

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vistide 75 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller 75 mg vattenfri cidofovir. Varje injektionsflaska innehåller 375 mg/5 ml vattenfri cidofovir som aktiv substans.

Hjälpämnen:

Varje injektionsflaska à 5 ml innehåller ungefär 2,5 mmol (eller 57 mg) natrium som en beståndsdel i ett av hjälpämnen.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar lösning.

Lösningens pH är justerat till 7,4.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vistide är avsett för behandling av CMV-retinit hos vuxna med förvärvat immunbristsyndrom (AIDS) och som inte har nedsatt njurfunktion. Vistide ska endast användas då andra läkemedel har bedömts vara olämpliga.

4.2 Dosering och administreringsätt

Denna behandling bör förskrivas av läkare med erfarenhet av hiv-infektioner.

Inför varje administrering av Vistide skall serumkreatinin och proteinnivåer i urinen undersökas. Vistide ska administreras tillsammans med peroralt probenecid och intravenös natriumklorid på det sätt som beskrivs nedan (se avsnitt 4.4 för rekommendationer och avsnitt 6.6 för information om tillhandahållande av probenecid).

Dosering

Vuxna:

Induktionsbehandling. Den rekommenderade dosen av cidofovir är 5 mg/kg kroppsvikt en gång i veckan under två veckor i följd (givet som en intravenös infusion med konstant hastighet under en timme).

Underhållsbehandling. Den rekommenderade underhållsdosen för cidofovir är 5 mg/kg kroppsvikt en gång varannan vecka (givet som en intravenös infusion med konstant hastighet under en timme).

Underhållsbehandlingen påbörjas två veckor efter avslutad induktionsbehandling.

Avbrott i underhållsbehandlingen med cidofovir bör övervägas i enlighet med lokala rekommendationer för behandling av hiv-infekterade patienter.

Äldre patienter:

Säkerhet och effekt hos Vistide har ej fastställts vid behandling av CMV-sjukdom hos patienter som är över 60 år. Eftersom äldre personer ofta har nedsatt glomerulär filtration, bör man vara särskilt noga med att undersöka njurfunktionen före och under behandling med Vistide.

Njurinsufficiens:

Njurinsufficiens [kreatininclearance ≤ 55 ml/min eller $\geq 2+$ proteinuri (≥ 100 mg/dl)] utgör en kontraindikation till behandling med Vistide (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Leverinsufficiens:

Säkerheten och effekten av Vistide har ej fastställts hos patienter med leversjukdom och ska därför användas med försiktighet hos den här patientgruppen.

Pediatrisk population:

Säkerhet och effekt för Vistide för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Vistide rekommenderas inte till barn under 18 år.

Administreringsätt

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet:

Lämpliga försiktighetsåtgärder, såsom användning av lämplig skyddsutrustning vid beredning, administrering och hantering av Vistide-avfall, rekommenderas. Beredningen av Vistide färdigberedd lösning bör ske i biologiska säkerhetsdragskåp med laminärt luftflöde. Personal som hanterar den färdigberedda lösningen bör använda skyddshandskar, skyddsglasögon, samt skyddsrock med hel framdel och triåmuddar. Om Vistide kommer i kontakt med huden skall området tvättas samt sköljas grundligt med vatten. (Se avsnitt 6.6.)

Vistide är endast avsett för intravenös infusion. Rekommenderad dos, doserings-frekvens eller infusionshastighet får ej överskridas. Vistide skall spädas i 100 ml 0,9% (isoton) natriumkloridlösning före administrering. Infundera hela volymen intravenöst till patienten med en konstant hastighet under en timmes tid med hjälp av en infusionspump av standardtyp. För att minimera risken för nefrotoxicitet skall peroralt probenecid och intravenös prehydrering med natriumklorid ges tillsammans med varje Vistide-infusion (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Administration av cidofovir är kontraindicerat hos patienter som inte kan ges probenecid eller andra sulfainnehållande läkemedel (se avsnitt 4.4 Prevention av nefrotoxicitet).

Vistide är kontraindicerat hos patienter med njurinsufficiens (se avsnitt 4.2).

Samtidig behandling med Vistide och andra potentiellt nefrotoxiska läkemedel är kontraindicerad (se avsnitt 4.4).

Direkt intraokulär injektion av Vistide är kontraindicerad; en direkt injektion kan medföra avsevärt minskat intraokulärt tryck och minskad synförmåga.

