

**Medicamento con autorización anulada**

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zerit 15 mg cápsulas duras  
Zerit 20 mg cápsulas duras  
Zerit 30 mg cápsulas duras  
Zerit 40 mg cápsulas duras

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### Zerit 15 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 15 mg de estavudina.

### Excipientes con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 80,84 mg de lactosa anhidra.

Cada cápsula dura contiene 40,42 mg de lactosa monohidrato.

### Zerit 20 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 20 mg de estavudina.

### Excipientes con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 121,30 mg de lactosa anhidra.

Cada cápsula dura contiene 60,66 mg de lactosa monohidrato.

### Zerit 30 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 30 mg de estavudina.

### Excipientes con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 121,09 mg de lactosa anhidra.

Cada cápsula dura contiene 60,54 mg de lactosa monohidrato.

### Zerit 40 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 40 mg de estavudina.

### Excipientes con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 159,06 mg de lactosa anhidra.

Cada cápsula dura contiene 79,53 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

### Zerit 15 mg cápsulas duras

La cápsula dura es roja y amarilla, opaca y lleva impresas las siglas “BMS” sobre un código de BMS “1964” en un lado y “15” en el otro.

### Zerit 20 mg cápsulas duras

La cápsula dura es marrón, opaca y lleva impresas las siglas “BMS” sobre un código de BMS “1965” en un lado y “20” en el otro.

### Zerit 30 mg cápsulas duras

La cápsula dura es naranja claro y naranja oscuro, opaca y lleva impresas las siglas “BMS” sobre un código de BMS “1966” en un lado y “30” en el otro.

### Zerit 40 mg cápsulas duras

La cápsula dura es naranja oscuro, opaca y lleva impresas las siglas “BMS” sobre un código de BMS “1967” en un lado y “40” en el otro.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Zerit está indicado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de pacientes adultos y pacientes pediátricos (mayores de 3 meses) infectados por el VIH, sólo cuando no pueden utilizarse otros antirretrovirales. La duración del tratamiento con Zerit debe limitarse al menor tiempo posible (ver sección 4.2).

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de la infección por VIH (ver también sección 4.4).

Para los pacientes que inicien el tratamiento con Zerit, la duración debe limitarse al menor tiempo posible para cambiar a un tratamiento alternativo adecuado cuando sea posible. Los pacientes que continúen el tratamiento con Zerit deben ser evaluados frecuentemente y cambiados a un tratamiento alternativo adecuado cuando sea posible (ver sección 4.4).

#### Posología

*Adultos:* la dosis oral recomendada es

Peso del paciente	Dosis de Zerit
< 60 kg	30 mg dos veces al día (cada 12 horas)
≥ 60 kg	40 mg dos veces al día (cada 12 horas)

#### *Población pediátrica*

*Adolescentes, niños y lactantes mayores de 3 meses:* la dosis oral recomendada es

Peso del paciente	Dosis de Zerit
< 30 kg	1 mg/kg dos veces al día (cada 12 horas)
≥ 30 kg	dosis recomendada para adultos

La formulación en polvo de Zerit debe ser utilizada para lactantes menores de 3 meses. Los pacientes adultos que tengan problemas para tragar las cápsulas, deben preguntar a su médico sobre la posibilidad de cambiar a la formulación en polvo de este medicamento.

Por favor, consultar la Ficha Técnica de la formulación en polvo.

#### *Ajustes de dosis*

*Neuropatía periférica:* si se desarrollan síntomas de neuropatía periférica (caracterizada generalmente por entumecimiento persistente, hormigueo o dolor en los pies y/o las manos) (ver sección 4.4) debe considerarse la posibilidad de cambiar a los pacientes a un tratamiento alternativo, si procede. En los casos poco habituales en los que esto no fuese conveniente, debe considerarse la reducción de la dosis de estavudina, siempre que los síntomas de neuropatía periférica estén bajo monitorización estrecha y se mantenga una supresión virológica satisfactoria. Los posibles beneficios de una reducción de dosis deberán sopesarse en cada caso, en función de los riesgos que podría provocar esta medida (concentraciones intracelulares más bajas).

### Poblaciones especiales

*Personas de edad avanzada:* Zerit no se ha estudiado específicamente en pacientes mayores de 65 años.

*Insuficiencia hepática:* no es necesario un ajuste de la dosis inicial.

*Insuficiencia renal:* se recomiendan las dosis siguientes

Peso del paciente	Dosis de Zerit (según el aclaramiento de creatinina)	
	26-50 ml/min	≤ 25 ml/min (incluidos pacientes en diálisis*)
< 60 kg	15 mg dos veces al día	15 mg cada 24 horas
≥ 60 kg	20 mg dos veces al día	20 mg cada 24 horas

\* Los pacientes en hemodiálisis deberán tomar Zerit al finalizar la sesión de hemodiálisis, y a la misma hora en los días sin sesión de diálisis.

Teniendo en cuenta que en los pacientes pediátricos, la excreción urinaria es también la principal vía de eliminación de estavudina, el aclaramiento de estavudina puede estar alterado en los pacientes pediátricos con insuficiencia renal. Aunque no se dispone de datos suficientes para recomendar un ajuste específico de la dosis de Zerit en esta población de pacientes, debe considerarse una reducción de la dosis y/o un incremento del intervalo de tiempo entre dosis proporcional a la reducción para los adultos. No hay recomendaciones de dosis para pacientes pediátricos menores de 3 meses con insuficiencia renal.

### Forma de administración

Para conseguir una absorción óptima, Zerit debe administrarse con el estómago vacío (es decir, al menos una hora antes de las comidas), pero si esto no fuera posible, puede tomarse con una comida ligera. Zerit también puede administrarse abriendo cuidadosamente la cápsula dura y mezclando el contenido con alimentos.

### 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Administración de forma conjunta con didanosina debido a la posibilidad de acontecimientos graves y/o potencialmente mortales, especialmente acidosis láctica, anomalías de la función hepática, pancreatitis y neuropatía periférica (ver las secciones 4.4 y 4.5).

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

El tratamiento con estavudina se ha asociado con varios efectos adversos graves, como acidosis láctica, lipoatrofia y polineuropatía, para los que un potencial mecanismo subyacente es la toxicidad mitocondrial. Teniendo en cuenta estos posibles riesgos, para cada paciente debe realizarse una evaluación riesgo-beneficio y debe considerarse cuidadosamente un tratamiento antirretroviral alternativo (ver *Acidosis láctica*, *Lipoatrofia* y *Neuropatía periférica* a continuación y la sección 4.8).

*Acidosis láctica:* con el uso de estavudina se ha comunicado acidosis láctica, generalmente asociada a hepatomegalia y esteatosis hepática. Los primeros síntomas (hiperlactatemia sintomática) incluyen síntomas digestivos benignos (náuseas, vómitos y dolor abdominal), malestar general, pérdida de apetito, pérdida de peso, síntomas respiratorios (respiración rápida y/o profunda) o síntomas neurológicos (incluyendo debilidad motora). La acidosis láctica tiene una alta mortalidad y puede estar asociada a pancreatitis, fallo hepático, fallo renal o parálisis motora.

La acidosis láctica generalmente aparece después de algunos o varios meses de tratamiento.

El tratamiento con estavudina debe interrumpirse si se producen síntomas de hiperlactatemia sintomática y acidosis láctica/metabólica, hepatomegalia progresiva o una elevación rápida de los niveles de aminotransferasas. Deberá tenerse precaución cuando se administre estavudina a pacientes (en especial mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática y esteatosis hepática (incluyendo ciertos medicamentos y el alcohol). Los pacientes coinfectados con hepatitis C y tratados con interferón alfa y ribavirina pueden tener un riesgo especial.

Se debe realizar un seguimiento estrecho de estos pacientes de mayor riesgo (ver también sección 4.6).

*Enfermedad hepática:* se han notificado casos de hepatitis o fallo hepático, que en ocasiones han sido fatales. No se ha establecido la seguridad y eficacia de estavudina en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes importantes. Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con un tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, se debe consultar también la información relacionada con estos medicamentos.

Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, presentan una mayor frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deben ser vigilados según la práctica estándar. Si hay pruebas de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento.

En el caso de elevaciones rápidas de los niveles de transaminasas (ALT/AST > 5 veces el límite superior normal, LSN), debe considerarse la interrupción del tratamiento con Zerit y cualquier otro medicamento potencialmente hepatotóxico.

*Lipoatrofia:* sobre la base de la toxicidad mitocondrial, se ha demostrado que estavudina produce pérdida de grasa subcutánea, que es más evidente en la cara, extremidades y nalgas.

En ensayos aleatorizados controlados en pacientes naïve (sin tratamiento previo con antirretrovirales), se desarrolló lipoatrofia clínica en una mayor proporción de pacientes tratados con estavudina comparado con otros nucleósidos (tenofovir o abacavir). La absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) o densitometría ósea, demostró pérdida de grasa general en alguna extremidad en pacientes tratados con estavudina comparado con la no modificación o ganancia de grasa en alguna extremidad en pacientes tratados con otros INTIs (abacavir, tenofovir o zidovudina). La incidencia y la gravedad de la lipoatrofia son acumulativas a lo largo del tiempo con regímenes que contienen estavudina. En ensayos clínicos, en los que se cambió de estavudina a otros nucleósidos (tenofovir o abacavir) se produjo un aumento de la grasa en alguna extremidad con mejoras moderadas o sin mejoras en la lipoatrofia clínica. Teniendo en cuenta los riesgos potenciales de la utilización de Zerit incluyendo lipoatrofia, para cada paciente debe realizarse una evaluación riesgo-beneficio y debe considerarse cuidadosamente un tratamiento antirretroviral alternativo. Los pacientes que reciben Zerit deben examinarse y ser preguntados frecuentemente para evaluar los signos físicos de lipoatrofia. Cuando se encuentre dicho desarrollo, debe considerarse la interrupción del tratamiento con Zerit.

*Peso y parámetros metabólicos:* durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

*Neuropatía periférica:* hasta un 20% de los pacientes tratados con Zerit desarrollarán neuropatía periférica, que con frecuencia empieza después de varios meses de tratamiento. Los pacientes con historial de neuropatía u otros factores de riesgo (por ejemplo alcohol, medicamentos como isoniazida) presentan un riesgo más elevado. Se debe controlar a los pacientes buscando síntomas (entumecimiento persistente, hormigueo o dolor en los pies y/o las manos) y si se presentan deben cambiarse a otro tratamiento alternativo (ver sección 4.2 y Combinaciones no recomendadas a continuación).

*Pancreatitis:* los pacientes con antecedentes de pancreatitis tuvieron una incidencia de pancreatitis aproximadamente del 5% con Zerit en comparación con un 2% aproximadamente para aquellos pacientes sin dicho antecedente. Los pacientes con un alto riesgo de pancreatitis o aquellos que estén recibiendo medicamentos que se sabe están asociados con el riesgo de padecer pancreatitis deben ser seguidos estrechamente para vigilar los síntomas de pancreatitis.

*Síndrome de Reconstitución Inmune:* cuando se instaura un tratamiento antirretroviral combinado (TARC) en pacientes infectados por VIH con inmunodeficiencia grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas residuales o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del tratamiento antirretroviral combinado. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se deben evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

*Osteonecrosis:* se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

*Intolerancia a la lactosa:* la cápsula dura contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

*Combinaciones no recomendadas:* en pacientes infectados por VIH que fueron tratados con estavudina asociada con hidroxiurea y didanosina, se notificaron casos de pancreatitis (mortal y no mortal) y neuropatía periférica (grave en algunos casos) (ver sección 4.3). En pacientes infectados con VIH, tratados con medicamentos antirretrovirales e hidroxiurea, durante la vigilancia post-comercialización de seguridad del medicamento, se han notificado casos de hepatotoxicidad y fallo hepático que terminaron en muerte; las alteraciones hepáticas mortales se notificaron con más frecuencia en los pacientes tratados con estavudina, hidroxiurea y didanosina. Por lo tanto, no se recomienda la administración de hidroxiurea en el tratamiento de la infección por VIH.

*Personas de edad avanzada:* Zerit no se ha estudiado específicamente en pacientes mayores de 65 años.

#### Población pediátrica

*Lactantes menores de 3 meses:* se dispone de datos de seguridad, provenientes de ensayos clínicos de hasta 6 semanas de tratamiento realizados en 179 recién nacidos y lactantes menores de 3 meses (ver sección 4.8).

Se deberá tener en especial consideración la historia del tratamiento antirretroviral administrado a la madre y el perfil de resistencia de la cepa VIH de la misma.

*Alteración mitocondrial tras la exposición in utero:* los análogos de nucleós(t)idos pueden alterar la función mitocondrial en un grado variable, que es más pronunciado con estavudina, didanosina y zidovudina. Se han notificado alteraciones mitocondriales en lactantes VIH negativos expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósido (ver también sección 4.8); esto ha afectado de forma predominante a pautas de tratamiento que contienen zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estos acontecimientos han sido a menudo transitorios. Se han notificado de forma rara trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente se desconoce si dichos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Se deben considerar estos trastornos en cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleós(t)idos, que se presente con alteraciones clínicas graves de etiología desconocida, particularmente alteraciones neurológicas. Estos hallazgos no afectan a las actuales recomendaciones nacionales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

#### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La combinación de estavudina con didanosina está contraindicada ya que ambos fármacos presentan alto riesgo de toxicidad mitocondrial (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Ya que estavudina se secreta activamente por los túbulos renales, son posibles las interacciones con otros medicamentos secretados activamente, por ejemplo, con trimetoprim. Sin embargo no se ha observado ninguna interacción farmacocinética clínicamente relevante con lamivudina.

La zidovudina y la estavudina se fosforilan por el enzima celular (timidina quinasa), que fosforila preferentemente zidovudina, disminuyendo de este modo la fosforilación de estavudina a su forma activa trifosfato. Por ello, no se recomienda la utilización de zidovudina en combinación con estavudina.

Los estudios *in vitro* indicaron que la activación de estavudina es inhibida por doxorubicina y ribavirina, pero no por otros medicamentos utilizados en el tratamiento de la infección por el VIH que igualmente se fosforilan (por ej. didanosina, zalcitabina, ganciclovir y foscarnet), por lo tanto, la coadministración de estavudina con doxorubicina o ribavirina deberá asumirse con precaución. No se ha investigado la influencia de estavudina sobre las cinéticas de fosforilación de otros análogos de nucleósidos distintos de zidovudina.

No se han observado interacciones clínicamente significativas de estavudina o de estavudina más didanosina con nevirapir.

La estavudina no inhibe a las principales isoformas del citocromo P450, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4; por lo tanto, es poco probable que haya interacciones farmacológicas clínicamente significativas con medicamentos que sean metabolizados por estas vías.

Como la estavudina no se une a las proteínas plasmáticas, no se espera que afecte a la farmacocinética de los medicamentos unidos a estas proteínas.

No se han realizado estudios específicos de interacción con otros medicamentos.

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

Zerit no debe administrarse durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario.

La experiencia clínica en mujeres embarazadas es limitada, pero se han observado casos de anomalías congénitas y abortos.

El estudio AI455-094, realizado en Sudáfrica, fue un estudio de prevención de la transmisión madre-hijo en el que se incluyeron 362 parejas madre-hijo. Las mujeres embarazadas sin tratamiento previo fueron incluidas en el estudio en la semana 34-36 de la gestación y tratadas con tratamiento antirretroviral hasta el momento del parto. Como profilaxis antirretroviral se administró a los recién nacidos la misma medicación que se había administrado a la madre durante las 36 horas posteriores al parto y hasta las 6 semanas de vida. En los brazos de tratamiento del estudio en que se incluía estavudina, los recién nacidos eran tratados con 1 mg/kg de estavudina, dos veces al día durante 6 semanas. El tiempo de seguimiento fue de hasta 24 semanas de edad.

Las parejas madre-hijo fueron randomizadas para recibir estavudina (N= 91), didanosina (N= 94), estavudina + didanosina (N= 88) o zidovudina (N= 89).

Los intervalos de confianza del 95% para la transmisión madre a hijo fueron 5,4-19,3% (estavudina); 5,2-18,7% (didanosina); 1,3-11,2% (estavudina + didanosina); y 1,9-12,6% para zidovudina.

Los datos de seguridad preliminares de este estudio (ver también sección 4.8) mostraron un incremento de la mortalidad infantil en el grupo tratado con estavudina + didanosina (10%) en comparación con los grupos tratados con estavudina (2%), didanosina (3%) o zidovudina (6%), con una incidencia más elevada de partos con fetos muertos en el grupo estavudina + didanosina. En este estudio no se recogieron datos sobre el contenido de ácido láctico en suero.

Sin embargo, se ha notificado acidosis láctica, en ocasiones mortal, en mujeres embarazadas que recibieron la combinación de didanosina y estavudina, con o sin otro tratamiento antirretroviral (ver las secciones 4.3 y 4.4). En estudios realizados en animales, solamente se ha observado toxicidad embriofetal a niveles elevados de exposición. Los estudios preclínicos han demostrado transferencia de estavudina a través de la placenta (ver sección 5.3). Hasta que se disponga de datos adicionales, Zerit debe administrarse durante el embarazo solo después de haberlo considerado cuidadosamente; la información disponible es insuficiente para recomendar Zerit en la prevención de la transmisión madre a hijo del VIH.

#### Lactancia

Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no amamenten bajo ninguna circunstancia, para evitar la transmisión del VIH.

Los datos disponibles sobre la excreción de estavudina en la leche materna, son insuficientes para establecer el riesgo en el lactante. Los estudios en ratas lactantes demostraron que estavudina se excreta en la leche materna. Por ello, debe recomendarse a las madres interrumpir la lactancia antes de tomar Zerit.

#### Fertilidad

No se observó evidencia de alteración de la fertilidad en ratas a niveles de exposición elevados (hasta 216 veces la dosis clínica recomendada).

