



## Wichtige Information zur Einschränkung der Anwendungsgebiete von ZERIT® (Stavudin) aufgrund potenziell schwerer Nebenwirkungen

**Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,  
sehr geehrte Frau Apothekerin, sehr geehrter Herr Apotheker,**

im Folgenden finden Sie wichtige Informationen zur Einschränkung der Anwendungsgebiete von ZERIT® (Stavudin) aufgrund potenziell schwerer Nebenwirkungen.

### Zusammenfassung

- Die Anwendungsgebiete von Stavudin (ZERIT® Hartkapseln und ZERIT® Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen) wurden eingeschränkt. Stavudin sollte nur dann verwendet werden, wenn es keine Alternativen gibt und in diesem Fall nur über den kürzest möglichen Zeitraum.
- Durch Post-Marketing-Sicherheitsberichte und publizierte Literatur wurde das Sicherheitsprofil von Stavudin, zu dem Laktatazidose, Lipoatrophie und periphere Neuropathie gehören, genauer bekannt und charakterisiert.
- Eine neue Auswertung hat ergeben, dass das Risiko einer potenziell schweren Toxizität bei Patienten unter Stavudin-Behandlung im Vergleich zu anderen HIV-Therapien erhöht ist.

### Weitere Informationen zu den Sicherheitsbedenken

Toxizitäten wie Laktatazidose, Lipoatrophie und periphere Neuropathie wurden als Nebenwirkungen, die mit der Anwendung von Stavudin assoziiert sind, identifiziert:

1. Fälle von Laktatazidose, mit einer geschätzten Sterblichkeitsrate von 30-50%, wurden unter Stavudin berichtet. Diese können in den ersten Monaten der Behandlung auftreten, jedoch auch viel später. Die Inzidenz einer Stavudin-assoziierten Laktatazidose betrug in Kohortenstudien und randomisierten klinischen Studien etwa 1%.<sup>1</sup>
2. Das Risiko einer Lipoatrophie ist bei Patienten, die Stavudin einnehmen, im Vergleich zu anderen nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmern (NRTIs) erhöht. In einer neueren Studie trat bei 42% der Patienten unter Stavudin in Woche 96 der Behandlung ein Fettverlust von mehr als 20% an den Extremitäten auf (Bestimmung mittels DEXA Scan). Die entsprechende Prozentzahl betrug 27% für Zidovudin und jeweils 9% für Tenofovir bzw. die Kontrollgruppe ohne NRTIs. Inzidenz und Schweregrad der Lipoatrophie nehmen über die Zeit zu und sind oft nach Abbruch der Stavudin-Behandlung nicht vollständig reversibel.<sup>2</sup>
3. Periphere Neuropathie wird bei bis zu 20% der Patienten, die mit Stavudin behandelt werden, berichtet. Bei Patienten mit Neuropathie in der Anamnese oder anderen Risikofaktoren (zum Beispiel exzessiver Alkoholkonsum, gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln wie Isoniazid und eingeschränkte Nierenfunktion) besteht ein besonderes Risiko.<sup>3,4</sup>

Aufgrund dieser Sicherheitsprobleme mit Stavudin bleibt das Nutzen-Risiko-Verhältnis nur für die ausgewählten Patienten positiv, für die keine geeigneten alternativen Therapieoptionen bestehen. Die Dauer der Behandlung mit ZERIT® sollte auf den kürzest möglichen Zeitraum begrenzt werden.

Unter Berücksichtigung dieser Daten wurden die Fachinformationen von ZERIT® Hartkapseln und ZERIT® Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen aktualisiert (siehe Anhang).

Diese Informationen wurden mit der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency) abgestimmt.

### Weitere Hinweise und Empfehlungen für Fachkreise

In Anbetracht der möglichen Risiken einer Stavudin-Anwendung muss für jeden Patienten eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen und nach Möglichkeit eine geeignete alternative Therapie sorgfältig in Betracht gezogen werden. Die Patienten müssen über die möglichen Risiken angemessen informiert werden.