4.4 Varningar och försiktighet

Vistide är endast avsett för intravenös infusion och skall inte ges med andra metoder såsom intraokulär injektion eller topikalt. Vistide skall endast ges via intravenös infusion i vener med tillräckligt blodflöde för att främja snabb utspädning och distribution.

Säkerhet och effekt hos Vistide har inte visats vid andra sjukdomar än CMV-retinit hos vuxna med AIDS.

Njurinsufficiens/Hemodialys

Behandling med Vistide skall ej inledas hos patienter med kreatininclearance ≤ 55 ml/min, eller $\geq 2+$ proteinuri (≥ 100 mg/dl), eftersom de optimala induktions- och underhållsdoserna hos patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion inte är kända. Effekt och säkerhet av cidofovirbehandling vid dessa tillstånd har ej fastställts.

Högerpermeabilitets-hemodialys ("high flux" hemodialys) har visat sig sänka serumnivåerna av cidofovir med ungefär 75%. Den dosfraktion som extraheras vid hemodialys är $51,9 \pm 11,0\%$.

Nefrotoxicitet

Dosberoende nefrotoxicitet utgör den huvudsakliga dosbegränsande faktorn vid behandling med cidofovir (se avsnitt 4.8). Säkerheten för cidofovir har inte undersökts hos patienter som får andra kända potentiellt nefrotoxiska medel (t ex tenofovir, aminoglykosider, amfotericin B, foskarnet, intravenöst pentamidin, adefovir och vankomycin).

Vistide skall inte administreras samtidigt med läkemedel som innehåller tenofovirdisoproxilfumarat på grund av risken för Fanconis syndrom (se avsnitt 4.5).

Det rekommenderas att avsluta potentiellt nefrotoxiska medel åtminstone 7 dagar före start av cidofovir.

Patienter som behandlades med 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg eller 10 mg/kg utan samtidig probenecidbehandling visade tecken på cellskada i proximala tubuli, med t ex glukosuri, minskningar av serumfosfat, urinsyra och bikarbonat samt förhöjt serumkreatinin. Tecknen på nefrotoxicitet var partiellt reversibla hos en del patienter. Samtidig behandling med probenecid är nödvändigt för att undvika uttalad nefrotoxicitet och för att bibehålla en acceptabel risk-nytta balans för cidofovirbehandlingen.

Prevention av nefrotoxicitet

Behandlingen måste ges tillsammans med peroralt probenecid och advekvat intravenös prehydrering med natriumkloridlösning (se avsnitt 6.6 för information om hur probenecid kan erhållas) med varje cidofovirdos. I samtliga kliniska studier som är relevanta för utvärdering av klinisk effekt gavs probenecid tillsammans med cidofovir. Två gram probenecid skall ges 3 timmar före cidofovirdosen samt 1 g 2 timmar och 8 timmar efter avslutad cidofovirininfusion given under en timme (totalt 4 g). För att minska risken för kräkningar och/eller illamående som förknippas med tillförsel av probenecid, bör patienterna uppmanas att inta föda före varje probeneciddos. Ett antiemetikum kan behöva användas.

Hos patienter som utvecklar symptom på allergi eller överkänslighet mot probenecid (t.ex. utslag, feber, frossa och anafylaxi), bör man överväga profylaktisk eller terapeutisk användning av lämpligt antihistamin och/eller paracetamol.

Administrering av cidofovir är kontraindicerat hos patienter som inte kan ges probenecid pga kliniskt signifikant överkänslighet mot den aktiva substansen eller läkemedlet eller mot andra läkemedel som innehåller sulfa. Användning av cidofovir utan samtidig behandling med probenecid har inte undersökts kliniskt. Desensibilisering med probenecid rekommenderas inte.

Förutom probenecid skall patienten ges sammanlagt 1 liter 0,9% (isoton) natriumkloridlösning intravenöst omedelbart före varje cidofovirininfusion. Patienter som tål en större vätskebelastning kan få totalt 2 liter 0,9% natriumkloridlösning i samband med varje cidofovirdos. Den första literen natriumkloridlösning bör ges intravenöst under en timmes tid omedelbart före cidofovirininfusionen och den andra literen, om den sätts in, bör infunderas under 1-3 timmar antingen samtidigt med cidofovirininfusionen eller omedelbart efter avslutandet av denna.