#### **4.5 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La estavudina puede producir mareos y/o somnolencia. Los pacientes deben ser advertidos de que si experimentan estos síntomas, deben evitar tareas potencialmente peligrosas como conducir o utilizar maquinaria.

#### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad



El tratamiento con estavudina se ha asociado con varias reacciones adversas graves, como acidosis láctica, lipoatrofia y polineuropatía, para las que un potencial mecanismo subyacente es la toxicidad mitocondrial. Teniendo en cuenta estos posibles riesgos, para cada paciente debe realizarse una evaluación riesgo-beneficio y debe considerarse cuidadosamente un tratamiento antirretroviral alternativo (ver sección 4.4 y a continuación).

Se han notificado casos de acidosis láctica, en ocasiones mortal, generalmente asociada con hepatomegalia y esteatosis hepática graves, en < 1% de los pacientes que toman estavudina en combinación con otros antirretrovirales (ver sección 4.4).

Raramente, se ha notificado debilidad motora en pacientes que están recibiendo tratamiento antirretroviral combinado que incluye Zerit. La mayoría de los casos han ocurrido con hiperlactemia sintomática o síndrome de acidosis láctica (ver sección 4.4). La evolución de la debilidad motora puede imitar la presentación clínica del síndrome de Guillain-Barré (incluyendo insuficiencia respiratoria). Los síntomas pueden continuar o empeorar después de la interrupción del tratamiento.

Se han notificado casos de hepatitis o fallo hepático, fatales en algunos casos, con el uso de estavudina (ver sección 4.4).

Se ha notificado de forma frecuente lipoatrofia en pacientes tratados con estavudina en combinación con otros antirretrovirales (ver sección 4.4).

Se ha observado neuropatía periférica en los estudios de combinación de Zerit con lamivudina más efavirenz; la frecuencia de los síntomas neurológicos periféricos fue del 19% (6% de moderados a graves) con una tasa de interrupción debido a la neuropatía del 3%. Los pacientes generalmente experimentaron resolución de los síntomas después de la interrupción o reducción de la dosis de estavudina.

Se notificó pancreatitis, en ocasiones mortal, en hasta un 2-3% de los pacientes reclutados en ensayos clínicos de monoterapia (ver sección 4.4). Se notificó pancreatitis en < 1% de los pacientes en los ensayos clínicos de terapia de combinación con Zerit.

#### Tabla de reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas de moderadas a graves con al menos una posible relación con el tratamiento (en base a la atribución de los investigadores) notificadas en 467 pacientes tratados con Zerit en combinación con lamivudina y efavirenz en dos ensayos clínicos randomizados y un estudio de continuación a largo plazo (seguimiento total: mediana de 56 semanas hasta 119 semanas). También se enumeran las reacciones adversas observadas durante la post-comercialización asociadas a un tratamiento antirretroviral que contenga estavudina. La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas a continuación se define utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	raras: anemia* muy raras: neutropenia*, trombocitopenia*
Trastornos endocrinos:	poco frecuentes: ginecomastia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	frecuentes: lipoatrofia**, hiperlactatemia asintomática poco frecuentes: acidosis láctica (incluyendo debilidad motora en algunos casos), anorexia raras: hiperglucemia* muy raras: diabetes mellitus*
Trastornos psiquiátricos:	frecuentes: depresión poco frecuentes: ansiedad, inestabilidad emocional
Trastornos del sistema nervioso:	frecuentes: síntomas neurológicos periféricos incluyendo neuropatía periférica, parestesia y neuritis periférica; mareos; sueños anormales; dolor de cabeza; insomnio; pensamiento anormal; somnolencia muy raras: debilidad motora* (más frecuentemente notificada como hiperlactatemia sintomática o síndrome de acidosis láctica)
Trastornos gastrointestinales:	frecuentes: diarrea, dolor abdominal, náuseas, dispepsia poco frecuentes: pancreatitis, vómitos
Trastornos hepatobiliares:	poco frecuentes: hepatitis o ictericia raras: esteatosis hepática* muy raras: fallo hepático*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	frecuentes: erupción cutánea, prurito poco frecuentes: urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	poco frecuentes: artralgia, mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	frecuentes: fatiga poco frecuentes: astenia

\* Reacciones adversas observadas durante la post-comercialización asociadas con el tratamiento antirretroviral con emendado estavudina

\*\* Ver Sección Descripción de reacciones adversas seleccionadas, para más detalles.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

*Síndrome de Reconstitución Inmune:* al inicio del tratamiento antirretroviral combinado (TARC), en los pacientes infectados por VIH con inmunodeficiencia grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

*Lipoatrofia:* se ha demostrado que estavudina produce pérdida de grasa subcutánea, que es más evidente en la cara, extremidades y nalgas. La incidencia y gravedad de la lipoatrofia está relacionada con la exposición acumulativa, y a menudo no es reversible cuando se interrumpe el tratamiento con estavudina. Los pacientes que reciben Zerit deben ser examinados con frecuencia por si presentaran signos de lipoatrofia. Cuando se encuentre dicho desarrollo, se debe interrumpir el tratamiento con Zerit (ver sección 4.4).

*Parámetros metabólicos:* el peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

*Osteonecrosis:* se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

*Alteraciones en pruebas de laboratorio:* se notificaron alteraciones en los parámetros de laboratorio en estos dos ensayos clínicos y en otro estudio de seguimiento en marcha, incluyendo elevaciones de ALT ( $> 5 \times \text{LSN}$ ) en un 3%, de AST ( $> 5 \times \text{LSN}$ ) en un 3%, y de lipasa ( $\geq 2,1 \text{ LSN}$ ) en un 3% de los pacientes en el grupo de Zerit. Se notificó neutropenia ( $< 750 \text{ células/mm}^3$ ) en un 5%, trombocitopenia (plaquetas  $< 50.000/\text{mm}^3$ ) en un 2%, y baja hemoglobina ( $< 8 \text{ g/dl}$ ) en  $< 1\%$  de los pacientes que recibieron Zerit.

En estos estudios no fue evaluada la macrocitosis, pero en un estudio realizado anteriormente se detectó que Zerit estaba asociado con ella (MCV  $> 112 \text{ fl}$  en 30% de los pacientes tratados con Zerit).

#### Población pediátrica

*Adolescentes, niños y lactantes:* las reacciones adversas y las alteraciones graves en los parámetros de laboratorio notificadas en pacientes pediátricos en el rango de edad comprendido entre el nacimiento y la adolescencia que recibieron estavudina en estudios clínicos, fueron en general, similares en tipo y frecuencia a las observadas en adultos. No obstante, es menos frecuente la neuropatía periférica clínicamente significativa. Estos estudios incluyen el ACTG 246 en el que 105 pacientes pediátricos de edades entre 3 meses y 6 años recibieron 2 mg/kg/día de Zerit durante una mediana de 6,4 meses; un estudio clínico controlado donde 185 pacientes recién nacidos recibieron 2 mg/kg/día de Zerit solo o en combinación con didanosina, desde el nacimiento hasta las 6 semanas de edad; y un estudio clínico donde 8 pacientes recién nacidos recibieron 2 mg/kg/día de Zerit en combinación con didanosina y nelfinavir, desde el nacimiento hasta las 4 semanas de edad.

En el estudio AI455-094 (ver también sección 4.6), el periodo de seguimiento de la seguridad fue limitado a sólo 6 meses, lo que puede ser insuficiente para detectar a largo plazo reacciones adversas neurológicas y toxicidad mitocondrial. Las alteraciones importantes en los parámetros de laboratorio de grado 3-4 en el grupo de 91 lactantes tratados con estavudina fueron neutrófilos bajos en un 7%, hemoglobina baja en un 1%, incremento de ALT en un 1%, y sin anomalías en cuanto a la lipasa. No se recogieron datos de ácido láctico en suero. No se detectaron diferencias notables en la frecuencia de las reacciones adversas entre los grupos de tratamiento. Hubo, sin embargo, un incremento de la mortalidad infantil en el grupo de estavudina + didanosina (10%) en comparación con los grupos tratados con estavudina (2%), didanosina (3%) o zidovudina (6%), con una incidencia más elevada de partos con fetos muertos en el grupo estavudina + didanosina.

*Alteración mitocondrial:* una revisión de los datos de seguridad post-comercialización muestran que las reacciones adversas indicativas de alteración mitocondrial han sido notificadas en recién nacidos y en lactantes expuestos a tratamiento con uno o más análogos nucleósidos (ver también sección 4.4). El estado del VIH para los recién nacidos y los lactantes  $\leq 3$  meses fue negativo, para los lactantes mayores en cambio el estado tendía a ser positivo. El perfil de las reacciones adversas en los recién nacidos y en los lactantes  $\leq 3$  meses de edad mostró incrementos en los niveles de ácido láctico, neutropenia, anemia, trombocitopenia, aumento de la transaminasa hepática e incremento de lípidos, incluyendo hipertrigliceridemia. El número de casos en los lactantes mayores fue demasiado pequeño como para identificar una relación.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

## 4.9 Sobredosis

La experiencia en adultos tratados con hasta 12 veces la dosis diaria recomendada no reveló toxicidad aguda. Las complicaciones de una sobredosificación crónica podrían incluir neuropatía periférica y alteración de la función hepática. El aclaramiento medio de estavudina en hemodiálisis es de 120 ml/min. Se desconoce su contribución a la eliminación total en caso de sobredosis. Asimismo, no se conoce si estavudina se elimina por diálisis peritoneal.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antivirales de uso sistémico, inhibidores nucleósidos y nucleótidos de la transcriptasa inversa, código ATC: J05AF04

#### Mecanismo de acción

Estavudina, un análogo de la timidina, se fosforila por medio de las quinasas celulares a estavudina trifosfato que inhibe la transcriptasa inversa del VIH por competición con el sustrato natural, timidina trifosfato. También inhibe la síntesis del ADN viral, provocando la terminación de la cadena de ADN debido a la ausencia del grupo 3'-hidroxilo necesario para la elongación del ADN. La polimerasa celular y del ADN es también sensible a la inhibición por la estavudina trifosfato, mientras que las polimerasas celulares  $\alpha$  y  $\beta$  se inhiben a concentraciones 4.000 y 40 veces superiores, respectivamente, a las necesarias para inhibir la transcriptasa inversa del VIH.

#### Resistencia

El tratamiento con estavudina puede seleccionar y/o mantener mutaciones de análogos de timidina (TAMs) asociadas a la resistencia a zidovudina. La disminución de la susceptibilidad *in vitro* es imperceptible requiriendo dos o más mutaciones de análogos de timidina (TAMs) (generalmente M41L y T215Y) antes de que disminuya la susceptibilidad a la estavudina (> 1,5 veces). Estas mutaciones de análogos de timidina (TAMs), asociadas a resistencia, se han visto con frecuencia similar con estavudina y zidovudina en el tratamiento virológico. La relevancia clínica de estos descubrimientos sugiere que la estavudina debe generalmente evitarse en presencia de mutaciones de análogos de timidina (TAMs), especialmente M41L y T215Y. La actividad de la estavudina también se ve afectada por la resistencia multi-fármaco asociada a mutaciones tales como Q151M. Además, se ha notificado la mutación K65R en pacientes que recibieron estavudina/didanosina o estavudina/lamivudina, pero no en los pacientes que recibieron monoterapia con estavudina. La mutación V75T se selecciona *in vitro* por estavudina y reduce la susceptibilidad a la estavudina en 2 veces. Esto ocurre en ~ 1% de los pacientes que reciben estavudina.

#### Eficacia clínica y seguridad

Zerit ha sido estudiado en combinación con otros agentes antirretrovirales, p.ej. didanosina, lamivudina, ritonavir, indinavir, saquinavir, efavirenz y nelfinavir.

#### *En pacientes naive*

El estudio AI455-099 fue un estudio de 48 semanas, randomizado, doble-ciego, con Zerit (40 mg dos veces al día), en combinación con lamivudina (150 mg dos veces al día) más efavirenz (600 mg una vez al día), en 391 pacientes naive, con una mediana de recuento de células CD4 de 272 células/mm<sup>3</sup> (rango 61 a 1.215 células/mm<sup>3</sup>) y una mediana de ARN de VIH-1 plasmático de 4,80 log<sub>10</sub> copias/ml (rango 2,6 a 5,9 log<sub>10</sub> copias/ml) en estado basal. Los pacientes eran principalmente varones (70%) y no blancos (58%) con una mediana de edad de 33 años (rango de 18 a 68 años).

El estudio AI455-096 fue un estudio de 48 semanas, randomizado, doble ciego, con Zerit (40 mg dos veces al día), en combinación con lamivudina (150 mg dos veces al día) más efavirenz (600 mg una vez al día), en 76 pacientes naive, con una mediana de recuento de células CD4 de 261 células/mm<sup>3</sup> (rango 63 a 962 células/mm<sup>3</sup>) y una mediana de ARN de VIH-1 plasmático de 4,63 log<sub>10</sub> copias/ml (rango 3,0 a 5,9 log<sub>10</sub> copias/ml) en estado basal. Los pacientes eran principalmente varones (76%) y blancos (66%) con una mediana de edad de 34 años (rango de 22 a 67 años).

Los resultados de los estudios AI455-099 y AI455-096 se presentan en la Tabla 1. Ambos estudios se diseñaron para comparar dos formulaciones de Zerit, una de las cuales era la formulación comercializada a las dosis actualmente autorizadas en la información del producto. Sólo se presentan los datos de la formulación comercializada.

**Tabla 1: Resultados de eficacia a la Semana 48 (Estudios AI455-099 y AI455-096)**

Parámetro	AI455-099	AI455-096
	Zerit + lamivudina + efavirenz n= 391	Zerit + lamivudina + efavirenz n= 76
<b>ARN VIH &lt; 400 copias/ml, respuesta al tratamiento, %</b>		
Todos los pacientes	73	66
<b>ARN VIH &lt; 50 copias/ml, respuesta al tratamiento, %</b>		
Todos los pacientes	55	38
<b>Cambio medio del ARN VIH desde el Basal, log<sub>10</sub> copias/ml</b>		
Todos los pacientes	-2,83 (n= 321 <sup>a</sup> )	-2,64 (n= 58)
<b>Cambio medio del recuento CD4 desde el Basal, células/mm<sup>3</sup></b>		
Todos los pacientes	182 (n= 314)	195 (n= 55)

<sup>a</sup> Número de pacientes evaluables.

### Población pediátrica

El uso de estavudina en pacientes adolescentes, niños y lactantes está avalado por los resultados de farmacocinética y seguridad en pacientes pediátricos (ver también las secciones 4.8 y 5.2).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

La biodisponibilidad absoluta es del 86±18%. Tras la administración de dosis orales múltiples de 0,5-0,67 mg/kg, se obtuvo un valor de C<sub>max</sub> de 810±175 ng/ml. La C<sub>max</sub> y el AUC aumentaron proporcionalmente con la dosis, en los rangos de dosis intravenosa de 0,0625-0,75 mg/kg, y dosis oral de 0,033-4,0 mg/kg.

En ocho pacientes que recibieron 40 mg de estavudina dos veces al día en ayunas, la AUC<sub>0-12h</sub> en estado de equilibrio fue 1284± 227 ng·h/ml (18%) (media ± DS [% CV]), la C<sub>max</sub> fue 536±146 ng/ml (27%), y la C<sub>min</sub> fue 9±8 ng/ml (89%). Un estudio realizado en pacientes asintomáticos demostró que la exposición sistémica es similar mientras que la C<sub>max</sub> es más baja y la T<sub>max</sub> más prolongada, cuando estavudina se administra con una ingesta estándar rica en grasas en comparación con la administración en ayunas. Se desconoce la significación clínica de este aspecto.

### Distribución

El volumen aparente de distribución en estado estacionario es de 46±21 l. No fue posible detectar niveles de estavudina en líquido cefalorraquídeo (LCR) hasta transcurridas al menos 2 horas después de la administración oral. Cuatro horas después de la administración, la relación LCR/plasma fue de 0,39±0,06. No se observó acumulación significativa de estavudina con administraciones repetidas cada 6, 8, ó 12 horas.

La unión de estavudina a las proteínas plasmáticas fue despreciable para un rango de concentración de 0,01 a 11,4 µg/ml. La estavudina se distribuye igualmente entre los glóbulos rojos y el plasma.

## Metabolismo

La estavudina inalterada fue el principal componente relacionado con el fármaco en la radioactividad plasmática circulante total tras una dosis oral de 80 mg de  $^{14}\text{C}$ -estavudina en sujetos sanos. El  $\text{AUC}(\text{inf})$  para estavudina fue del 61% del  $\text{AUC}(\text{inf})$  de la radioactividad circulante total. Los metabolitos incluyen estavudina oxidada, conjugados glucurónidos de estavudina y sus metabolitos oxidados, y un N-acetilcisteína conjugado de ribosa después de segmentación glicosídica, lo que sugiere que la timina también es un metabolito de la estavudina.

## Eliminación

Tras una dosis oral de 80 mg de  $^{14}\text{C}$ -estavudina en sujetos sanos, se recuperó aproximadamente el 95% y el 3% de la radioactividad total en orina y heces, respectivamente. Aproximadamente el 70% de la dosis de estavudina administrada por vía oral se excretó como fármaco inalterado en orina. La media del aclaramiento renal del componente padre es aproximadamente 272 ml/min, considerando aproximadamente el 67% del aclaramiento oral aparente, indicando la presencia de secreción tubular activa además de filtración glomerular.

