrationen gehemmt werden als zur Hemmung der HIV-Reverse-Transkriptase notwendig sind.
Resistenz: Die Behandlung mit Stavudin kann Thymidinanaloga-Mutationen (TAMs) selektieren und/oder aufrechterhalten, die mit einer Resistenz gegenüber Zidovudin behaftet sind. Die Herabsetzung der Suszeptibilität in vitro ist gering und es erfordert zwei oder mehr TAMs (gewöhnlich M41L und T215Y) bevor sich die Stavudin-Suszeptibilität verringert (>1,5-fach). Diese TAMs treten mit ähnlicher Häufigkeit bei virologischer Therapie mit Stavudin und Zidovudin auf. Die klinische Bedeutung dieser Befunde legt nahe, dass beim Vorhandensein von TAMs, insbesondere bei M41L und T215Y, Stavudin vermieden werden sollte. Die Aktivität von Stavudin ist auch von multiplen Arzneimittelresistenz-assoziierten Mutationen wie Q151M betroffen. Bei Patienten, die Stavudin/Didanosin oder Stavudin/Lamivudin erhielten, wurde zusätzlich auch K65R berichtet, jedoch nicht bei Patienten, die eine Stavudin-Monotherapie erhielten. V75T wird in vitro durch Stavudin selektiert und reduziert die Suszeptibilität auf Stavudin um das 2-fache. Sie tritt bei ~1% der Patienten auf, die Stavudin erhalten.
Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Zerit wurde in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen untersucht, z.B. Didanosin, Lamivudin, Ritonavir, Indinavir, Saquinavir, Efavirenz und Nelfinavir.

Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten
Studie AI455-099 war eine randomisierte, doppelblinde Studie über 48 Wochen zu Zerit (40 mg zweimal täglich) in Kombination mit Lamivudin (150 mg zweimal täglich) plus Efavirenz (600 mg einmal täglich) bei 391 nicht vorbehandelten Patienten mit einer mittleren CD4-Zellzahl von 272 Zellen/mm^3 (Bereich: 61 bis 1.215 Zellen/mm^3) und einem mittleren HIV-1-RNA-Plasmaspiegel von 4,80 $\log_{10}$ Kopien/ml (Bereich: 2,6 bis 5,9 $\log_{10}$ Kopien/ml) als Ausgangswert. Die Patienten waren überwiegend männlich (70%) und nicht weiß (58%) mit einem Durchschnittsalter (median) von 33 Jahren (Bereich: 18 bis 68 Jahre).
Studie AI455-096 war eine randomisierte, doppelblinde Studie über 48 Wochen zu Zerit (40 mg zweimal täglich) in Kombination mit Lamivudin (150 mg zweimal täglich) plus Efavirenz (600 mg einmal täglich) bei 76 nicht vorbehandelten Patienten mit einer mittleren CD4-Zellzahl von 261 Zellen/mm^3 (Bereich: 63 bis 962 Zellen/mm^3) und einem mittleren HIV-1-RNA-Plasmaspiegel von 4,63 $\log_{10}$ Kopien/ml (Bereich: 3,0 bis 5,9 $\log_{10}$ Kopien/ml) als Ausgangswert. Die Patienten waren überwiegend männlich (76%) und weiß (66%) mit einem Durchschnittsalter (median) von 34 Jahren (Bereich: 22 bis 67 Jahre).
Die Ergebnisse von AI455-099 und AI455-096 sind in Tabelle 1 dargestellt. Jede der beiden Studien wurde dafür konzipiert, zwei Formulierungen von Zerit miteinander zu vergleichen. Eine davon war die auf dem Markt befindliche Formulierung, welche gemäß der derzeit genehmigten Produktbeschreibung dosiert wurde. Es werden nur die Daten der auf dem Markt befindlichen Formulierung aufgeführt.

Tabelle 1: Wirksamkeitsergebnisse in Woche 48 (Studien AI455-099 und AI455-096)

	AI455-099	***AI455-096***
	Zerit + Lamivudin + Efavirenz	Zerit + Lamivudin + Efavirenz
Parameter	n=391	n=76
Parameter		
HIV-RNA <400 Kopien/ml, Ansprechen auf Behandlung, %		
alle Patienten	73	66
HIV-RNA <50 Kopien/ml, Ansprechen auf Behandlung, %		
alle Patienten	55	38
HIV-RNA, mittlere Änderung vom Ausgangswert, $\log_{10}$ Kopien/ml		
alle Patienten	-2,83 (n=321[a])	-2,64 (n=58)
CD4-Zellzahl, mittlere Änderung vom Ausgangswert, Zellen/mm^3		
alle Patienten	182 (n=314)	195 (n=55)

