



Bristol-Myers Squibb B.V.

Vijzelmolenlaan 9, 3447 GX Woerden

Postbus 514, 3440 AM Woerden

Telefoon (0348) 574222 Fax (0348) 423084

www.b-ms.nl

De weledelgeleerde heer
V. Voorbeeld
Voorbeeldstraat 123
4567 XX PLAATSDAM

Referentie: GJvB/CdG/11.022
Woerden, 17 maart 2011

Belangrijke veiligheidsinformatie: indicatiebeperking ZERIT® (stavudine) wegens mogelijk ernstige bijwerkingen

Samenvatting

In overleg met het wetenschappelijke Comité voor Geneesmiddelen voor Humaan Gebruik (CHMP) van het Europese Geneesmiddelen Agentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) wil Bristol-Myers Squibb (BMS) u informeren over nieuwe veiligheidsinformatie betreffende:

- De indicatie van stavudine (Zerit harde capsules en poeder voor drank) wordt ingeperkt. Stavudine mag alleen nog worden gebruikt als er geen andere anti-HIV-middelen gebruikt kunnen worden, en alleen gedurende een zo kort mogelijke periode.
- Bijwerkingen die zijn gemeld na het op de markt brengen van het product en gepubliceerde artikelen hebben geleid tot een meer inzicht in het veiligheidsprofiel van stavudine, ook wat betreft het optreden van melkzuuracidose, lipoatrofie en perifere neuropathie.
- Herevaluatie heeft tot de conclusie geleid dat bij gebruik van stavudine het risico op ernstige toxiciteit verhoogd is vergeleken met dat bij gebruik van andere anti-HIV-middelen.

Meer informatie over de veiligheid

Bijwerkingen zoals melkzuuracidose, lipoatrofie en perifere neuropathie zijn geassocieerd met het gebruik van stavudine:

1. Melkzuuracidose - met een geschatte sterftkans van 30-50% - is als bijwerking gemeld bij gebruik van stavudine. Deze bijwerking kan zich voordoen tijdens de eerste maanden van de behandeling, maar ook veel later. De incidentie van met stavudine geassocieerde melkzuuracidose was ongeveer 1% in zowel cohortstudies als in gerandomiseerde, gecontroleerde studies.¹
2. Patiënten die stavudine gebruiken hebben een hoger risico op lipoatrofie dan patiënten die andere nucleoside reverse transcriptaseremmers (NRTI's) gebruiken. In een recente studie had 42% van de patiënten een verlies van meer dan 20% van vet op de ledematen (volgens DEXA-scan) na 96 weken. Voor zidovudine was dit percentage 27% en 9% voor tenofovir en voor de controlegroep zonder NRTI's. De incidentie en ernst van lipoatrofie nemen stapsgewijs toe gedurende de tijd en zijn vaak niet volledig reversibel na het stoppen van de behandeling met stavudine.²
3. Perifere neuropathie is bij 20% van de patiënten die werden behandeld met stavudine gemeld. Vooral patiënten met neuropathie in de voorgeschiedenis of met andere risicofactoren

(bijvoorbeeld overmatig alcoholgebruik, nierfunctiestoornissen, gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen zoals isoniazide) hebben een verhoogd risico.^{3,4}

Als gevolg van deze veiligheidsproblemen met stavudine wegen de baten nog slechts in een beperkte patiëntengroep op tegen de risico's: een selecte groep patiënten voor wie geen alternatieve behandelingsopties beschikbaar zijn; de behandeling dient van zo kort mogelijke duur te zijn.

Op grond van bovenstaande is de Samenvatting van de Productkenmerken voor Zerit harde capsules en poeder voor drank herzien (zie bijlagen).

De informatie in deze berichtgeving is goedgekeurd door het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA).

Meer informatie over de aanbevelingen

Gezien de risico's bij het gebruik van stavudine moet voor elke individuele patiënt een baten/risico-analyse gemaakt worden en waar mogelijk een zorgvuldige afweging of een alternatieve, geschikte behandeling mogelijk is. De patiënten moeten volledig en juist geïnformeerd worden over alle mogelijke risico's.

Melden van bijwerkingen

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij de Stichting Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldformulier dat u op internet kunt vinden (<http://www.lareb.nl>) of als bijlage in het Farmacotherapeutisch kompas.

Alle vermoede bijwerkingen, gevallen van zwangerschap en overdosis van stavudine (Zerit®) kunnen ook altijd gemeld worden bij Bristol-Myers Squibb de registratiehouder van Zerit®. Dit kan telefonisch op 0348 – 574 274 of via e-mail op: safety_netherlands@bms.com

Voor meer informatie kunt u contact opnemen met:

Mark Bondin, Scientific Advisor Virology
Bristol-Myers Squibb B.V.
Vijzelmolenlaan 9, 3447 GX, Woerden
Tel: 0348 – 574 276

Hoogachtend,
Bristol-Myers Squibb B.V.



Mw. J.S. Eggermont, arts
Medical Director

Annexes

Aangepaste tekst voor ZERIT® (stavudine) SKP:

ZERIT® poeder voor drank

4.1 Therapeutische indicaties

Zerit is geïndiceerd als onderdeel van antivirale combinatietherapie voor de behandeling van hiv geïnficeerde volwassen patiënten en pediatrische patiënten (vanaf geboorte) alleen wanneer andere antiretrovirale middelen niet gebruikt kunnen worden. De duur van de behandeling met Zerit dient zo kort mogelijk te duren (zie rubriek 4.2).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor patiënten die starten met een behandeling met Zerit dient de behandeling zo kort mogelijk te duren, indien mogelijk gevolgd door omschakeling naar een andere behandeling. Patiënten die doorgaan met een behandeling met Zerit moeten regelmatig gecontroleerd worden en indien mogelijk overstappen op een andere behandeling (zie rubriek 4.4).

ZERIT® harde capsules

4.1 Therapeutische indicaties

Zerit is geïndiceerd als onderdeel van antivirale combinatietherapie voor de behandeling van hiv geïnficeerde volwassen patiënten en pediatrische patiënten (ouder dan 3 maanden) alleen wanneer andere antiretrovirale middelen niet gebruikt kunnen worden. De duur van de behandeling met Zerit dient zo kort mogelijk te duren (zie rubriek 4.2).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor patiënten die starten met een behandeling met Zerit dient de behandeling zo kort mogelijk te duren, indien mogelijk gevolgd door omschakeling naar een andere behandeling. Patiënten die doorgaan met een behandeling met Zerit moeten regelmatig gecontroleerd worden en indien mogelijk overstappen op een andere behandeling (zie rubriek 4.4).

REFERENTIES

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.