En pacientes infectados por VIH, el aclaramiento total de estavudina es  $594 \pm 164$  ml/min, y el aclaramiento renal es  $237 \pm 98$  ml/min. El aclaramiento total de estavudina parece ser mayor en los pacientes infectados por VIH, mientras que el aclaramiento renal es similar entre los sujetos sanos y los pacientes infectados por VIH. Se desconoce el mecanismo y la significación clínica de esta diferencia. Tras la administración intravenosa, el 42% (rango: 12% a 81%) de la dosis se excreta inalterada en la orina. Los valores correspondientes tras la administración oral de una dosis única y dosis múltiples son del 35% (rango: 8% a 72%) y 40% (rango: 12% a 82%), respectivamente. La semivida media de eliminación terminal de estavudina es de 1 a 2,3 horas tras la administración de una dosis única o múltiple, y es independiente de la dosis. *In vitro*, la estavudina trifosfato tiene una vida media intracelular de 3,5 horas en las células T-CEM (una línea celular humana linfoblastoide-T) y en las células sanguíneas periféricas mononucleares, avalando la dosificación de dos veces al día. La farmacocinética de la estavudina fue independiente del tiempo, ya que la relación entre  $\text{AUC}_{(\text{ee})}$  en estado estacionario y  $\text{AUC}_{(0-t)}$  tras la primera dosis fue aproximadamente de 1. Tras la administración oral, la variación intra- e interindividual en las características farmacocinéticas de la estavudina es baja, aproximadamente un 15% y un 25%, respectivamente.

### *Poblaciones especiales*

*Insuficiencia renal:* el aclaramiento de la estavudina disminuye cuando disminuye el aclaramiento de creatinina; por tanto, se recomienda ajustar la dosificación de Zerit en pacientes con función renal disminuida (ver sección 4.2).

*Insuficiencia hepática:* la farmacocinética de la estavudina en pacientes con insuficiencia hepática fue similar a la observada en pacientes con función hepática normal.

### *Población pediátrica*

*Adolescentes, niños y lactantes:* la exposición total a estavudina fue comparable entre adolescentes, niños y lactantes  $\geq 14$  días que recibieron 2 mg/kg/día y adultos que recibieron 1 mg/kg/día. El aclaramiento oral aparente fue aproximadamente de 14 ml/min/kg en pacientes desde 5 semanas a 15 años, 12 ml/min/kg en lactantes de 14 a 28 días y 5 ml/min/kg en el día del nacimiento. De 2 a 3 horas después de la administración, la relación LCR/plasma de estavudina osciló en el rango de 16% hasta el 125% (media de  $59 \pm 35\%$ ).

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos en animales muestran toxicidad embriofetal a niveles muy elevados de exposición. Un estudio *ex vivo* empleando un modelo de placenta humana demostró que la estavudina alcanza la

circulación fetal por simple difusión. Un estudio en rata también mostró la transferencia de la estavudina a la placenta, con una concentración en el tejido fetal de aproximadamente 50% de la concentración plasmática materna.

La estavudina fue genotóxica en los ensayos *in vitro* en linfocitos humanos con actividad trifosforilante (en los cuales no se establecieron los niveles sin efecto), en fibroblastos de ratón, y en el ensayo *in vivo* de aberraciones cromosómicas. Con otros análogos nucleósidos se han observado efectos similares.

La estavudina fue carcinogénica en ratón (tumores hepáticos) y en rata (tumores hepáticos: colangiocelular, hepatocelular, hepatocolangiocelular mixto, y/o vascular; y carcinomas de vejiga urinaria) a niveles de exposición muy elevados. No se observó carcinogenicidad a dosis de 400 mg/kg/día en ratón y 600 mg/kg/día en rata, correspondiendo a exposiciones ~ 39 y 168 veces, respectivamente, la esperada en humanos, lo que sugiere un potencial carcinogénico no significativo de estavudina en la terapia clínica.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Contenido de la cápsula

Lactosa  
Estearato de magnesio  
Celulosa microcristalina  
Almidón glicolato sódico

#### Cubierta de la cápsula

Gelatina  
Óxido de hierro (E172)  
Dióxido de silicón  
Laurilsulfato sódico  
Dióxido de titanio (E171)

#### La tinta negra contiene

Shellac  
Propilenglicol  
Agua purificada  
Hidróxido de potasio  
Óxido de hierro (E172)

### 6.2 Incompatibilidades

No procede.

### 6.3 Período de validez

2 años.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C (blíster de aclar/alu).  
No conservar a temperatura superior a 30°C (frascos de polietileno de alta densidad (HDPE)).  
Conservar en el embalaje original.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de HDPE con cierre de seguridad resistente a niños (60 cápsulas duras por frasco).

Blísteres de aclar/aluminio con 14 cápsulas duras por blíster y 4 blísteres (56 cápsulas duras) por envase.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irlanda

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/96/009/001 - 008

#### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 08/mayo/1996

Fecha de la última renovación: 20/abril/2011

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento con autorización anulada



## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zerit 200 mg polvo para solución oral

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco contiene 200 mg de estavudina.

La solución reconstituida contiene 1 mg de estavudina por ml.

### Excipientes con efecto conocido

Cada frasco contiene 31,5 mg de propilhidroxibenzoato (E216)

Cada frasco contiene 315 mg de metilhidroxibenzoato (E218)

Cada frasco contiene 10,15 g de sacarosa

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución oral.

Polvo arenoso de color blanquecino a rosa pálido.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Zerit está indicado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de pacientes adultos y pacientes pediátricos (desde el nacimiento) infectados por el VIH, sólo cuando no pueden utilizarse otros antirretrovirales. La duración del tratamiento con Zerit debe limitarse al menor tiempo posible (ver sección 4.2).

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de la infección por VIH (ver también sección 4.4).

Para los pacientes que inician el tratamiento con Zerit, la duración debe limitarse al menor tiempo posible para cambiar a un tratamiento alternativo adecuado cuando sea posible. Los pacientes que continúen el tratamiento con Zerit deben ser evaluados frecuentemente y cambiados a un tratamiento alternativo adecuado cuando sea posible (ver sección 4.4).

### Posología

*Adultos:* la dosis oral recomendada es

Peso del paciente	Dosis de Zerit
< 60 kg	30 mg dos veces al día (cada 12 horas)
≥ 60 kg	40 mg dos veces al día (cada 12 horas)

*Población pediátrica*

*Adolescentes, niños y lactantes:* la dosis oral recomendada es

Edad y/o peso del paciente	Dosis de Zerit
----------------------------	----------------

Desde el nacimiento* hasta los 13 días	0,5 mg/kg dos veces al día (cada 12 horas)
Desde los 14 días y < 30 kg	1 mg/kg dos veces al día (cada 12 horas)
≥ 30 kg	dosis recomendada para adultos

\*La posología reducida en recién nacidos de 0 a 13 días está basada en un promedio de los datos de estudios y puede que no corresponda con la variación individual de la maduración renal. Las dosis recomendadas para recién nacidos con una edad gestacional < 37 semanas, no están disponibles.

La formulación en polvo de Zerit debe ser utilizada para lactantes menores de 3 meses. Los pacientes adultos que tengan problemas para tragar las cápsulas, deben preguntar a su médico sobre la posibilidad de cambiar a la formulación en polvo de este medicamento.

Para consultar las instrucciones de preparación, ver sección 6.6.

#### Ajustes de dosis

*Neuropatía periférica:* si se desarrollan síntomas de neuropatía periférica (caracterizada generalmente por entumecimiento persistente, hormigueo o dolor en los pies y/o las manos) (ver sección 4.4) debe considerarse la posibilidad de cambiar a los pacientes a un tratamiento alternativo, si procede. En los casos poco habituales en los que esto no fuese conveniente, debe considerarse la reducción de la dosis de estavudina, siempre que los síntomas de neuropatía periférica estén bajo monitorización estrecha y se mantenga una supresión virológica satisfactoria. Los posibles beneficios de una reducción de dosis deberán sopesarse en cada caso, en función de los riesgos que podría provocar esta medida (concentraciones intracelulares más bajas).

#### Poblaciones especiales

*Personas de edad avanzada:* Zerit no se ha estudiado específicamente en pacientes mayores de 65 años.

*Insuficiencia hepática:* no es necesario un ajuste de la dosis inicial.

*Insuficiencia renal:* se recomiendan las dosis siguientes

Peso del paciente	Dosis de Zerit (según el aclaramiento de creatinina)	
	26-50 ml/min	≤ 25 ml/min (incluidos pacientes en diálisis*)
< 60 kg	15 mg dos veces al día	15 mg cada 24 horas
≥ 60 kg	20 mg dos veces al día	20 mg cada 24 horas

\* Los pacientes en hemodiálisis deberán tomar Zerit al finalizar la sesión de hemodiálisis, y a la misma hora en los días sin sesión de diálisis.

Teniendo en cuenta que en los pacientes pediátricos, la excreción urinaria es también la principal vía de eliminación de estavudina, el aclaramiento de estavudina puede estar alterado en los pacientes pediátricos con insuficiencia renal. Aunque no se dispone de datos suficientes para recomendar un ajuste específico de la dosis de Zerit en esta población de pacientes, debe considerarse una reducción de la dosis y/o un incremento del intervalo de tiempo entre dosis proporcional a la reducción para los adultos. No hay recomendaciones de dosis para pacientes pediátricos menores de 3 meses con insuficiencia renal.

#### Forma de administración

Para conseguir una absorción óptima, Zerit debe administrarse con el estómago vacío (es decir, al menos una hora antes de las comidas), pero si esto no fuera posible, puede tomarse con una comida ligera.

### 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Administración de forma conjunta con didanosina debido a la posibilidad de acontecimientos graves y/o potencialmente mortales, especialmente acidosis láctica, anomalías de la función hepática, pancreatitis y neuropatía periférica (ver las secciones 4.4 y 4.5).

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

El tratamiento con estavudina se ha asociado con varios efectos adversos graves, como acidosis láctica, lipoatrofia y polineuropatía, para los que un potencial mecanismo subyacente es la toxicidad mitocondrial. Teniendo en cuenta estos posibles riesgos, para cada paciente debe realizarse una evaluación riesgo-beneficio y debe considerarse cuidadosamente un tratamiento antirretroviral alternativo (ver *Acidosis láctica*, *Lipoatrofia* y *Neuropatía periférica* a continuación y la sección 4.8).

*Acidosis láctica:* con el uso de estavudina se ha comunicado acidosis láctica, generalmente asociada a hepatomegalia y esteatosis hepática. Los primeros síntomas (hiperlactatemia sintomática) incluyen síntomas digestivos benignos (náuseas, vómitos y dolor abdominal), malestar general, pérdida de apetito, pérdida de peso, síntomas respiratorios (respiración rápida y/o profunda) o síntomas neurológicos (incluyendo debilidad motora). La acidosis láctica tiene una alta mortalidad y puede estar asociada a pancreatitis, fallo hepático, fallo renal o parálisis motora.

La acidosis láctica generalmente aparece después de algunos o varios meses de tratamiento.

El tratamiento con estavudina debe interrumpirse si se producen síntomas de hiperlactatemia sintomática y acidosis láctica/metabólica, hepatomegalia progresiva o una elevación rápida de los niveles de aminotransferasas. Deberá tenerse precaución cuando se administre estavudina a pacientes (en especial mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática y esteatosis hepática (incluyendo ciertos medicamentos y el alcohol). Los pacientes coinfectados con hepatitis C y tratados con interferón alfa y ribavirina pueden tener un riesgo especial.

Se debe realizar un seguimiento estrecho de estos pacientes de mayor riesgo (ver también sección 4.6).

*Enfermedad hepática:* se han notificado casos de hepatitis o fallo hepático, que en ocasiones han sido fatales. No se ha establecido la seguridad y eficacia de estavudina en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes importantes. Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con un tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, se debe consultar también la información relacionada con estos medicamentos.

Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, presentan una mayor frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deben ser vigilados según la práctica estándar. Si hay pruebas de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento.

En el caso de elevaciones rápidas de los niveles de transaminasas (ALT/AST > 5 veces el límite superior normal, LSN), debe considerarse la interrupción del tratamiento con Zerit y cualquier otro medicamento potencialmente hepatotóxico.

*Lipoatrofia:* sobre la base de la toxicidad mitocondrial, se ha demostrado que estavudina produce pérdida de grasa subcutánea, que es más evidente en la cara, extremidades y nalgas.

En ensayos aleatorizados controlados en pacientes naive (sin tratamiento previo con antirretrovirales), se desarrolló lipoatrofia clínica en una mayor proporción de pacientes tratados con estavudina

comparado con otros nucleósidos (tenofovir o abacavir). La absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) o densitometría ósea, demostró pérdida de grasa general en alguna extremidad en pacientes tratados con estavudina comparado con la no modificación o ganancia de grasa en alguna extremidad en pacientes tratados con otros INTIs (abacavir, tenofovir o zidovudina). La incidencia y la gravedad de la lipoatrofia son acumulativas a lo largo del tiempo con regímenes que contienen estavudina. En ensayos clínicos, en los que se cambió de estavudina a otros nucleósidos (tenofovir o abacavir) se produjo un aumento de la grasa en alguna extremidad con mejoras moderadas o sin mejoras en la lipoatrofia clínica. Teniendo en cuenta los riesgos potenciales de la utilización de Zerit incluyendo lipoatrofia, para cada paciente debe realizarse una evaluación riesgo-beneficio y debe considerarse cuidadosamente un tratamiento antirretroviral alternativo. Los pacientes que reciben Zerit deben examinarse y ser preguntados frecuentemente para evaluar los signos físicos de lipoatrofia. Cuando se encuentre dicho desarrollo, debe considerarse la interrupción del tratamiento con Zerit.

*Peso y parámetros metabólicos:* durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorear los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

*Neuropatía periférica:* hasta un 20% de los pacientes tratados con Zerit desarrollarán neuropatía periférica, que con frecuencia empieza después de varios meses de tratamiento. Los pacientes con historial de neuropatía u otros factores de riesgo (por ejemplo alcohol, medicamentos como isoniazida) presentan un riesgo más elevado. Se debe controlar a los pacientes buscando síntomas (entumecimiento persistente, hormigueo o dolor en los pies y/o las manos) y si se presentan deben cambiarse a otro tratamiento alternativo (ver sección 4.2 y Combinaciones no recomendadas a continuación).

*Pancreatitis:* los pacientes con antecedentes de pancreatitis tuvieron una incidencia de pancreatitis aproximadamente del 5% con Zerit en comparación con un 2% aproximadamente para aquellos pacientes sin dicho antecedente. Los pacientes con un alto riesgo de pancreatitis o aquellos que estén recibiendo medicamentos que se sabe están asociados con el riesgo de padecer pancreatitis deben ser seguidos estrechamente para vigilar los síntomas de pancreatitis.

*Síndrome de Reconstitución Inmune* cuando se instaura un tratamiento antirretroviral combinado (TARC) en pacientes infectados por VIH con inmunodeficiencia grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas residuales o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del tratamiento antirretroviral combinado. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas o localizadas y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se deberá evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

*Osteonecrosis:* se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

*Excipientes:* el polvo reconstituido para solución oral contiene 50 mg de sacarosa por ml de solución reconstituida, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus. Los

pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento. Puede producir caries. Este medicamento contiene metilhidroxibenzoato (E218) y propilhidroxibenzoato (E216) que pueden producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

*Combinaciones no recomendadas:* en pacientes infectados por VIH que fueron tratados con estavudina asociada con hidroxiurea y didanosina, se notificaron casos de pancreatitis (mortal y no mortal) y neuropatía periférica (grave en algunos casos) (ver sección 4.3). En pacientes infectados con VIH, tratados con medicamentos antirretrovirales e hidroxiurea, durante la vigilancia post-comercialización de seguridad del medicamento, se han notificado casos de hepatotoxicidad y fallo hepático que terminó en muerte; las alteraciones hepáticas mortales se notificaron con más frecuencia en los pacientes tratados con estavudina, hidroxiurea y didanosina. Por lo tanto, no se recomienda la administración de hidroxiurea en el tratamiento de la infección por VIH.

*Personas de edad avanzada:* Zerit no se ha estudiado específicamente en pacientes mayores de 65 años.

#### Población pediátrica

*Lactantes menores de 3 meses:* se dispone de datos de seguridad, provenientes de ensayos clínicos de hasta 6 semanas de tratamiento realizados en 179 recién nacidos y lactantes menores de 3 meses (ver sección 4.8).

Se deberá tener en especial consideración la historia del tratamiento antirretroviral administrado a la madre y el perfil de resistencia de la cepa VIH de la misma.

*Alteración mitocondrial tras la exposición in útero:* los análogos de nucleós(t)idos pueden alterar la función mitocondrial en un grado variable, que es más pronunciado con estavudina, didanosina y zidovudina. Se han notificado alteraciones mitocondriales en niños VIH negativos expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósido (ver también sección 4.8); esto ha afectado predominantemente a tratamientos con regímenes que contienen zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estos acontecimientos han sido a menudo transitorios. Raramente se han notificado trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente se desconoce si dichos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Se deben considerar estos trastornos en cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleós(t)idos, que se presente con alteraciones clínicas graves de etiología desconocida, particularmente alteraciones neurológicas. Estos hallazgos no afectan a las actuales recomendaciones nacionales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La combinación de estavudina con didanosina está contraindicada ya que ambos fármacos presentan alto riesgo de toxicidad mitocondrial (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Ya que estavudina se secreta activamente por los túbulos renales, son posibles las interacciones con otros medicamentos secretados activamente, por ejemplo, con trimetoprim. Sin embargo no se ha observado ninguna interacción farmacocinética clínicamente relevante con lamivudina.

La zidovudina y la estavudina se fosforilan por el enzima celular (timidina quinasa), que fosforila preferentemente zidovudina, disminuyendo de este modo la fosforilación de estavudina a su forma activa trifosfato. Por ello, no se recomienda la utilización de zidovudina en combinación con estavudina.

Los estudios *in vitro* indicaron que la activación de estavudina es inhibida por doxorubicina y ribavirina, pero no por otros medicamentos utilizados en el tratamiento de la infección por el VIH que igualmente se fosforilan (por ej. didanosina, zalcitabina, ganciclovir y foscarnet), por lo tanto, la

coadministración de estavudina con doxorrubicina o ribavirina deberá asumirse con precaución. No se ha investigado la influencia de estavudina sobre las cinéticas de fosforilación de otros análogos de nucleósidos distintos de zidovudina.