[a] Anzahl der auswertbaren Patienten

Kinder und Jugendliche
Die Anwendung von Stavudin bei Jugendlichen, Kindern und Säuglingen wird durch Pharmakokinetik- und Sicherheitsdaten von pädiatrischen Patienten untermauert (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption: Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt 86 ± 18%. Nach wiederholter oraler Verabreichung einer Dosis von 0,5 – 0,67 mg/kg wurde ein C_{max}-Wert von 810 ± 175 ng/ml erreicht. In den Dosisbereichen von intravenös 0,0625 – 0,75 mg/kg und oral von 0,033 – 4,0 mg/kg stiegen C_{max} und AUC proportional zur Dosierung an. Bei acht Patienten, denen 40 mg zweimal täglich nüchtern verabreicht wurden, betrug die Steady-State-$AUC_{0\text{-}12h}$ 1.284 ± 227 ng·h/ml (18%) (Mittelwert ± SD [% CV]), die C_{max} betrug 536 ± 146 ng/ml (27%), die C_{min} betrug 9 ± 8 ng/ml (89%). Eine Studie an asymptomatischen Patienten zeigte, dass - im Vergleich zur Nüchterngabe - die Verfügbarkeit der Substanz ähnlich ist, wenn Stavudin zusammen mit einer standardisierten Mahlzeit mit hohem Fettanteil verabreicht wird. Dabei wird jedoch die C_{max} gesenkt und T_{max} verlängert. Die klinische Signifikanz ist nicht bekannt.
Verteilung: Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady-State liegt bei 46 ± 21 l. Stavudin konnte frühestens 2 Stunden nach oraler Verabreichung in der Cerebrospinalflüssigkeit nachgewiesen werden. Vier Stunden nach der Verabreichung betrug das CSF/Plasma-Verhältnis 0,39 ± 0,06. Nach wiederholter Verabreichung alle 6, 8 oder 12 Stunden wurde keine signifikante Kumulierung von Stavudin beobachtet. Die Bindung von Stavudin an Serumproteine war über einen Konzentrationsbereich von 0,01 bis 11,4 µg/ml unerheblich. Stavudin verteilt sich gleichmäßig zwischen roten Blutkörperchen und Plasma.
Metabolismus: Nach oraler Gabe einer 80 mg-Dosis von ^{14}C-Stavudin an gesunde Probanden war die arzneimittelspezifische Hauptkomponente der im Kreislauf befindlichen Gesamtplasmaradioaktivität unverändertes Stavudin. Die AUC(inf) für Stavudin betrug 61% der AUC(inf) der gesamten im Kreislauf befindlichen Radioaktivität. Die Metaboliten umfassten oxidiertes Stavudin, glucuronidierte Stavudin-Konjugate und oxidierte Metaboliten und ein N-Acetylcystein-Konjugat der Ribose nach glycosidischer Spaltung, was darauf hindeutet, dass Thymin auch ein Metabolit von Stavudin ist.
Elimination: Nach oraler Gabe einer 80 mg-Dosis von ^{14}C-Stavudin an gesunde Probanden, wurden etwa 95% und 3% der Gesamtradioaktivität im Urin bzw. in den Fäzes wiedergefunden. Ungefähr 70% der oral angewendeten Stavudindosis wurde unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die mittlere renale Clearance der Ausgangskomponente ist etwa 272 ml/min, was für etwa 67% der apparenten oralen Clearance steht

und auf aktive tubuläre Sekretion zusätzlich zur glomerulären Filtration schließen lässt.
Bei HIV-infizierten Patienten ist die Gesamtclearance von Stavudin 594±164 ml/min und die renale Clearance ist 237 ± 98 ml/min. Die Gesamtclearance von Stavudin scheint bei HIV-infizierten Patienten höher zu sein, während die renale Clearance bei gesunden Probanden und HIV-infizierten Patienten ähnlich ist. Der Mechanismus und die klinische Signifikanz dieses Unterschieds sind nicht bekannt. Nach intravenöser Anwendung werden 42% (Bereich: 13% bis 87%) der Dosis unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die entsprechenden Werte nach oraler Einzel- und Mehrfachgabe sind 35% (Bereich: 8% bis 72%) bzw. 40% (Bereich: 12% bis 82%). Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von Stavudin nach Einzel- oder Mehrfachgabe beträgt 1,3 bis 2,3 Stunden und ist dosisunabhängig. In vitro hat Stavudintriphosphat in CEM T-Zellen (eine humane T-lymphoblastische Zelllinie) und in mononukleären Zellen des peripheren Blutes eine intrazelluläre Halbwertszeit von 3,5 Stunden, was die Dosierung von zweimal täglich unterstützt. Die Pharmakokinetik von Stavudin war zeitunabhängig, da das Verhältnis von $AUC_{(ss)}$ im Steady-State zu $AUC_{(0-t)}$ nach der ersten Verabreichung ungefähr 1 betrug. Intra- und interindividuelle Unterschiede in den pharmakokinetischen Eigenschaften von Stavudin sind gering, sie liegen bei etwa 15% und 25% nach oraler Verabreichung.