### Meldung von Nebenwirkungen

Wir möchten Sie bitten, uns Verdachtsfälle von Nebenwirkungen, Schwangerschaften, Überdosierungen oder unerwartete therapeutische Effekte unter Therapie mit ZERIT® zu melden. Bitte stellen Sie uns in Ihrer Meldung so viele Informationen wie möglich zur Verfügung, einschließlich Angaben zur medizinischen Vorgeschichte, Begleitmedikation, sowie zu Beginn und zeitlichem Verlauf der Behandlung. Bitte senden Sie Ihre Meldung an:

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Arzneimittelsicherheit, 80632 München,  
Tel.: 089 / 12142-281, FAX: 089 / 12142-445

oder an das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Kurt Georg Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Telefax:  
0228/ 207-5207, oder elektronisch über das Internet:  
BfArM.de > Pharmakovigilanz > Formulare

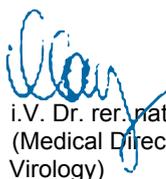
Für weitere medizinisch-wissenschaftliche Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung:  
Medical Information, Tel.: 089 / 12142-350, FAX: 089 / 12142-311,  
e-Mail: medwiss.info@bms.com

Mit freundlichen Grüßen

BRISTOL-MYERS SQUIBB GmbH & Co. KGaA



ppa. Dr. med. Bernd Winterhalter  
(Executive Medical Director)



i.V. Dr. rer. nat. Michael May  
(Medical Director Immunoscience &  
Virology)

## Anhang

### Geänderter Wortlaut der Fachinformationen für ZERIT<sup>®</sup> Hartkapseln und ZERIT<sup>®</sup> Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

#### ZERIT<sup>®</sup> Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

**4.1 Anwendungsgebiete:** ZERIT<sup>®</sup> ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-infizierten erwachsenen Patienten und Kindern ab der Geburt nur dann indiziert, wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können. Die Dauer der Behandlung mit ZERIT<sup>®</sup> sollte auf den kürzest möglichen Zeitraum begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Für Patienten, die eine Behandlung mit ZERIT<sup>®</sup> beginnen, sollte die Behandlungsdauer auf den kürzest möglichen Zeitraum begrenzt werden, danach sollte nach Möglichkeit die Umstellung auf eine geeignete Therapiealternative erfolgen. Patienten, die die Therapie mit ZERIT<sup>®</sup> fortsetzen, sollten häufig untersucht werden und wann immer möglich auf eine geeignete Therapiealternative umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### ZERIT<sup>®</sup> Hartkapseln

**4.1 Anwendungsgebiete:** ZERIT<sup>®</sup> ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-infizierten erwachsenen Patienten und Kindern ab einem Alter von 3 Monaten nur dann indiziert, wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können. Die Dauer der Behandlung mit ZERIT<sup>®</sup> sollte auf den kürzest möglichen Zeitraum begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Für Patienten, die eine Behandlung mit ZERIT<sup>®</sup> beginnen, sollte die Behandlungsdauer auf den kürzest möglichen Zeitraum begrenzt werden, danach sollte nach Möglichkeit die Umstellung auf ein geeignete Therapiealternative erfolgen. Patienten, die die Therapie mit ZERIT<sup>®</sup> fortsetzen, sollten häufig untersucht werden und wann immer möglich auf eine geeignete Therapiealternative umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

## REFERENZEN

1. Lactic Acidosis International Study Group. Risk factors for lactic acidosis and severe hyperlactataemia in HIV-1-infected adults exposed to antiretroviral therapy. *AIDS* 2007; 21:2455-2464.
2. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, et al, for the AIDS Clinical Trials Group Study A5142 Team. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infections. *N Engl J Med* 2008; 358: 2095-2106.
3. Cherry CL, Skolasky RL, Lal L, et al. Antiretroviral use and other risks for HIV-associated neuropathies in an international cohort. *Neurology* 2006; 66:867-873.
4. Smyth K, Affandi JS, McArthur JC, et al. Prevalence of and risk factors for HIV-associated neuropathy in Melbourne, Australia 1993-2006. *HIV Medicine* 2007; 8:367-373.