No se han observado interacciones clínicamente significativas de estavudina o de estavudina más didanosina con nelfinavir.

La estavudina no inhibe a las principales isoformas del citocromo P450, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4; por lo tanto, es poco probable que haya interacciones farmacológicas clínicamente significativas con medicamentos que sean metabolizados por estas vías.

Como la estavudina no se une a las proteínas plasmáticas, no se espera que afecte a la farmacocinética de los medicamentos unidos a estas proteínas.

No se han realizado estudios específicos de interacción con otros medicamentos.

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

Zerit no debe administrarse durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario.

La experiencia clínica en mujeres embarazadas es limitada, pero se han observado casos de anomalías congénitas y abortos.

El estudio AI455-094, realizado en Sudáfrica, fue un estudio de prevención de la transmisión madre-hijo en el que se incluyeron 362 parejas madre-hijo. Las mujeres embarazadas sin tratamiento previo fueron incluidas en el estudio en la semana 34-36 de la gestación y tratadas con tratamiento antirretroviral hasta el momento del parto. Como profilaxis antirretroviral se administró a los recién nacidos la misma medicación que se había administrado a la madre durante las 36 horas posteriores al parto y hasta las 6 semanas de vida. En los brazos de tratamiento del estudio en que se incluía estavudina, los recién nacidos eran tratados con 1 mg/kg de estavudina, dos veces al día durante 6 semanas. El tiempo de seguimiento fue de hasta 24 semanas de edad.

Las parejas madre-hijo fueron randomizadas para recibir estavudina (N= 91), didanosina (N= 94), estavudina + didanosina (N= 88) o zidovudina (N= 89).

Los intervalos de confianza del 95% para la transmisión madre a hijo fueron 5,4-19,3% (estavudina); 5,2-18,7% (didanosina); 1,3-11,2% (estavudina + didanosina); y 1,9-12,6% para zidovudina.

Los datos de seguridad preliminares de este estudio (ver también sección 4.8) mostraron un incremento de la mortalidad infantil en el grupo tratado con estavudina + didanosina (10%) en comparación con los grupos tratados con estavudina (2%), didanosina (3%) o zidovudina (6%), con una incidencia más elevada de partos con fetos muertos en el grupo estavudina + didanosina.

En este estudio no se recogieron datos sobre el contenido de ácido láctico en suero.

Sin embargo, se ha notificado acidosis láctica, en ocasiones mortal, en mujeres embarazadas que recibieron la combinación de didanosina y estavudina, con o sin otro tratamiento antirretroviral (ver las secciones 4.3 y 4.4). En estudios realizados en animales, solamente se ha observado toxicidad embriofetal a niveles elevados de exposición. Los estudios preclínicos han demostrado transferencia de estavudina a través de la placenta (ver sección 5.3). Hasta que se disponga de datos adicionales, Zerit debe administrarse durante el embarazo sólo después de haberlo considerado cuidadosamente; la información disponible es insuficiente para recomendar Zerit en la prevención de la transmisión madre a hijo del VIH.

#### Lactancia

Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no amamenten bajo ninguna circunstancia, para evitar la transmisión del VIH.

Los datos disponibles sobre la excreción de estavudina en la leche materna, son insuficientes para establecer el riesgo en el lactante. Los estudios en ratas lactantes demostraron que estavudina se excreta en la leche materna. Por ello, debe recomendarse a las madres interrumpir la lactancia antes de tomar Zerit.

#### Fertilidad

No se observó evidencia de alteración de la fertilidad en ratas a niveles de exposición elevados (hasta 216 veces la dosis clínica recomendada).

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La estavudina puede producir mareos y/o somnolencia. Los pacientes deben ser advertidos de que si experimentan estos síntomas, deben evitar tareas potencialmente peligrosas como conducir o utilizar maquinaria.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

El tratamiento con estavudina se ha asociado con varias reacciones adversas graves, como acidosis láctica, lipoatrofia y polineuropatía, para las que un potencial mecanismo subyacente es la toxicidad mitocondrial. Teniendo en cuenta estos posibles riesgos, para cada paciente debe realizarse una evaluación riesgo-beneficio y debe considerarse cuidadosamente un tratamiento antirretroviral alternativo (ver sección 4.4 y a continuación).

Se han notificado casos de acidosis láctica, en ocasiones mortal, generalmente asociada con hepatomegalia y esteatosis hepática graves, en < 1% de los pacientes que toman estavudina en combinación con otros antirretrovirales (ver sección 4.4).

Raramente, se ha notificado debilidad motora en pacientes que están recibiendo tratamiento antirretroviral combinado que incluye Zerit. La mayoría de los casos han ocurrido con hiperlactatemia sintomática o síndrome de acidosis láctica (ver sección 4.4). La evolución de la debilidad motora puede imitar la presentación clínica del síndrome de Guillain-Barré (incluyendo insuficiencia respiratoria). Los síntomas pueden continuar o empeorar después de la interrupción del tratamiento.

Se han notificado casos de hepatitis o fallo hepático, fatales en algunos casos, con el uso de estavudina (ver sección 4.4).

Se ha notificado de forma frecuente lipoatrofia en pacientes tratados con estavudina en combinación con otros antirretrovirales (ver sección 4.4).

Se ha observado neuropatía periférica en los estudios de combinación de Zerit con lamivudina más efavirenz; la frecuencia de los síntomas neurológicos periféricos fue del 19% (6% de moderados a graves) con una tasa de interrupción debido a la neuropatía del 2%. Los pacientes generalmente experimentaron resolución de los síntomas después de la interrupción o reducción de la dosis de estavudina.

Se notificó pancreatitis, en ocasiones mortal, en hasta un 2-3% de los pacientes reclutados en ensayos clínicos de monoterapia (ver sección 4.4). Se notificó pancreatitis en < 1% de los pacientes en los ensayos clínicos de terapia de combinación con Zerit.

##### Tabla de reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas de moderadas a graves con al menos una posible relación con el tratamiento (en base a la atribución de los investigadores) notificadas en 467 pacientes tratados con Zerit en combinación con lamivudina y efavirenz en dos ensayos clínicos randomizados y un estudio de continuación a largo plazo (seguimiento total: mediana de 56 semanas hasta 119 semanas). También se enumeran las reacciones adversas observadas durante la post-comercialización asociadas a un tratamiento antirretroviral que contenga estavudina. La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas a continuación se define utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	raras: anemia* muy raras: neutropenia*, trombocitopenia*
Trastornos endocrinos:	poco frecuentes: ginecomastia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	frecuentes: lipoatrofia**, hiperlactatemia asintomática poco frecuentes: acidosis láctica (incluyendo debilidad motora en algunos casos), anorexia raras: hiperglucemia* muy raras: diabetes mellitus*
Trastornos psiquiátricos:	frecuentes: depresión poco frecuentes: ansiedad, inestabilidad emocional
Trastornos del sistema nervioso:	frecuentes: síntomas neurológicos periféricos incluyendo neuropatía periférica, parestesia y neuritis periférica; mareos; sueños anormales; dolor de cabeza; insomnio; pensamiento anormal; somnolencia muy raras: debilidad motora* (más frecuentemente notificada como hiperlactatemia sintomática o síndrome de acidosis láctica)
Trastornos gastrointestinales:	frecuentes: diarrea, dolor abdominal, náuseas, dispepsia poco frecuentes: pancreatitis, vómitos
Trastornos hepatobiliares:	poco frecuentes: hepatitis o ictericia raras: esteatosis hepática* muy raras: fallo hepático*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	frecuentes: erupción cutánea, prurito poco frecuentes: urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	poco frecuentes: artralgia, mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	frecuentes: fatiga poco frecuentes: astenia

\* Reacciones adversas observadas durante la post-comercialización asociadas con el tratamiento antirretroviral conteniendo estavudina

\*\* Ver Sección Descripción de reacciones adversas seleccionadas, para más detalles.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas



*Síndrome de Reconstitución Inmune:* al inicio del tratamiento antirretroviral combinado (TARC), en los pacientes infectados por VIH con inmunodeficiencia grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

*Lipoatrofia:* se ha demostrado que estavudina produce pérdida de grasa subcutánea, que es más evidente en la cara, extremidades y nalgas. La incidencia y gravedad de la lipoatrofia está relacionada con la exposición acumulativa, y a menudo no es reversible cuando se interrumpe el tratamiento con estavudina. Los pacientes que reciben Zerit deben ser examinados con frecuencia por si presentaran signos de lipoatrofia. Cuando se encuentre dicho desarrollo, se debe interrumpir el tratamiento con Zerit (ver sección 4.4).

*Parámetros metabólicos:* el peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

*Osteonecrosis:* se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

*Alteraciones en pruebas de laboratorio:* se notificaron alteraciones en los parámetros de laboratorio en estos dos ensayos clínicos y en otro estudio de seguimiento en mal ha incluyendo elevaciones de ALT ( $> 5 \times \text{LSN}$ ) en un 3%, de AST ( $> 5 \times \text{LSN}$ ) en un 3%, y de lipasa ( $\geq 2,1 \text{ LSN}$ ) en un 3% de los pacientes en el grupo de Zerit. Se notificó neutropenia ( $< 750 \text{ células/mm}^3$ ) en un 5%, trombocitopenia (plaquetas  $< 50.000/\text{mm}^3$ ) en un 2%, y baja hemoglobina ( $< 8 \text{ g/dl}$ ) en  $< 1\%$  de los pacientes que recibieron Zerit.

En estos estudios no fue evaluada la macrocitosis, pero en un estudio realizado anteriormente se detectó que Zerit estaba asociado con ella (MCV  $> 112 \text{ fl}$  en 30% de los pacientes tratados con Zerit).

#### Población pediátrica

*Adolescentes, niños y lactantes:* las reacciones adversas y las alteraciones graves en los parámetros de laboratorio notificadas en pacientes pediátricos en el rango de edad comprendido entre el nacimiento y la adolescencia que recibieron estavudina en estudios clínicos, fueron en general, similares en tipo y frecuencia a las observadas en adultos. No obstante, es menos frecuente la neuropatía periférica clínicamente significativa. Estos estudios incluyen el ACTG 240, en el que 105 pacientes pediátricos de edades entre 3 meses y 6 años recibieron 2 mg/kg/día de Zerit durante una mediana de 6,4 meses; un estudio clínico controlado donde 185 pacientes recién nacidos recibieron 2 mg/kg/día de Zerit solo o en combinación con didanosina, desde el nacimiento hasta las 6 semanas de edad; y un estudio clínico donde 8 pacientes recién nacidos recibieron 2 mg/kg/día de Zerit en combinación con didanosina y zidovudina, desde el nacimiento hasta las 4 semanas de edad.

En el estudio AI455-094 (ver también sección 4.6), el periodo de seguimiento de la seguridad fue limitado a sólo 6 meses, lo que puede ser insuficiente para detectar a largo plazo reacciones adversas neurológicas y toxicidad mitocondrial. Las alteraciones importantes en los parámetros de laboratorio de grado 3-4 en el grupo de 91 lactantes tratados con estavudina fueron neutrófilos bajos en un 7%, hemoglobina baja en un 1%, incremento de ALT en un 1%, y sin anomalías en cuanto a la lipasa. No se recogieron datos de ácido láctico en suero. No se detectaron diferencias notables en la frecuencia de las reacciones adversas entre los grupos de tratamiento. Hubo, sin embargo, un incremento de la mortalidad infantil en el grupo de estavudina + didanosina (10%) en comparación con los grupos tratados con estavudina (2%), didanosina (3%) o zidovudina (6%), con una incidencia más elevada de partos con fetos muertos en el grupo estavudina + didanosina.

*Alteración mitocondrial:* una revisión de los datos de seguridad post-comercialización muestran que las reacciones adversas indicativas de alteración mitocondrial han sido notificadas en recién nacidos y

en lactantes expuestos a tratamiento con uno o más análogos nucleósidos (ver también sección 4.4). El estado del VIH para los recién nacidos y los lactantes  $\leq 3$  meses fue negativo, para los lactantes mayores en cambio el estado tendía a ser positivo. El perfil de las reacciones adversas en los recién nacidos y en los lactantes  $\leq 3$  meses de edad mostró incrementos en los niveles de ácido láctico, neutropenia, anemia, trombocitopenia, aumento de la transaminasa hepática e incremento de lípidos, incluyendo hipertrigliceridemia. El número de casos en los lactantes mayores fue demasiado pequeño como para identificar una relación.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

La experiencia en adultos tratados con hasta 12 veces la dosis diaria recomendada no reveló toxicidad aguda. Las complicaciones de una sobredosificación crónica podrían incluir neuropatía periférica y alteración de la función hepática. El aclaramiento medio de estavudina en hemodiálisis es de 120 ml/min. Se desconoce su contribución a la eliminación total en caso de sobredosis. Asimismo, no se conoce si estavudina se elimina por diálisis peritoneal.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antivirales de uso sistémico, inhibidores nucleósidos y nucleótidos de la transcriptasa inversa, código ATC: J05AF04

#### Mecanismo de acción

Estavudina, un análogo de la timidina, se fosforila por medio de las quinasas celulares a estavudina trifosfato que inhibe la transcriptasa inversa del VIH por competición con el sustrato natural, timidina trifosfato. También inhibe la síntesis del ADN viral, provocando la terminación de la cadena de ADN debido a la ausencia del grupo 3' hidroxilo necesario para la elongación del ADN. La polimerasa celular  $\gamma$  del ADN es también sensible a la inhibición por la estavudina trifosfato, mientras que las polimerasas celulares  $\alpha$  y  $\beta$  se inhiben a concentraciones 4.000 y 40 veces superiores, respectivamente, a las necesarias para inhibir la transcriptasa inversa del VIH.

#### Resistencia

El tratamiento con estavudina puede seleccionar y/o mantener mutaciones de análogos de timidina (TAMs) asociadas a la resistencia a zidovudina. La disminución de la susceptibilidad *in vitro* es impredecible requiriendo dos o más mutaciones de análogos de timidina (TAMs) (generalmente M41L y T215Y) antes de que disminuya la susceptibilidad a la estavudina ( $> 1,5$  veces).

Estas mutaciones de análogos de timidina (TAMs), asociadas a resistencia, se han visto con frecuencia similar con estavudina y zidovudina en el tratamiento virológico. La relevancia clínica de estos descubrimientos sugiere que la estavudina debe generalmente evitarse en presencia de mutaciones de análogos de timidina (TAMs), especialmente M41L y T215Y.

La actividad de la estavudina también se ve afectada por la resistencia multi-fármaco asociada a mutaciones tales como Q151M. Además, se ha notificado la mutación K65R en pacientes que recibieron estavudina/didanosina o estavudina/lamivudina, pero no en los pacientes que recibieron monoterapia con estavudina. La mutación V75T se selecciona *in vitro* por estavudina y reduce la susceptibilidad a la estavudina en 2 veces. Esto ocurre en  $\sim 1\%$  de los pacientes que reciben estavudina.

## Eficacia clínica y seguridad

Zerit ha sido estudiado en combinación con otros agentes antirretrovirales, p.ej. didanosina, lamivudina, ritonavir, indinavir, saquinavir, efavirenz y nelfinavir.

### *En pacientes naive*

El estudio AI455-099 fue un estudio de 48 semanas, randomizado, doble-ciego, con Zerit (40 mg dos veces al día), en combinación con lamivudina (150 mg dos veces al día) más efavirenz (600 mg una vez al día), en 391 pacientes naive, con una mediana de recuento de células CD4 de 272 células/mm<sup>3</sup> (rango 61 a 1.215 células/mm<sup>3</sup>) y una mediana de ARN de VIH-1 plasmático de 4,80 log<sub>10</sub> copias/ml (rango 2,6 a 5,9 log<sub>10</sub> copias/ml) en estado basal. Los pacientes eran principalmente varones (70%) y no blancos (58%) con una mediana de edad de 33 años (rango de 18 a 68 años).

El estudio AI455-096 fue un estudio de 48 semanas, randomizado, doble ciego, con Zerit (40 mg dos veces al día), en combinación con lamivudina (150 mg dos veces al día) más efavirenz (600 mg una vez al día), en 76 pacientes naive, con una mediana de recuento de células CD4 de 261 células/mm<sup>3</sup> (rango 63 a 962 células/mm<sup>3</sup>) y una mediana de ARN de VIH-1 plasmático de 4,61 log<sub>10</sub> copias/ml (rango 3,0 a 5,9 log<sub>10</sub> copias/ml) en estado basal. Los pacientes eran principalmente varones (76%) y blancos (66%) con una mediana de edad de 34 años (rango de 22 a 67 años).

Los resultados de los estudios AI455-099 y AI455-096 se presentan en la Tabla 1. Ambos estudios se diseñaron para comparar dos formulaciones de Zerit, una de las cuales era la formulación comercializada a las dosis actualmente autorizadas en la información del producto. Sólo se presentan los datos de la formulación comercializada.

**Tabla 1: Resultados de eficacia a la Semana 48 (Estudios AI455-099 y AI455-096)**

Parámetro	AI455-099	AI455-096
	Zerit + lamivudina + efavirenz n= 391	Zerit + lamivudina + efavirenz n= 76
<b>ARN VIH &lt; 400 copias/ml, respuesta al tratamiento, %</b>		
Todos los pacientes	73	66
<b>ARN VIH &lt; 50 copias/ml, respuesta al tratamiento, %</b>		
Todos los pacientes	55	38
<b>Cambio medio del ARN VIH desde el Basal, log<sub>10</sub> copias/ml</b>		
Todos los pacientes	-2,83 (n= 321 <sup>a</sup> )	-2,64 (n= 58)
<b>Cambio medio del recuento CD4 desde el Basal, células/mm<sup>3</sup></b>		
Todos los pacientes	182 (n= 314)	195 (n= 55)

<sup>a</sup> Número de pacientes evaluables.