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion: Die Stavudin-Clearance sinkt in dem Ausmaß, in dem die Kreatinin-Clearance sinkt. Daher wird empfohlen, die Dosis von Zerit bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion entsprechend anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion: Die Pharmakokinetik von Stavudin war bei Patienten mit normaler oder eingeschränkter Leberfunktion ähnlich.

Kinder und Jugendliche

Jugendliche, Kinder und Säuglinge: Die Gesamtexposition gegenüber Stavudin bei Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ≥14 Tage, die eine Dosis von 2 mg/kg/Tag, und Erwachsenen, die eine Dosis von 1 mg/kg/Tag erhalten, ist vergleichbar. Die apparente orale Clearance betrug bei Kindern im Alter von 5 Wochen bis zu 15 Jahren etwa 14 ml/min/kg, bei Säuglingen im Alter von 14 bis 28 Tagen 12 ml/min/kg und bei Säuglingen am Tag der Geburt 5 ml/min/kg. 2 bis 3 Stunden nach Dosiseinnahme betrug die Verteilung von Stavudin in CSF im Verhältnis zu Plasma zwischen 16% und 125% (im Durchschnitt 59% ± 35%).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Daten aus Tierversuchen zeigten Embryo- bzw. Fetotoxizität bei sehr hohen Expositionsraten. An einem Ex-vivo-Modell mit reifer humaner Plazenta konnte gezeigt werden, dass Stavudin durch einfache Diffusion in den fötalen Kreislauf gelangt. Auch eine Studie an Ratten zeigte, dass Stavudin die Plazentaschranke durchdringt, wobei die Konzentration im Fötalgewebe ca. 50% der maternalen Plasmakonzentration betrug. Stavudin war bei In-vitro-Untersuchungen an humanen Lymphozyten, die über triphosphorylierende Aktivität verfügten (und für die kein "No-effect-level" festgestellt werden konnte), in Mausfibroblasten und in einem In-vivo-Chromosomenaberrationstest genotoxisch. Ähnliche Effekte sind bei anderen Nukleosidanaloga beobachtet worden. Stavudin war bei sehr hohen Expositionsraten karzinogen an Mäusen (Lebertumoren) und Ratten (Lebertumoren: cholangiozellulär, hepatozellulär, gemischt hepatocholangiozellulär, und/oder vaskulär; und Harnblasenkarzinome). Keine Kanzerogenität wurde bei Dosen von 400 mg/kg/Tag an Mäusen und 600 mg/kg/Tag an Ratten festgestellt, was in etwa dem 39- bzw. 168-fachen der erwarteten Exposition am Menschen entspricht. Dies spricht für ein eher unbedeutendes karzinogenes Risiko von Stavudin in der klinischen Anwendung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:
Lactose
Magnesiumstearat
Mikrokristalline Cellulose
Poly(O-carboxymethyl)stärke
Natriumsalz

Kapselhülle:
Gelatine
Eisenoxid (E172)
Siliciumdioxid
Natriumdodecylsulfat
Titandioxid (E171)

Schwarze Tinte mit Inhaltsstoffen
Schellack
Propylenglycol
Gereinigtes Wasser
Kaliumhydroxid
Eisenoxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit
2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Nicht über 25°C lagern. (Aclar/Alu-Blisterpackungen).
Nicht über 30°C lagern. (HDPE-Flaschen).
In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
HDPE-Flaschen mit kindergesichertem Schraubverschluss (60 Hartkapseln/ Flasche)
Aclar/Aluminiumblister mit 14 Hartkapseln pro Blisterstreifen und 4 Blisterstreifen (56 Hartkapseln) pro Packung.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road Uxbridge UB8 1DH
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer
EU/1/96/009/005-006

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
8. Mai 1996 / 20. April 2011

10. Stand der Information
Mai 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.