### Población pediátrica

El uso de efavirenz en pacientes adolescentes, niños y lactantes está avalado por los resultados de farmacocinética y seguridad en pacientes pediátricos (ver también las secciones 4.8 y 5.2).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

La biodisponibilidad absoluta es del 86±18%. Tras la administración de dosis orales múltiples de 0,5-0,67 mg/kg, se obtuvo un valor de C<sub>max</sub> de 810±175 ng/ml. La C<sub>max</sub> y el AUC aumentaron proporcionalmente con la dosis, en los rangos de dosis intravenosa de 0,0625-0,75 mg/kg, y dosis oral de 0,033-4,0 mg/kg.

En ocho pacientes que recibieron 40 mg de efavirenz dos veces al día, en ayunas, la AUC<sub>0-12h</sub> en estado de equilibrio fue 1284± 227 ng·h/ml (18%) (media ± DS [% CV]), la C<sub>max</sub> fue 536±146 ng/ml (27%), y la C<sub>min</sub> fue 9±8 ng/ml (89%). Un estudio realizado en pacientes asintomáticos demostró que

la exposición sistémica es similar mientras que la  $C_{max}$  es más baja y la  $T_{max}$  más prolongada, cuando estavudina se administra con una ingesta estándar rica en grasas en comparación con la administración en ayunas. Se desconoce la significación clínica de este aspecto.

### Distribución

El volumen aparente de distribución en estado estacionario es de  $46 \pm 21$  l. No fue posible detectar niveles de estavudina en líquido cefalorraquídeo (LCR) hasta transcurridas al menos 2 horas después de la administración oral. Cuatro horas después de la administración, la relación LCR/plasma fue de  $0,39 \pm 0,06$ . No se observó acumulación significativa de estavudina con administraciones repetidas cada 6, 8, ó 12 horas.

La unión de estavudina a las proteínas plasmáticas fue despreciable para un rango de concentración de 0,01 a 11,4  $\mu\text{g/ml}$ . La estavudina se distribuye igualmente entre los glóbulos rojos y el plasma.

### Metabolismo

La estavudina inalterada fue el principal componente relacionado con el fármaco en la radioactividad plasmática circulante total tras una dosis oral de 80 mg de  $^{14}\text{C}$ -estavudina en sujetos sanos. El  $\text{AUC}(\text{inf})$  para estavudina fue del 61% del  $\text{AUC}(\text{inf})$  de la radioactividad circulante total. Los metabolitos incluyen estavudina oxidada, conjugados glucurónidos de estavudina y sus metabolitos oxidados, y un N-acetilcisteína conjugado de ribosa después de segmentación glucosídica, lo que sugiere que la timina también es un metabolito de la estavudina.

### Eliminación

Tras una dosis oral de 80 mg de  $^{14}\text{C}$ -estavudina en sujetos sanos, se recuperó aproximadamente el 95% y el 3% de la radioactividad total en orina y heces, respectivamente. Aproximadamente el 70% de la dosis de estavudina administrada por vía oral se excretó como fármaco inalterado en orina. La media del aclaramiento renal del componente padre es aproximadamente 272 ml/min, considerando aproximadamente el 67% del aclaramiento oral aparente, indicando la presencia de secreción tubular activa además de filtración glomerular.

En pacientes infectados por VIH, el aclaramiento total de estavudina es  $594 \pm 164$  ml/min, y el aclaramiento renal es  $237 \pm 98$  ml/min. El aclaramiento total de estavudina parece ser mayor en los pacientes infectados por VIH, mientras que el aclaramiento renal es similar entre los sujetos sanos y los pacientes infectados por VIH. Se desconoce el mecanismo y la significación clínica de esta diferencia. Tras la administración intravenosa, el 42% (rango: 13% a 87%) de la dosis se excreta inalterada en la orina. Los valores correspondientes tras la administración oral de una dosis única y dosis múltiples son del 35% (rango: 8% a 72%) y 40% (rango: 12% a 82%), respectivamente. La semivida media de eliminación terminal de estavudina es de 1,3 a 2,3 horas tras la administración de una dosis única o múltiple, y es independiente de la dosis. *In vitro*, la estavudina trifosfato tiene una vida media intracelular de 3,5 horas en las células T CEM (una línea celular humana linfoblastoide-T) y en las células sanguíneas periféricas mononucleares, avalando la dosificación de dos veces al día. La farmacocinética de la estavudina fue independiente del tiempo, ya que la relación entre  $\text{AUC}_{(\text{ee})}$  en estado estacionario y  $\text{AUC}_{(0-t)}$  tras la primera dosis fue aproximadamente de 1. Tras la administración oral, la variación intra- e interindividual en las características farmacocinéticas de la estavudina es baja, aproximadamente un 15% y un 25%, respectivamente.

### *Poblaciones especiales*

*Insuficiencia renal:* el aclaramiento de la estavudina disminuye cuando disminuye el aclaramiento de creatinina; por tanto, se recomienda ajustar la dosificación de Zerit en pacientes con función renal disminuida (ver sección 4.2).

*Insuficiencia hepática:* la farmacocinética de la estavudina en pacientes con insuficiencia hepática fue similar a la observada en pacientes con función hepática normal.

## Población pediátrica

*Adolescentes, niños y lactantes:* la exposición total a estavudina fue comparable entre adolescentes, niños y lactantes  $\geq 14$  días que recibieron 2 mg/kg/día y adultos que recibieron 1 mg/kg/día. El aclaramiento oral aparente fue aproximadamente de 14 ml/min/kg en pacientes desde 5 semanas a 15 años, 12 ml/min/kg en lactantes de 14 a 28 días y 5 ml/min/kg en el día del nacimiento. De 2 a 3 horas después de la administración, la relación LCR/plasma de estavudina osciló en el rango de 16% hasta el 125% (media de  $59 \pm 35\%$ ).

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos en animales muestran toxicidad embriofetal a niveles muy elevados de exposición. Un estudio *ex vivo* empleando un modelo de placenta humana demostró que la estavudina alcanza la circulación fetal por simple difusión. Un estudio en rata también mostró la transferencia de la estavudina a la placenta, con una concentración en el tejido fetal de aproximadamente 50% de la concentración plasmática materna.

La estavudina fue genotóxica en los ensayos *in vitro* en linfocitos humanos con actividad trifosforilante (en los cuales no se establecieron los niveles sin efecto), en fibroblastos de ratón, y en el ensayo *in vivo* de aberraciones cromosómicas. Con otros análogos nucleósidos se han observado efectos similares.

La estavudina fue carcinogénica en ratón (tumores hepáticos) y en rata (tumores hepáticos: colangiocelular, hepatocelular, hepatocolangiocelular mixto, y/o vascular y carcinomas de vejiga urinaria) a niveles de exposición muy elevados. No se observó carcinogenicidad a dosis de 400 mg/kg/día en ratón y 600 mg/kg/día en rata, correspondiendo a exposiciones  $\sim 39$  y 168 veces, respectivamente, la esperada en humanos, lo que sugiere un potencial carcinogénico no significativo de estavudina en la terapia clínica.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Saborizante cereza  
Metilhidroxibenzoato (E218)  
Propilhidroxibenzoato (E216)  
Dióxido de silicona  
Simeticona  
Carmelosa sódica  
Acido sórbico  
Emulsificante estérico  
Sacarosa

### 6.2 Incompatibilidades

No procede.

### 6.3 Periodo de validez

2 años.  
Después de la reconstitución, conservar la solución oral preparada en nevera (2°C - 8°C) durante 30 días.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar el polvo seco a temperatura superior a 30°C.  
Conservar en el embalaje original.  
Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad excesiva.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de HDPE con cierre de seguridad resistente a niños, con señal de llenado (200 ml de solución después de la reconstitución) y vasito dosificador.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

##### Instrucciones para la preparación

Zerit debe reconstituirse con agua hasta un volumen de solución total de 200 ml (concentración de 1 mg/ml de estavudina).

Para reconstituir Zerit, añadir 202 ml de agua al frasco original (cuando el paciente prepara la solución, debe advertírsele que rellene el frasco hasta el borde superior de la etiqueta del frasco, indicado por las señales de las flechas). Tapar el frasco.

El frasco debe agitarse bien, hasta que el polvo se disuelva completamente. La solución se presenta como una solución turbia, incolora a ligeramente rosada.

La solución debe dispensarse con el vasito dosificador incluido, o para dosis menores de 10 ml, dispensar con una jeringa. Debe advertirse al paciente que agite bien el frasco antes de medir cada dosis.

##### Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irlanda

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/96/009/009

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 08/mayo/1996

Fecha de la última renovación: 20/abril/2011

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento con autorización anulada

**ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

Aesica Queenborough Limited, North Road, Queenborough, Kent, ME11 5EL, Reino Unido

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107<sup>quarter</sup>, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).



**Medicamento con autorización anulada**

**ANEXO III  
ETIQUETADO Y PROSPECTO**

**Medicamento con autorización anulada**

**A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**TEXTO DEL ENVASE EXTERIOR (BLÍSTER)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zerit 15 mg cápsulas duras  
Estavudina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene 15 mg de estavudina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Lactosa

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

56 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar por debajo de 25°C.  
Conservar en el embalaje original.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/96/009/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Zerit 15 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PG  
NN:  
<NN:>

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**TEXTO DEL BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zerit 15 mg cápsulas duras  
Estavudina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**TEXTO DEL ENVASE EXTERIOR Y TEXTO DE LA ETIQUETA DEL FRASCO (PRESENTACIÓN EN FRASCO)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zerit 15 mg cápsulas duras  
Estavudina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene 15 mg de estavudina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Lactosa

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

60 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.  
Conservar en el embalaje original.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/96/009/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Envase exterior: Zerit 15 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Envase exterior: Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

Envase exterior

06:

SN:

<NN:>

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**TEXTO DEL ENVASE EXTERIOR (BLÍSTER)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zerit 20 mg cápsulas duras  
Estavudina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene 20 mg de estavudina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Lactosa

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

56 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar por debajo de 25°C.  
Conservar en el embalaje original.



**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/96/009/004

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Zerit 20 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PG  
NN:  
<NN:>

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**TEXTO DEL BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zerit 20 mg cápsulas duras  
Estavudina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**TEXTO DEL ENVASE EXTERIOR Y TEXTO DE LA ETIQUETA DEL FRASCO (PRESENTACIÓN EN FRASCO)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zerit 20 mg cápsulas duras  
Estavudina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene 20 mg de estavudina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Lactosa

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

60 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.  
Conservar en el embalaje original.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/96/009/003

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Envase exterior: Zerit 20 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Envase exterior: Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

Envase exterior:  
DC:  
SN:  
<NN:>

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**TEXTO DEL ENVASE EXTERIOR (BLÍSTER)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zerit 30 mg cápsulas duras  
Estavudina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene 30 mg de estavudina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Lactosa

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

56 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar por debajo de 25°C.  
Conservar en el embalaje original.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/96/009/006

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Zerit 30 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PG  
51  
<NN:>

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**TEXTO DEL BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zerit 30 mg cápsulas duras  
Estavudina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**TEXTO DEL ENVASE EXTERIOR Y TEXTO DE LA ETIQUETA DEL FRASCO (PRESENTACIÓN EN FRASCO)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zerit 30 mg cápsulas duras  
Estavudina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene 30 mg de estavudina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Lactosa

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

60 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.  
Conservar en el embalaje original.



**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/96/009/005

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Envase exterior: Zerit 30 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Envase exterior: Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

Envase exterior:  
DC:  
SN:  
<NN:>

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**TEXTO DEL ENVASE EXTERIOR (BLÍSTER)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zerit 40 mg cápsulas duras  
Estavudina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene 40 mg de estavudina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Lactosa

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

56 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar por debajo de 25°C.  
Conservar en el embalaje original.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/96/009/008

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Zerit 40 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PG  
51  
<NN:>

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**TEXTO DEL BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zerit 40 mg cápsulas duras  
Estavudina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**TEXTO DEL ENVASE EXTERIOR Y TEXTO DE LA ETIQUETA DEL FRASCO (PRESENTACIÓN EN FRASCO)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zerit 40 mg cápsulas duras  
Estavudina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene 40 mg de estavudina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Lactosa

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

60 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.  
Conservar en el embalaje original.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/96/009/007

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Envase exterior: Zerit 40 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Envase exterior: Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

Envase exterior

DC:

SN:

<NN:>

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**TEXTO DEL ENVASE EXTERIOR Y TEXTO DE LA ETIQUETA DEL FRASCO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zerit 200 mg polvo para solución oral  
Estavudina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada frasco contiene 200 mg de estavudina.  
La solución reconstituida contiene 1 mg de estavudina por ml.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Sacarosa y conservantes (E218 y E216)

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo para solución oral, 200 mg

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Agitar bien antes de usar.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.  
Estable durante 30 días después de su reconstitución, cuando se conserva en nevera.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad excesiva.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO PROCEDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/96/009/009

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

Envase exterior: Zerit 400 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Envase exterior: Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

Envase exterior  
PC:  
SN:  
<NN:>



**Medicamento con autorización anulada**

**B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### Zerit 15 mg cápsulas duras Estavudina

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Zerit y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zerit
3. Cómo tomar Zerit
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zerit
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Zerit y para qué se utiliza

Zerit pertenece a un grupo particular de medicamentos antivirales, también conocidos como antirretrovirales, llamado inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTIs).

Se utilizan para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Este medicamento, en combinación con otros antirretrovirales, reduce la carga viral del VIH y la mantiene a un bajo nivel. También produce un incremento del recuento de células CD4. Estas células CD4 juegan un papel importante en el mantenimiento de un sistema inmune sano para ayudar a luchar contra la infección. La respuesta al tratamiento con Zerit varía entre los pacientes. Por lo tanto, su médico deberá controlar la eficacia de su tratamiento.

Zerit puede mejorar su estado, pero no cura su infección por VIH. Mientras esté tomando este medicamento aun puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antiviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas. Durante el tratamiento, pueden aparecer otras infecciones ligadas a una inmunidad deficiente (infecciones oportunistas). Estas infecciones requerirán tratamiento específico y en ocasiones preventivo.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zerit

##### No tome Zerit

- Si es alérgico a la estavudina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Contacte con su médico o farmacéutico y pídale consejo.
- Si está tomando didanosina, utilizada para el tratamiento de la infección por el VIH.

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Zerit.

Antes de iniciar el tratamiento con Zerit, debe informar a su médico:

- si padece enfermedad renal o enfermedad hepática (como hepatitis)

- si ha tenido neuropatía periférica (entumecimiento persistente, hormigueo o dolor en los pies y/o manos)
- si ha padecido pancreatitis (inflamación del páncreas).

Zerit puede provocar algunas veces un efecto indeseable fatal llamado acidosis láctica, junto con un aumento del tamaño del hígado. Esta afección normalmente no aparece hasta pocos meses después del inicio del tratamiento. Este raro pero muy grave efecto indeseable ocurre más a menudo en mujeres, particularmente si tienen sobrepeso. Además, se han observado raramente casos de fallo hepático/fallo renal o hepatitis fatal.

Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con medicamentos antirretrovirales tienen un mayor riesgo de efectos adversos hepáticos graves y potencialmente mortales y pueden requerir análisis de sangre para control de la función hepática.

Debe consultar con su médico si aparecen los siguientes síntomas:

- entumecimiento persistente, hormigueo o dolor en los pies y/o manos (esto podría indicar el inicio de una neuropatía periférica, un efecto indeseable de tipo nervioso), debilidad muscular
- dolor abdominal, náuseas o vómitos
- respiración profunda rápida, somnolencia (que podrían ser indicativos de pancreatitis, alteraciones hepáticas como hepatitis o acidosis láctica).

En algunos pacientes con infección por VIH (SIDA) avanzada y antecedentes de infección oportunista, pueden aparecer signos y síntomas de inflamación de infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas son debidos a una mejora en la respuesta inmune del organismo, permitiéndole combatir infecciones que estaban presentes sin ningún síntoma aparente. Si observa cualquier síntoma de infección, por favor informe a su médico inmediatamente. Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal) poco después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, parpadeos, temblor o hiperactividad, por favor informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

Durante el tratamiento con Zerit a menudo se produce una pérdida gradual de grasa subcutánea (grasa que se encuentra por debajo de la piel), que es más notable en la cara y en las piernas y brazos. Contacte con su médico si nota tales cambios.

#### *Problemas óseos*

Algunos pacientes que reciben Zerit pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido óseo provocada por la pérdida de aporte de sangre al hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y el índice de masa corporal elevado. Los síntomas de la osteonecrosis son rigidez en las articulaciones, dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla y hombro) y dificultad de movimiento. Si nota cualquiera de estos síntomas, por favor informe a su médico.

#### **Otros medicamentos y Zerit**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

No tome Zerit si está tomando didanosina, utilizada para el tratamiento de la infección por el VIH.

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos porque podrían producirse interacciones indeseables:

- zidovudina, utilizada para el tratamiento de la infección por el VIH
- doxorrubicina, utilizada para el tratamiento del cáncer
- ribavirina, utilizada para el tratamiento de la infección por hepatitis C

### **Toma de Zerit con alimentos y bebidas**

Para un máximo efecto, Zerit debe tomarse con el estómago vacío, y preferiblemente al menos una hora antes de las comidas. Si esto no fuera posible, las cápsulas también pueden tomarse con una comida ligera.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

#### *Embarazo*

Consulte con su médico para discutir sobre los posibles efectos adversos y los beneficios y riesgos que la terapia antirretroviral puede tener sobre usted y sobre su niño. Se han comunicado casos de acidosis láctica (en ocasiones mortal) en mujeres embarazadas que recibieron Zerit en combinación con otros tratamientos antirretrovirales.

Si ha tomado Zerit durante su embarazo, su médico puede requerir análisis de sangre regulares y otras pruebas diagnósticas para vigilar el desarrollo de su niño. En niños cuyas madres tomaron NTIs durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH superaba el riesgo de reacciones adversas.

#### *Lactancia*

Informe a su médico si se encuentra en periodo de lactancia. Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no den el pecho bajo ninguna circunstancia, para evitar la transmisión del VIH al niño.

### **Conducción y uso de máquinas**

Zerit puede producir mareos y somnolencia.

Si nota cualquiera de estos efectos, no conduzca ni use herramientas o máquinas.

### **Zerit contiene lactosa**

Estas cápsulas contienen lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

## **3. Cómo tomar Zerit**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. Su médico ha determinado su dosis diaria en relación a su peso y características individuales. Siga atentamente estas recomendaciones porque ellas le darán el mejor medio para retrasar el desarrollo de una resistencia a este medicamento. No modifique usted mismo la dosis. Continúe tomando este medicamento hasta que su médico le aconseje lo contrario.

Para adultos con peso igual o superior a 30 kg, la dosis normal de inicio es de 30 ó 40 mg administrados dos veces al día (con un intervalo aproximado de 12 horas entre cada dosis).

Para obtener una absorción óptima, las cápsulas deben tragarse con un vaso de agua, preferentemente al menos una hora antes de las comidas y con el estómago vacío. Si esto no fuera posible, Zerit también puede tomarse con una comida ligera.

Si tiene problemas para tragar las cápsulas, consulte con su médico la posibilidad de cambiar a la forma líquida de este medicamento, o bien puede abrir con cuidado la cápsula y mezclar su contenido con algún alimento.

### **Uso en niños**

Para niños con peso igual o superior a 30 kg, la dosis normal de inicio es de 30 ó 40 mg administrados dos veces al día (con un intervalo aproximado de 12 horas entre cada dosis).

Los niños mayores de tres meses, cuyo peso corporal sea inferior a 30 kg, deben recibir 1 mg/kg dos veces al día.

### **Si toma más Zerit del que debe**

Si ha tomado demasiadas cápsulas o si alguien accidentalmente traga alguna, no existe peligro inmediato. Sin embargo, debe acudir a su médico o al hospital más cercano para consulta.

### **Si olvidó tomar Zerit**

Si accidentalmente olvida tomarse una dosis, simplemente tome su dosis normal cuando le corresponda la dosis siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### **Si interrumpe el tratamiento con Zerit**

La decisión de interrumpir el tratamiento con Zerit debe ser comentada con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Durante el tratamiento de la infección por el VIH, no siempre es posible diferenciar entre los efectos no deseados causados por Zerit, los causados por cualquier otro medicamento que esté tomando al mismo tiempo, o por complicaciones de la infección. Por esta razón, es importante que informe a su médico de cualquier cambio que detecte en su salud.

Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces con los medicamentos para el VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

El tratamiento con estavudina (Zerit) a menudo provoca una pérdida de grasa de las piernas, brazos y cara (lipoatrofia). Esta pérdida de grasa corporal ha demostrado no ser completamente reversible después de la interrupción del tratamiento con estavudina. Su médico debe monitorizar los signos de lipoatrofia. Informe a su médico si nota cualquier pérdida de grasa de sus piernas, brazos y cara. Si estos signos se producen, se debe interrumpir el tratamiento con Zerit y cambiar el tratamiento frente al VIH.

Se han notificado los siguientes efectos adversos en pacientes tratados con Zerit:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- hiperlactatemia asintomática (aumento de ácido en su sangre)
- lipoatrofia
- depresión
- síntomas neurológicos periféricos incluyendo neuropatía periférica, parestesia, y neuritis periférica (enflaquecimiento, debilidad, hormigueo o dolor en los brazos y las piernas)
- mareo, vómitos anormales, dolor de cabeza
- insomnio (dificultad para dormir), somnolencia (adormecimiento), pensamientos anormales
- náusea, dolor abdominal (dolor o molestias en el estómago)
- náuseas, dispepsia (indigestión)
- erupción cutánea, prurito (picor)
- fatiga (cansancio extremo)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- acidosis láctica (aumento de ácido en su sangre) en algunos casos incluyendo debilidad motora (debilidad en sus brazos, piernas o manos)
- ginecomastia (aumento de los senos en los hombres)
- anorexia (pérdida de apetito), ansiedad, inestabilidad emocional
- pancreatitis (inflamación del páncreas), vómitos
- hepatitis (inflamación del hígado), ictericia (color amarillo en la piel o en los ojos)
- urticaria (erupción pruriginosa), artralgia (dolor en las articulaciones)
- mialgia (dolor muscular), astenia (cansancio inusual o debilidad)

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- anemia
- hiperglucemia (niveles altos de azúcar en sangre)
- esteatosis hepática (grasa en el hígado)

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- trombocitopenia, neutropenia (trastornos de la sangre)
- diabetes mellitus
- debilidad motora (notificada más frecuentemente como hiperlactatemia sintomática o síndrome de acidosis láctica)
- fracaso hepático

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Zerit**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase, en la etiqueta del frasco y/o el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 25°C (blíster de aclar/alu).

No conservar a temperatura superior a 30°C (frascos de polietileno de alta densidad (HDPE)).

Conservar en el embalaje original.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase y información adicional**

### **Composición de Zerit**

- El principio activo es estavudina (15 mg).
- Los demás componentes del polvo contenido en la cápsula dura son: lactosa (120 mg), estearato de magnesio, celulosa microcristalina y almidón glicolato sódico.
- Los componentes de la cubierta de la cápsula son gelatina, colorante óxido de hierro (E172), dióxido de silicón, laurilsulfato sódico y colorante dióxido de titanio (E171).
- Las cubiertas de las cápsulas están marcadas utilizando tinta de impresión comestible de color negro que contiene shellac, propilenglicol, agua purificada, hidróxido de potasio y óxido de hierro (E172).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Las cápsulas duras de Zerit 15 mg son de color rojo y amarillo y están marcadas con las siglas “BMS 1964” en una parte y “15” en la otra.

Zerit 15 mg cápsulas duras se comercializa en blísteres de 56 cápsulas duras o en frascos de 60 cápsulas duras. Para ayudar a proteger las cápsulas de la humedad excesiva, los frascos incluyen una cápsula con agente desecante.

**Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

Titular de la autorización de comercialización  
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irlanda

Responsable de la fabricación

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

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough  
Kent, ME11 5EL  
Reino Unido

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**Belgique/België/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 36 1 301 9700

**България**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Тел.: + 359 800 12 400

**Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel.: + 36 1 301 9700

**Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Malta**

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

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: + 49 89 12741-0

**Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tel: + 372 640 1030

**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: + 385 1 2078 508

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 371 67708347

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,  
S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**România**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 386 1 2355 100

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 59298411

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 030

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +44 (0800) 731 1736

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.



## Prospecto: información para el usuario

### Zerit 20 mg cápsulas duras Estavudina

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Zerit y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zerit
3. Cómo tomar Zerit
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zerit
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Zerit y para qué se utiliza

Zerit pertenece a un grupo particular de medicamentos antivirales, también conocidos como antirretrovirales, llamado inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTIs).

Se utilizan para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Este medicamento, en combinación con otros antirretrovirales, reduce la carga viral del VIH y la mantiene a un bajo nivel. También produce un incremento del recuento de células CD4. Estas células CD4 juegan un papel importante en el mantenimiento de un sistema inmune sano para ayudar a luchar contra la infección. La respuesta al tratamiento con Zerit varía entre los pacientes. Por lo tanto, su médico deberá controlar la eficacia de su tratamiento.

Zerit puede mejorar su estado, pero no cura su infección por VIH. Mientras esté tomando este medicamento aun puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antiviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas. Durante el tratamiento, pueden aparecer otras infecciones ligadas a una inmunidad deficiente (infecciones oportunistas). Estas infecciones requerirán tratamiento específico y en ocasiones preventivo.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zerit

##### No tome Zerit

- Si es alérgico a la estavudina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Contacte con su médico o farmacéutico y pídale consejo.
- Si está tomando didanosina, utilizada para el tratamiento de la infección por el VIH.

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Zerit.

Antes de iniciar el tratamiento con Zerit, debe informar a su médico:

- si padece enfermedad renal o enfermedad hepática (como hepatitis)

- si ha tenido neuropatía periférica (entumecimiento persistente, hormigueo o dolor en los pies y/o manos)
- si ha padecido pancreatitis (inflamación del páncreas).

Zerit puede provocar algunas veces un efecto indeseable fatal llamado acidosis láctica, junto con un aumento del tamaño del hígado. Esta afección normalmente no aparece hasta pocos meses después del inicio del tratamiento. Este raro pero muy grave efecto indeseable ocurre más a menudo en mujeres, particularmente si tienen sobrepeso. Además, se han observado raramente casos de fallo hepático/fallo renal o hepatitis fatal.

Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con medicamentos antirretrovirales tienen un mayor riesgo de efectos adversos hepáticos graves y potencialmente mortales y pueden requerir análisis de sangre para control de la función hepática.

Debe consultar con su médico si aparecen los siguientes síntomas:

- entumecimiento persistente, hormigueo o dolor en los pies y/o manos (esto podría indicar el inicio de una neuropatía periférica, un efecto indeseable de tipo nervioso), debilidad muscular
- dolor abdominal, náuseas o vómitos
- respiración profunda rápida, somnolencia (que podrían ser indicativos de pancreatitis, alteraciones hepáticas como hepatitis o acidosis láctica).

En algunos pacientes con infección por VIH (SIDA) avanzada y antecedentes de infección oportunista, pueden aparecer signos y síntomas de inflamación de infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas son debidos a una mejora en la respuesta inmune del organismo, permitiéndole combatir infecciones que estaban presentes sin ningún síntoma aparente. Si observa cualquier síntoma de infección, por favor informe a su médico inmediatamente. Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal) poco después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, parpadeos, temblor o hiperactividad, por favor informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

Durante el tratamiento con Zerit a menudo se produce una pérdida gradual de grasa subcutánea (grasa que se encuentra por debajo de la piel), que es más notable en la cara y en las piernas y brazos. Contacte con su médico si nota tales cambios.

#### *Problemas óseos*

Algunos pacientes que reciben Zerit pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido óseo provocada por la pérdida de aporte de sangre al hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y el índice de masa corporal elevado. Los síntomas de la osteonecrosis son rigidez en las articulaciones, dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla y hombro) y dificultad de movimiento. Si nota cualquiera de estos síntomas, por favor informe a su médico.

#### **Otros medicamentos y Zerit**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

No tome Zerit si está tomando didanosina, utilizada para el tratamiento de la infección por el VIH.

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos porque podrían producirse interacciones indeseables:

- zidovudina, utilizada para el tratamiento de la infección por el VIH
- doxorrubicina, utilizada para el tratamiento del cáncer
- ribavirina, utilizada para el tratamiento de la infección por hepatitis C

### **Toma de Zerit con alimentos y bebidas**

Para un máximo efecto, Zerit debe tomarse con el estómago vacío, y preferiblemente al menos una hora antes de las comidas. Si esto no fuera posible, las cápsulas también pueden tomarse con una comida ligera.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

#### *Embarazo*

Consulte con su médico para discutir sobre los posibles efectos adversos y los beneficios y riesgos que la terapia antirretroviral puede tener sobre usted y sobre su niño. Se han comunicado casos de acidosis láctica (en ocasiones mortal) en mujeres embarazadas que recibieron Zerit en combinación con otros tratamientos antirretrovirales.

Si ha tomado Zerit durante su embarazo, su médico puede requerir análisis de sangre regulares y otras pruebas diagnósticas para vigilar el desarrollo de su niño. En niños cuyas madres tomaron NTIs durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH superaba el riesgo de reacciones adversas.

#### *Lactancia*

Informe a su médico si se encuentra en periodo de lactancia. Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no den el pecho bajo ninguna circunstancia, para evitar la transmisión del VIH al niño.

### **Conducción y uso de máquinas**

Zerit puede producir mareos y somnolencia.

Si nota cualquiera de estos efectos, no conduzca ni use herramientas o máquinas.

### **Zerit contiene lactosa**

Estas cápsulas contienen lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

## **3. Cómo tomar Zerit**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. Su médico ha determinado su dosis diaria en relación a su peso y características individuales. Siga atentamente estas recomendaciones porque ellas le darán el mejor medio para retrasar el desarrollo de una resistencia a este medicamento. No modifique usted mismo la dosis. Continúe tomando este medicamento hasta que su médico le aconseje lo contrario.

Para adultos con peso igual o superior a 30 kg, la dosis normal de inicio es de 30 ó 40 mg administrados dos veces al día (con un intervalo aproximado de 12 horas entre cada dosis).

Para obtener una absorción óptima, las cápsulas deben tragarse con un vaso de agua, preferentemente al menos una hora antes de las comidas y con el estómago vacío. Si esto no fuera posible, Zerit también puede tomarse con una comida ligera.

Si tiene problemas para tragar las cápsulas, consulte con su médico la posibilidad de cambiar a la forma líquida de este medicamento, o bien puede abrir con cuidado la cápsula y mezclar su contenido con algún alimento.

#### **Uso en niños**

Para niños con peso igual o superior a 30 kg, la dosis normal de inicio es de 30 ó 40 mg administrados dos veces al día (con un intervalo aproximado de 12 horas entre cada dosis).

Los niños mayores de tres meses, cuyo peso corporal sea inferior a 30 kg, deben recibir 1 mg/kg dos veces al día.

### **Si toma más Zerit del que debe**

Si ha tomado demasiadas cápsulas o si alguien accidentalmente traga alguna, no existe peligro inmediato. Sin embargo, debe acudir a su médico o al hospital más cercano para consulta.

### Si olvidó tomar Zerit

Si accidentalmente olvida tomarse una dosis, simplemente tome su dosis normal cuando le corresponda la dosis siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### Si interrumpe el tratamiento con Zerit

La decisión de interrumpir el tratamiento con Zerit debe ser comentada con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Durante el tratamiento de la infección por el VIH, no siempre es posible diferenciar entre los efectos no deseados causados por Zerit, los causados por cualquier otro medicamento que esté tomando al mismo tiempo, o por complicaciones de la infección. Por esta razón, es importante que informe a su médico de cualquier cambio que detecte en su salud.

Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces con los medicamentos para el VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

El tratamiento con estavudina (Zerit) a menudo provoca una pérdida de grasa de las piernas, brazos y cara (lipoatrofia). Esta pérdida de grasa corporal ha demostrado no ser completamente reversible después de la interrupción del tratamiento con estavudina. Su médico debe monitorizar los signos de lipoatrofia. Informe a su médico si nota cualquier pérdida de grasa de sus piernas, brazos y cara. Si estos signos se producen, se debe interrumpir el tratamiento con Zerit y cambiar el tratamiento frente al VIH.

Se han notificado los siguientes efectos adversos en pacientes tratados con Zerit:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- hiperlactatemia asintomática (aumento de ácido en su sangre)
- lipoatrofia
- depresión
- síntomas neurológicos periféricos incluyendo neuropatía periférica, parestesia, y neuritis periférica (entumecimiento, debilidad, hormigueo o dolor en los brazos y las piernas)
- mareo, sueño anormales, dolor de cabeza
- insomnio (dificultad para dormir), somnolencia (adormecimiento), pensamientos anormales
- diarrea, dolor abdominal (dolor o molestias en el estómago)
- náuseas, dispepsia (indigestión)
- erupción cutánea, prurito (picor)
- fatiga (cansancio extremo)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- acidosis láctica (aumento de ácido en su sangre) en algunos casos incluyendo debilidad motora (debilidad en sus brazos, piernas o manos)
- ginecomastia (aumento de los senos en los hombres)
- anorexia (pérdida de apetito), ansiedad, inestabilidad emocional
- pancreatitis (inflamación del páncreas), vómitos
- hepatitis (inflamación del hígado), ictericia (color amarillo en la piel o en los ojos)
- urticaria (erupción pruriginosa), artralgia (dolor en las articulaciones)
- mialgia (dolor muscular), astenia (cansancio inusual o debilidad)

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- anemia
- hiperglucemia (niveles altos de azúcar en sangre)
- esteatosis hepática (grasa en el hígado)

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- trombocitopenia, neutropenia (trastornos de la sangre)
- diabetes mellitus
- debilidad motora (notificada más frecuentemente como hiperlactatemia sintomática o síndrome de acidosis láctica)
- fracaso hepático

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarse directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Zerit**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase, en la etiqueta del frasco y/o el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 25°C (blíster de aclar/alu).

No conservar a temperatura superior a 30°C (frascos de polietileno de alta densidad (HDPE)).

Conservar en el embalaje original.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Zerit**

- El principio activo es estavudina (20 mg).
- Los demás componentes del polvo contenido en la cápsula dura son: lactosa (180 mg), estearato de magnesio, celulosa microcristalina y almidón glicolato sódico.
- Los componentes de la cubierta de la cápsula son gelatina, colorante óxido de hierro (E172), óxido de silicón, laurilsulfato sódico y colorante dióxido de titanio (E171).
- Las cubiertas de las cápsulas están marcadas utilizando tinta de impresión comestible de color negro que contiene shellac, propilenglicol, agua purificada, hidróxido de potasio y óxido de hierro (E172).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Las cápsulas duras de Zerit 20 mg son de color marrón y están marcadas con las siglas “BMS 1965” en una parte y “20” en la otra.

Zerit 20 mg cápsulas duras se comercializa en blísteres de 56 cápsulas duras o en frascos de 60 cápsulas duras. Para ayudar a proteger las cápsulas de la humedad excesiva, los frascos incluyen una cápsula con agente desecante.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

Titular de la autorización de comercialización

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irlanda

Responsable de la fabricación  
Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Italia

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough  
Kent, ME11 5EL  
Reino Unido

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**Belgique/België/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 370 52 369 100

**България**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Тел.: + 359 800 12 400

**Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel.: + 36 1 301 9700

**Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Malta**

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

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: + 49 89 121 42-0

**Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tel: + 372 640 1030  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: + 385 1 2078 508

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 371 67708347

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,  
S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**România**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 386 1 2355 100

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 59298411

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 030

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +44 (0800) 731 1736

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

## Prospecto: información para el usuario

### Zerit 30 mg cápsulas duras Estavudina

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Zerit y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zerit
3. Cómo tomar Zerit
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zerit
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Zerit y para qué se utiliza

Zerit pertenece a un grupo particular de medicamentos antivirales, también conocidos como antirretrovirales, llamado inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTIs).

Se utilizan para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Este medicamento, en combinación con otros antirretrovirales, reduce la carga viral del VIH y la mantiene a un bajo nivel. También produce un incremento del recuento de células CD4. Estas células CD4 juegan un papel importante en el mantenimiento de un sistema inmune sano para ayudar a luchar contra la infección. La respuesta al tratamiento con Zerit varía entre los pacientes. Por lo tanto, su médico deberá controlar la eficacia de su tratamiento.

Zerit puede mejorar su estado, pero no cura su infección por VIH. Mientras esté tomando este medicamento aun puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antiviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas. Durante el tratamiento, pueden aparecer otras infecciones ligadas a una inmunidad deficiente (infecciones oportunistas). Estas infecciones requerirán tratamiento específico y en ocasiones preventivo.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zerit

##### No tome Zerit

- Si es alérgico a la estavudina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Contacte con su médico o farmacéutico y pídale consejo.
- Si está tomando didanosina, utilizada para el tratamiento de la infección por el VIH.

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Zerit.

Antes de iniciar el tratamiento con Zerit, debe informar a su médico:

- si padece enfermedad renal o enfermedad hepática (como hepatitis)



- si ha tenido neuropatía periférica (entumecimiento persistente, hormigueo o dolor en los pies y/o manos)
- si ha padecido pancreatitis (inflamación del páncreas).

Zerit puede provocar algunas veces un efecto indeseable fatal llamado acidosis láctica, junto con un aumento del tamaño del hígado. Esta afección normalmente no aparece hasta pocos meses después del inicio del tratamiento. Este raro pero muy grave efecto indeseable ocurre más a menudo en mujeres, particularmente si tienen sobrepeso. Además, se han observado raramente casos de fallo hepático/fallo renal o hepatitis fatal.

Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con medicamentos antirretrovirales tienen un mayor riesgo de efectos adversos hepáticos graves y potencialmente mortales y pueden requerir análisis de sangre para control de la función hepática.

Debe consultar con su médico si aparecen los siguientes síntomas:

- entumecimiento persistente, hormigueo o dolor en los pies y/o manos (esto podría indicar el inicio de una neuropatía periférica, un efecto indeseable de tipo nervioso), debilidad muscular
- dolor abdominal, náuseas o vómitos
- respiración profunda rápida, somnolencia (que podrían ser indicativos de pancreatitis, alteraciones hepáticas como hepatitis o acidosis láctica).

En algunos pacientes con infección por VIH (SIDA) avanzada y antecedentes de infección oportunista, pueden aparecer signos y síntomas de inflamación de infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas son debidos a una mejora en la respuesta inmune del organismo, permitiéndole combatir infecciones que estaban presentes sin ningún síntoma aparente. Si observa cualquier síntoma de infección, por favor informe a su médico inmediatamente. Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal) poco después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, parpadeos, temblor o hiperactividad, por favor informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

Durante el tratamiento con Zerit a menudo se produce una pérdida gradual de grasa subcutánea (grasa que se encuentra por debajo de la piel), que es más notable en la cara y en las piernas y brazos. Contacte con su médico si nota tales cambios.

#### *Problemas óseos*

Algunos pacientes que reciben Zerit pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido óseo provocada por la pérdida de aporte de sangre al hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y el índice de masa corporal elevado. Los síntomas de la osteonecrosis son rigidez en las articulaciones, dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla y hombro) y dificultad de movimiento. Si nota cualquiera de estos síntomas, por favor informe a su médico.

#### **Otros medicamentos y Zerit**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

No tome Zerit si está tomando didanosina, utilizada para el tratamiento de la infección por el VIH.

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos porque podrían producirse interacciones indeseables:

- zidovudina, utilizada para el tratamiento de la infección por el VIH
- doxorubicina, utilizada para el tratamiento del cáncer
- ribavirina, utilizada para el tratamiento de la infección por hepatitis C

### **Toma de Zerit con alimentos y bebidas**

Para un máximo efecto, Zerit debe tomarse con el estómago vacío, y preferiblemente al menos una hora antes de las comidas. Si esto no fuera posible, las cápsulas también pueden tomarse con una comida ligera.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

#### *Embarazo*

Consulte con su médico para discutir sobre los posibles efectos adversos y los beneficios y riesgos que la terapia antirretroviral puede tener sobre usted y sobre su niño. Se han comunicado casos de acidosis láctica (en ocasiones mortal) en mujeres embarazadas que recibieron Zerit en combinación con otros tratamientos antirretrovirales.

Si ha tomado Zerit durante su embarazo, su médico puede requerir análisis de sangre regulares y otras pruebas diagnósticas para vigilar el desarrollo de su niño. En niños cuyas madres tomaron ZVIs durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH supera el riesgo de reacciones adversas.

#### *Lactancia*

Informe a su médico si se encuentra en periodo de lactancia. Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no den el pecho bajo ninguna circunstancia, para evitar la transmisión del VIH al niño.

### **Conducción y uso de máquinas**

Zerit puede producir mareos y somnolencia.

Si nota cualquiera de estos efectos, no conduzca ni use herramientas o máquinas.

### **Zerit contiene lactosa**

Estas cápsulas contienen lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

## **3. Cómo tomar Zerit**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. Su médico ha determinado su dosis diaria en relación a su peso y características individuales. Siga atentamente estas recomendaciones porque ellas le darán el mejor medio para retrasar el desarrollo de una resistencia a este medicamento. No modifique usted mismo la dosis. Continúe tomando este medicamento hasta que su médico le aconseje lo contrario.

Para adultos con peso igual o superior a 30 kg, la dosis normal de inicio es de 30 ó 40 mg administrados dos veces al día (con un intervalo aproximado de 12 horas entre cada dosis).

Para obtener una absorción óptima, las cápsulas deben tragarse con un vaso de agua, preferentemente al menos una hora antes de las comidas y con el estómago vacío. Si esto no fuera posible, Zerit también pueden tomarse con una comida ligera.

Si tiene problemas para tragar las cápsulas, consulte con su médico la posibilidad de cambiar a la forma líquida de este medicamento, o bien puede abrir con cuidado la cápsula y mezclar su contenido con un pequeño alimento.

#### **Uso en niños**

Para niños con peso igual o superior a 30 kg, la dosis normal de inicio es de 30 ó 40 mg administrados dos veces al día (con un intervalo aproximado de 12 horas entre cada dosis).

Los niños mayores de tres meses, cuyo peso corporal sea inferior a 30 kg, deben recibir 1 mg/kg dos veces al día.

### **Si toma más Zerit del que debe**

Si ha tomado demasiadas cápsulas o si alguien accidentalmente traga alguna, no existe peligro inmediato. Sin embargo, debe acudir a su médico o al hospital más cercano para consulta.

### Si olvidó tomar Zerit

Si accidentalmente olvida tomarse una dosis, simplemente tome su dosis normal cuando le corresponda la dosis siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### Si interrumpe el tratamiento con Zerit

La decisión de interrumpir el tratamiento con Zerit debe ser comentada con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Durante el tratamiento de la infección por el VIH, no siempre es posible diferenciar entre los efectos no deseados causados por Zerit, los causados por cualquier otro medicamento que esté tomando al mismo tiempo, o por complicaciones de la infección. Por esta razón, es importante que informe a su médico de cualquier cambio que detecte en su salud.

Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces con los medicamentos para el VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

El tratamiento con estavudina (Zerit) a menudo provoca una pérdida de grasa de las piernas, brazos y cara (lipoatrofia). Esta pérdida de grasa corporal ha demostrado no ser completamente reversible después de la interrupción del tratamiento con estavudina. Su médico debe monitorizar los signos de lipoatrofia. Informe a su médico si nota cualquier pérdida de grasa de sus piernas, brazos y cara. Si estos signos se producen, se debe interrumpir el tratamiento con Zerit y cambiar el tratamiento frente al VIH.

Se han notificado los siguientes efectos adversos en pacientes tratados con Zerit:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- hiperlactatemia asintomática (aumento de ácido en su sangre)
- lipoatrofia
- depresión
- síntomas neurológicos periféricos incluyendo neuropatía periférica, parestesia, y neuritis periférica (entumecimiento, debilidad, hormigueo o dolor en los brazos y las piernas)
- mareo, sueño anormales, dolor de cabeza
- insomnio (dificultad para dormir), somnolencia (adormecimiento), pensamientos anormales
- diarrea, dolor abdominal (dolor o molestias en el estómago)
- náuseas, dispepsia (indigestión)
- erupción cutánea, prurito (picor)
- fatiga (cansancio extremo)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- acidosis láctica (aumento de ácido en su sangre) en algunos casos incluyendo debilidad motora (debilidad en sus brazos, piernas o manos)
- ginecomastia (aumento de los senos en los hombres)
- anorexia (pérdida de apetito), ansiedad, inestabilidad emocional
- pancreatitis (inflamación del páncreas), vómitos
- hepatitis (inflamación del hígado), ictericia (color amarillo en la piel o en los ojos)
- urticaria (erupción pruriginosa), artralgia (dolor en las articulaciones)
- mialgia (dolor muscular), astenia (cansancio inusual o debilidad)

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- anemia
- hiperglucemia (niveles altos de azúcar en sangre)
- esteatosis hepática (grasa en el hígado)

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- trombocitopenia, neutropenia (trastornos de la sangre)
- diabetes mellitus
- debilidad motora (notificada más frecuentemente como hiperlactatemia sintomática o síndrome de acidosis láctica)
- fracaso hepático

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarnos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Zerit**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase, en la etiqueta del frasco y/o el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 25°C (blíster de aclar/alu).

No conservar a temperatura superior a 30°C (frascos de polietileno de alta densidad (HDPE)).

Conservar en el embalaje original.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Zerit**

- El principio activo es estavudina (30 mg).
- Los demás componentes del polvo contenido en la cápsula dura son: lactosa (180 mg), estearato de magnesio, celulosa microcristalina y almidón glicolato sódico.
- Los componentes de la cubierta de la cápsula son gelatina, colorante óxido de hierro (E172), óxido de silicón, laurilsulfato sódico y colorante dióxido de titanio (E171).
- Las cubiertas de las cápsulas están marcadas utilizando tinta de impresión comestible de color negro que contiene shellac, propilenglicol, agua purificada, hidróxido de potasio y óxido de hierro (E172).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Las cápsulas duras de Zerit 30 mg son de color naranja claro y naranja oscuro y están marcadas con las siglas "BMS 1966" en una parte y "30" en la otra.

Zerit 30 mg cápsulas duras se comercializa en blísteres de 56 cápsulas duras o en frascos de 60 cápsulas duras. Para ayudar a proteger las cápsulas de la humedad excesiva, los frascos incluyen una cápsula con agente desecante.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

Titular de la autorización de comercialización

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irlanda

Responsable de la fabricación  
Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Italia

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough  
Kent, ME11 5EL  
Reino Unido

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**Belgique/België/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 370 52 369 100

**България**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Тел.: + 359 800 12 400

**Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel.: + 36 1 301 9700

**Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Malta**

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

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: + 49 89 121 42-0

**Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tel: + 372 640 1030  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: + 385 1 2078 508

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 371 67708347

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,  
S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**România**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 386 1 2355 100

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 59298411

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 030

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +44 (0800) 731 1736

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

## Prospecto: información para el usuario

### Zerit 40 mg cápsulas duras Estavudina

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Zerit y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zerit
3. Cómo tomar Zerit
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zerit
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Zerit y para qué se utiliza

Zerit pertenece a un grupo particular de medicamentos antivirales, también conocidos como antirretrovirales, llamado inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTIs).

Se utilizan para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Este medicamento, en combinación con otros antirretrovirales, reduce la carga viral del VIH y la mantiene a un bajo nivel. También produce un incremento del recuento de células CD4. Estas células CD4 juegan un papel importante en el mantenimiento de un sistema inmune sano para ayudar a luchar contra la infección. La respuesta al tratamiento con Zerit varía entre los pacientes. Por lo tanto, su médico deberá controlar la eficacia de su tratamiento.

Zerit puede mejorar su estado, pero no cura su infección por VIH. Mientras esté tomando este medicamento aun puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antiviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas. Durante el tratamiento, pueden aparecer otras infecciones ligadas a una inmunidad deficiente (infecciones oportunistas). Estas infecciones requerirán tratamiento específico y en ocasiones preventivo.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zerit

##### No tome Zerit

- Si es alérgico a la estavudina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Contacte con su médico o farmacéutico y pídale consejo.
- Si está tomando didanosina, utilizada para el tratamiento de la infección por el VIH.

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Zerit.

Antes de iniciar el tratamiento con Zerit, debe informar a su médico:

- si padece enfermedad renal o enfermedad hepática (como hepatitis)

- si ha tenido neuropatía periférica (entumecimiento persistente, hormigueo o dolor en los pies y/o manos)
- si ha padecido pancreatitis (inflamación del páncreas).

Zerit puede provocar algunas veces un efecto indeseable fatal llamado acidosis láctica, junto con un aumento del tamaño del hígado. Esta afección normalmente no aparece hasta pocos meses después del inicio del tratamiento. Este raro pero muy grave efecto indeseable ocurre más a menudo en mujeres, particularmente si tienen sobrepeso. Además, se han observado raramente casos de fallo hepático/fallo renal o hepatitis fatal.

Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con medicamentos antirretrovirales tienen un mayor riesgo de efectos adversos hepáticos graves y potencialmente mortales y pueden requerir análisis de sangre para control de la función hepática.

Debe consultar con su médico si aparecen los siguientes síntomas:

- entumecimiento persistente, hormigueo o dolor en los pies y/o manos (esto podría indicar el inicio de una neuropatía periférica, un efecto indeseable de tipo nervioso), debilidad muscular, dolor abdominal, náuseas o vómitos
- respiración profunda rápida, somnolencia (que podrían ser indicativos de pancreatitis, alteraciones hepáticas como hepatitis o acidosis láctica).

En algunos pacientes con infección por VIH (SIDA) avanzada y antecedentes de infección oportunista, pueden aparecer signos y síntomas de inflamación de infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas son debidos a una mejora en la respuesta inmune del organismo, permitiéndole combatir infecciones que estaban presentes sin ningún síntoma aparente. Si observa cualquier síntoma de infección, por favor informe a su médico inmediatamente. Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal) poco después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, parpadeos, temblor o hiperactividad, por favor informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

Durante el tratamiento con Zerit a menudo se produce una pérdida gradual de grasa subcutánea (grasa que se encuentra por debajo de la piel), que es más notable en la cara y en las piernas y brazos. Contacte con su médico si nota tales cambios.

#### *Problemas óseos*

Algunos pacientes que reciben Zerit pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido óseo provocada por la pérdida de aporte de sangre al hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y el índice de masa corporal elevado. Los síntomas de la osteonecrosis son rigidez en las articulaciones, dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla y hombro) y dificultad de movimiento. Si nota cualquiera de estos síntomas, por favor informe a su médico.

#### **Otros medicamentos y Zerit**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

No tome Zerit si está tomando didanosina, utilizada para el tratamiento de la infección por el VIH.

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos porque podrían producirse interacciones indeseables:

- zidovudina, utilizada para el tratamiento de la infección por el VIH
- doxorubicina, utilizada para el tratamiento del cáncer
- ribavirina, utilizada para el tratamiento de la infección por hepatitis C



### **Toma de Zerit con alimentos y bebidas**

Para un máximo efecto, Zerit debe tomarse con el estómago vacío, y preferiblemente al menos una hora antes de las comidas. Si esto no fuera posible, las cápsulas también pueden tomarse con una comida ligera.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

#### *Embarazo*

Consulte con su médico para discutir sobre los posibles efectos adversos y los beneficios y riesgos que la terapia antirretroviral puede tener sobre usted y sobre su niño. Se han comunicado casos de acidosis láctica (en ocasiones mortal) en mujeres embarazadas que recibieron Zerit en combinación con otros tratamientos antirretrovirales.

Si ha tomado Zerit durante su embarazo, su médico puede requerir análisis de sangre regulares y otras pruebas diagnósticas para vigilar el desarrollo de su niño. En niños cuyas madres tomaron Zerit durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH supera el riesgo de reacciones adversas.

#### *Lactancia*

Informe a su médico si se encuentra en periodo de lactancia. Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no den el pecho bajo ninguna circunstancia, para evitar la transmisión del VIH al niño.

### **Conducción y uso de máquinas**

Zerit puede producir mareos y somnolencia.

Si nota cualquiera de estos efectos, no conduzca ni use herramientas o máquinas.

### **Zerit contiene lactosa**

Estas cápsulas contienen lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

## **3. Cómo tomar Zerit**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. Su médico ha determinado su dosis diaria en relación a su peso y características individuales. Siga atentamente estas recomendaciones porque ellas le darán el mejor medio para retrasar el desarrollo de una resistencia a este medicamento. No modifique usted mismo la dosis. Continúe tomando este medicamento hasta que su médico le aconseje lo contrario.

Para adultos con peso igual o superior a 30 kg, la dosis normal de inicio es de 30 ó 40 mg administrados dos veces al día (con un intervalo aproximado de 12 horas entre cada dosis).

Para obtener una absorción óptima, las cápsulas deben tragarse con un vaso de agua, preferentemente al menos una hora antes de las comidas y con el estómago vacío. Si esto no fuera posible, Zerit también pueden tomarse con una comida ligera.

Si tiene problemas para tragar las cápsulas, consulte con su médico la posibilidad de cambiar a la forma líquida de este medicamento, o bien puede abrir con cuidado la cápsula y mezclar su contenido con un pequeño alimento.

#### **Uso en niños**

Para niños con peso igual o superior a 30 kg, la dosis normal de inicio es de 30 ó 40 mg administrados dos veces al día (con un intervalo aproximado de 12 horas entre cada dosis).

Los niños mayores de tres meses, cuyo peso corporal sea inferior a 30 kg, deben recibir 1 mg/kg dos veces al día.

### **Si toma más Zerit del que debe**

Si ha tomado demasiadas cápsulas o si alguien accidentalmente traga alguna, no existe peligro inmediato. Sin embargo, debe acudir a su médico o al hospital más cercano para consulta.

### **Si olvidó tomar Zerit**

Si accidentalmente olvida tomarse una dosis, simplemente tome su dosis normal cuando le corresponda la dosis siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### **Si interrumpe el tratamiento con Zerit**

La decisión de interrumpir el tratamiento con Zerit debe ser comentada con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Durante el tratamiento de la infección por el VIH, no siempre es posible diferenciar entre los efectos no deseados causados por Zerit, los causados por cualquier otro medicamento que esté tomando al mismo tiempo, o por complicaciones de la infección. Por esta razón, es importante que informe a su médico de cualquier cambio que detecte en su salud.

Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces con los medicamentos para el VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

El tratamiento con estavudina (Zerit) a menudo provoca una pérdida de grasa de las piernas, brazos y cara (lipoatrofia). Esta pérdida de grasa corporal ha demostrado no ser completamente reversible después de la interrupción del tratamiento con estavudina. Su médico debe monitorizar los signos de lipoatrofia. Informe a su médico si nota cualquier pérdida de grasa de sus piernas, brazos y cara. Si estos signos se producen, se debe interrumpir el tratamiento con Zerit y cambiar el tratamiento frente al VIH.

Se han notificado los siguientes efectos adversos en pacientes tratados con Zerit:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- hiperlactatemia asintomática (aumento de ácido en su sangre)
- lipoatrofia
- depresión
- síntomas neurológicos periféricos incluyendo neuropatía periférica, parestesia, y neuritis periférica (entumecimiento, debilidad, hormigueo o dolor en los brazos y las piernas)
- mareo, sueño anormales, dolor de cabeza
- insomnio (dificultad para dormir), somnolencia (adormecimiento), pensamientos anormales
- diarrea, dolor abdominal (dolor o molestias en el estómago)
- náuseas, dispepsia (indigestión)
- erupción cutánea, prurito (picor)
- fatiga (cansancio extremo)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- acidosis láctica (aumento de ácido en su sangre) en algunos casos incluyendo debilidad motora (debilidad en sus brazos, piernas o manos)
- ginecomastia (aumento de los senos en los hombres)
- anorexia (pérdida de apetito), ansiedad, inestabilidad emocional
- pancreatitis (inflamación del páncreas), vómitos
- hepatitis (inflamación del hígado), ictericia (color amarillo en la piel o en los ojos)
- urticaria (erupción pruriginosa), artralgia (dolor en las articulaciones)
- mialgia (dolor muscular), astenia (cansancio inusual o debilidad)

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- anemia
- hiperglucemia (niveles altos de azúcar en sangre)
- esteatosis hepática (grasa en el hígado)

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- trombocitopenia, neutropenia (trastornos de la sangre)
- diabetes mellitus
- debilidad motora (notificada más frecuentemente como hiperlactatemia sintomática o síndrome de acidosis láctica)
- fracaso hepático

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarse directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Zerit**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase, en la etiqueta del frasco y/o el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 25°C (blíster de aclar/alu).

No conservar a temperatura superior a 30°C (frascos de polietileno de alta densidad (HDPE)).

Conservar en el embalaje original.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Zerit**

- El principio activo es estavudina (40 mg).
- Los demás componentes del polvo contenido en la cápsula dura son: lactosa (240 mg), estearato de magnesio, celulosa microcristalina y almidón glicolato sódico.
- Los componentes de la cubierta de la cápsula son gelatina, colorante óxido de hierro (E172), óxido de silicio, laurilsulfato sódico y colorante dióxido de titanio (E171).
- Las cubiertas de las cápsulas están marcadas utilizando tinta de impresión comestible de color negro que contiene shellac, propilenglicol, agua purificada, hidróxido de potasio y óxido de hierro (E172).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Las cápsulas duras de Zerit 40 mg son de color naranja oscuro y están marcadas con las siglas “BMS 1967” en una parte y “40” en la otra.

Zerit 40 mg cápsulas duras se comercializa en blísteres de 56 cápsulas duras o en frascos de 60 cápsulas duras. Para ayudar a proteger las cápsulas de la humedad excesiva, los frascos incluyen una cápsula con agente desecante.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

Titular de la autorización de comercialización

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irlanda

Responsable de la fabricación  
Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Italia

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough  
Kent, ME11 5EL  
Reino Unido

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**Belgique/België/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 370 52 369 100

**България**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Тел.: + 359 800 12 400

**Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel.: + 36 1 301 9700

**Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Malta**

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

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: + 49 89 121 42-0

**Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tel: + 372 640 1030 Tlf: + 47 67 55 53 50

**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: + 385 1 2078 508

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 371 67708347

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,  
S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**România**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 386 1 2355 100

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 59298411

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 20

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +44 (0800) 731 1736

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

## Prospecto: información para el usuario

### Zerit 200 mg polvo para solución oral Estavudina

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Zerit y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zerit
3. Cómo tomar Zerit
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zerit
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Zerit y para qué se utiliza

Zerit pertenece a un grupo particular de medicamentos antivirales, también conocidos como antirretrovirales, llamado inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTIs).

Se utilizan para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Este medicamento, en combinación con otros antirretrovirales, reduce la carga viral del VIH y la mantiene a un bajo nivel. También produce un incremento del recuento de células CD4. Estas células CD4 juegan un papel importante en el mantenimiento de un sistema inmune sano para ayudar a luchar contra la infección. La respuesta al tratamiento con Zerit varía entre los pacientes. Por lo tanto, su médico deberá controlar la eficacia de su tratamiento.

Zerit puede mejorar su estado, pero no cura su infección por VIH. Mientras esté tomando este medicamento aun puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antiviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas. Durante el tratamiento, pueden aparecer otras infecciones ligadas a una inmunidad deficiente (infecciones oportunistas). Estas infecciones requerirán tratamiento específico y en ocasiones preventivo.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zerit

##### No tome Zerit

- Si es alérgico a la estavudina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Contacte con su médico o farmacéutico y pídale consejo.
- Si está tomando didanosina, utilizada para el tratamiento de la infección por el VIH.

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Zerit.

Antes de iniciar el tratamiento con Zerit, debe informar a su médico:

- si padece enfermedad renal o enfermedad hepática (como hepatitis)

- si ha tenido neuropatía periférica (entumecimiento persistente, hormigueo o dolor en los pies y/o manos)
- si ha padecido pancreatitis (inflamación del páncreas).

Zerit puede provocar algunas veces un efecto indeseable fatal llamado acidosis láctica, junto con un aumento del tamaño del hígado. Esta afección normalmente no aparece hasta pocos meses después del inicio del tratamiento. Este raro pero muy grave efecto indeseable ocurre más a menudo en mujeres, particularmente si tienen sobrepeso. Además, se han observado raramente casos de fallo hepático/fallo renal o hepatitis fatal.

Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con medicamentos antirretrovirales tienen un mayor riesgo de efectos adversos hepáticos graves y potencialmente mortales y pueden requerir análisis de sangre para control de la función hepática.

Debe consultar con su médico si aparecen los siguientes síntomas:

- entumecimiento persistente, hormigueo o dolor en los pies y/o manos (esto podría indicar el inicio de una neuropatía periférica, un efecto indeseable de tipo nervioso), debilidad muscular
- dolor abdominal, náuseas o vómitos
- respiración profunda rápida, somnolencia (que podrían ser indicativos de pancreatitis, alteraciones hepáticas como hepatitis o acidosis láctica).

En algunos pacientes con infección por VIH (SIDA) avanzada y antecedentes de infección oportunista, pueden aparecer signos y síntomas de inflamación de infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas son debidos a una mejora en la respuesta inmune del organismo, permitiéndole combatir infecciones que estaban presentes sin ningún síntoma aparente. Si observa cualquier síntoma de infección, por favor informe a su médico inmediatamente. Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal) poco después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, parpadeos, temblor o hiperactividad, por favor informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

Durante el tratamiento con Zerit a menudo se produce una pérdida gradual de grasa subcutánea (grasa que se encuentra por debajo de la piel), que es más notable en la cara y en las piernas y brazos. Contacte con su médico si nota tales cambios.

#### *Problemas óseos*

Algunos pacientes que reciben Zerit pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido óseo provocada por la pérdida de aporte de sangre al hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y el índice de masa corporal elevado. Los síntomas de la osteonecrosis son rigidez en las articulaciones, dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla y hombro) y dificultad de movimiento. Si nota cualquiera de estos síntomas, por favor informe a su médico.

#### **Otros medicamentos y Zerit**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

No tome Zerit si está tomando didanosina, utilizada para el tratamiento de la infección por el VIH.

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos porque podrían producirse interacciones indeseables:

- zidovudina, utilizada para el tratamiento de la infección por el VIH
- doxorubicina, utilizada para el tratamiento del cáncer
- ribavirina, utilizada para el tratamiento de la infección por hepatitis C

### **Toma de Zerit con alimentos y bebidas**

Para un máximo efecto, Zerit debe tomarse con el estómago vacío, y preferiblemente al menos una hora antes de las comidas. Si esto no fuera posible, Zerit también puede tomarse con una comida ligera.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

#### *Embarazo*

Consulte con su médico para discutir sobre los posibles efectos adversos y los beneficios y riesgos que la terapia antirretroviral puede tener sobre usted y sobre su niño. Se han comunicado casos de acidosis láctica (en ocasiones mortal) en mujeres embarazadas que recibieron Zerit en combinación con otros tratamientos antirretrovirales.

Si ha tomado Zerit durante su embarazo, su médico puede requerir análisis de sangre regulares y otras pruebas diagnósticas para vigilar el desarrollo de su niño. En niños cuyas madres tomaron Zerit durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH supera el riesgo de reacciones adversas.

#### *Lactancia*

Informe a su médico si se encuentra en periodo de lactancia. Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no den el pecho bajo ninguna circunstancia, para evitar la transmisión del VIH al niño.

### **Conducción y uso de máquinas**

Zerit puede producir mareos y somnolencia.

Si nota cualquiera de estos efectos, no conduzca ni use herramientas o máquinas.

### **Zerit contiene sacarosa y conservantes**

Después de la reconstitución con agua, la solución contiene 50 mg de sacarosa por ml de solución. Esto debe ser tenido en cuenta por los pacientes con diabetes mellitus. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento. Puede producir caries en los dientes.

Este medicamento contiene metilhidroxibenzoato (E218) y propilhidroxibenzoato (E216) que pueden producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

## **3. Cómo tomar Zerit**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. Su médico ha determinado su dosis diaria en relación a su peso y características individuales. Siga atentamente estas recomendaciones porque ellas le darán el mejor medio para retrasar el desarrollo de una resistencia a este medicamento. No modifique usted mismo la dosis. Continúe tomando este medicamento hasta que su médico le aconseje lo contrario.

Para adultos con peso igual o superior a 30 kg, la dosis normal de inicio es de 30 ó 40 mg administrados dos veces al día (con un intervalo aproximado de 12 horas entre cada dosis).

Para obtener una absorción óptima, Zerit debe administrarse al menos una hora antes de las comidas y con el estómago vacío. Si esto no fuera posible, Zerit también puede tomarse con una comida ligera.

Prepare la solución mezclando el polvo con 202 ml de agua, o añadiendo lentamente agua hasta el borde superior de la etiqueta del frasco, indicado por las señales de las flechas. Después cierre la tapa perfectamente y agite bien el frasco hasta que el polvo se disuelva completamente, y tómese o dispense la solución con el vasito dosificador incluido. Para lactantes a los que se debe administrar una dosis inferior a 10 ml, solicite a su farmacéutico una jeringa para administración oral de dimensiones adecuadas. No se preocupe si la solución queda ligeramente turbia después de mezclarla con agua; esto es normal. Si es necesario, consulte con su farmacéutico para preparar esta solución.

### **Uso en niños**



Para niños con peso igual o superior a 30 kg, la dosis normal de inicio es de 30 ó 40 mg administrados dos veces al día (con un intervalo aproximado de 12 horas entre cada dosis).

Los niños desde el nacimiento hasta 13 días de edad deben recibir 0,5 mg/kg dos veces al día. Los niños a partir de 14 días de edad cuyo peso corporal sea menor de 30 kg, deben recibir 1 mg/kg dos veces al día.

#### **Si toma más Zerit del que debe**

Si ha tomado demasiada solución o si alguien accidentalmente la ha tomado, no existe peligro inmediato. Sin embargo, debe acudir a su médico o al hospital más cercano para consulta.

#### **Si olvidó tomar Zerit**

Si accidentalmente olvida tomarse una dosis, simplemente tome su dosis normal cuando le corresponda la dosis siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Zerit**

La decisión de interrumpir el tratamiento con Zerit debe ser comentada con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Durante el tratamiento de la infección por el VIH, no siempre es posible diferenciar entre los efectos no deseados causados por Zerit, los causados por cualquier otro medicamento que esté tomando al mismo tiempo, o por complicaciones de la infección. Por esta razón, es importante que informe a su médico de cualquier cambio que detecte en su salud.

Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces con los medicamentos para el VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

El tratamiento con estavudina (Zerit) a menudo provoca una pérdida de grasa de las piernas, brazos y cara (lipoatrofia). Esta pérdida de grasa corporal ha demostrado no ser completamente reversible después de la interrupción del tratamiento con estavudina. Su médico debe monitorizar los signos de lipoatrofia. Informe a su médico si nota cualquier pérdida de grasa de sus piernas, brazos y cara. Si estos signos se producen, se debe interrumpir el tratamiento con Zerit y cambiar el tratamiento frente al VIH.

Se han notificado los siguientes efectos adversos en pacientes tratados con Zerit:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- hiperlactatemia asintomática (aumento de ácido en su sangre)
- lipoatrofia
- depresión
- síntomas neurológicos periféricos incluyendo neuropatía periférica, parestesia, y neuritis periférica (entumecimiento, debilidad, hormigueo o dolor en los brazos y las piernas)
- mareo, sueños anormales, dolor de cabeza
- insomnio (dificultad para dormir), somnolencia (adormecimiento), pensamientos anormales
- diarrea, dolor abdominal (dolor o molestias en el estómago)
- náuseas, dispepsia (indigestión)
- erupción cutánea, prurito (picor)
- fatiga (cansancio extremo)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- acidosis láctica (aumento de ácido en su sangre) en algunos casos incluyendo debilidad motora (debilidad en sus brazos, piernas o manos)
- ginecomastia (aumento de los senos en los hombres)
- anorexia (pérdida de apetito), ansiedad, inestabilidad emocional
- pancreatitis (inflamación del páncreas), vómitos
- hepatitis (inflamación del hígado), ictericia (color amarillo en la piel o en los ojos)
- urticaria (erupción pruriginosa), artralgia (dolor en las articulaciones)
- mialgia (dolor muscular), astenia (cansancio inusual o debilidad)

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- anemia
- hiperglucemia (niveles altos de azúcar en sangre)
- esteatosis hepática (grasa en el hígado)

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- trombocitopenia, neutropenia (trastornos de la sangre)
- diabetes mellitus
- debilidad motora (notificada más frecuentemente como hiperlactatemia sintomática o síndrome de acidosis láctica)
- fracaso hepático

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### **5. Conservación de Zerit**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco o en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar el polvo seco a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad excesiva.

La solución oral preparada es estable durante 30 días en nevera (2°C - 8°C).

Mantener el frasco perfectamente cerrado.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

#### **Contenido del envase e información adicional**

##### **Composición de Zerit**

- El principio activo es estavudina (200 mg).
- Los demás componentes del polvo son: saborizante cereza, metilhidroxibenzoato (E218), propilhidroxibenzoato (E216), dióxido de sílica, simeticona, carmelosa sódica, ácido sórbico, emulsificante esteárico y sacarosa.

### Aspecto del producto y contenido del envase

El polvo contiene 200 mg de estavudina. La solución reconstituida contiene 1 mg de estavudina por ml.

Antes de la reconstitución el polvo de Zerit se presenta como un polvo arenoso de color blanquecino a rosa pálido. Cuando se reconstituye con 202 ml de agua, se producen 210 ml de una solución turbia incolora a ligeramente rosada.

Zerit 200 mg polvo para solución oral se presenta en un frasco con 200 ml de solución.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

#### Titular de la autorización de comercialización

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Irlanda

#### Responsable de la fabricación

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Contrada Fontana del Ceraso

03012 Anagni (FR)

Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **Belgique/België/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

#### **Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.

Tel: +370 52 369140

#### **България**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.

Тел.: + 359 800 12 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

#### **Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.

Tel: + 420 221 016 111

#### **Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 1 301 9700

#### **Danmark**

Bristol-Myers Squibb

Tlf: + 45 45 93 05 66

#### **Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

#### **Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Tel: + 49 89 121 42-0

#### **Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.

Tel: + 31 (0)30 300 2222

#### **Eesti**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd

Tel: + 372 640 1030

#### **Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd

Tlf: + 47 67 55 53 50

#### **Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

#### **Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH

Tel: + 43 1 60 14 30

**España**

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

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: + 385 1 2078 508

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 371 67708347

**Polska**

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

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,  
S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**România**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 386 1 2355 100

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 59298411

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.