Behandlingen med cidofovir bör avbrytas, och intravenös hydrering lämpligen insättas, om serumkreatinin ökar med ≥ 44 $\mu\text{mol/l}$ ($\geq 0,5$ mg/dl) eller om bestående proteinuri $\geq 2+$ utvecklas. Hos patienter som visar proteinuri $\geq 2+$ skall intravenös hydrering insättas och testet upprepas. Om patienten efter hydrering fortfarande uppvisar proteinuri $\geq 2+$, skall behandlingen med cidofovir sättas

ut. Fortsatt administrering av cidofovir till patienter med bestående proteinuri $\geq 2+$ efter intravenös hydrering kan ge ytterligare skador i den proximala tubulin, med glukosuri, minskning av serumfosfat, urinsyra och bikarbonat samt en ökning av serumkreatinin.

Vid förändringar i njurfunktionen måste uppehåll eller möjligtvis utsättning av behandlingen göras. För de patienter som helt återhämtar sig efter renal toxicitet orsakad av cidofovir, har risk-nytta balansen för återinsättning inte utvärderats.

Behandlingskontroll

Proteinuri tycks vara en tidig och känslig markör för cidofovirinducerad nefrotoxicitet. Patienter som behandlas med cidofovir måste få sina värden på serumkreatinin och proteinnivåer i urinen bestämda med prover tagna inom 24 timmar före varje dos av cidofovir. Differentialräkning av leukocyter bör också göras innan varje dos av cidofovir (se avsnitt 4.8).

Ögonhändelser

Patienter som får cidofovir ska uppmanas att regelbundet genomgå oftalmologiska undersökningar för att upptäcka eventuell uveit/irit och okulär hypotoni. I händelse av uveit/irit ska cidofovir ej längre ges om inget svar ses efter behandling med topikal kortikosteroid eller om tillståndet försämras, eller om irit/uveit uppträder igen efter framgångsrik behandling.

Övrigt

Cidofovir bör betraktas som potentiellt carcinogent hos människa (se avsnitt 5.3).

Försiktighet bör iakttas då cidofovir behandling övervägs hos patienter med diabetes mellitus på grund av de potentiellt förhöjda riskerna att utveckla okulär hypotoni.

Manliga patienter bör informeras om att cidofovir i djurförsök förorsakat testikelviktminskning och hypospermi. Trots att dessa förändringar ej har påvisats i kliniska studier, finns en risk att de kan drabba även människor och orsaka infertilitet. Män bör rådask till att använda barriärpreventivmetoder under och 3 månader efter behandling med cidofovir (se avsnitt 4.6 och 5.3).

Lämpliga åtgärder ska fortsättningsvis vidtagas för att hindra spridningen av hiv.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller ungefär 2,5 mmol (eller 57 mg) natrium per injektionsflaska vilket bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns en risk för att samtidig behandling med Vistide och produkter som innehåller tenofoviridisoproxilfumarat kan leda till en farmakodynamisk interaktion och öka risken för Fanconis syndrom (se avsnitt 4.4).

Probenecid ökar zidovudins AUC. Patienter som behandlas med bägge läkemedlen ska övervakas noggrant med avseende på zidovudininducerad hematologisk toxicitet.

För andra NRTI-läkemedel som ges samtidigt som probenecid, hänvisas till lämpliga rekommendationer i respektive produktinformation.

Interaktioner mellan cidofovir/probenecid och anti-hiv-läkemedel eller läkemedel som används för behandling av vanligt förekommande, kroniska virala infektioner i denna patientgrupp, t ex hepatit C och hepatit B, har inte studerats i kliniska prövningar.

Probenecid ökar exponeringen av många läkemedel (t.ex. paracetamol, acyklovir, ACE-hämmare, aminosalicylsyra, barbiturater, bensodiazepiner, bumetanid, klofibrat, metotrexat, famotidin, furosemid, icke-steroida antiinflammatoriska medel, teofyllin och zidovudin).

Vid förskrivning av cidofovir/probenecid tillsammans med andra läkemedel är det därför viktigt att förskrivaren använder sig av den gällande produktresumén (eller annan lämplig referensdokumentation) för probenecid och motsvarande förskrivningsstöd för övriga samtidigt administrerade läkemedel för att få en fullständig information om läkemedelsinteraktioner och andra egenskaper hos produkten.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Födelsekontroll hos män och kvinnor:

Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod under och efter avslutad behandling med cidofovir. Män bör rådas till att använda barriärpreventivmetoder under och 3 månader efter behandling med cidofovir (se avsnitt 4.4).

Graviditet:

Det finns inga data från användningen av cidofovir hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Vistide rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning:

Det är okänt om cidofovir/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning skall avbrytas under behandling med cidofovir.

Fertilitet:

Det finns inga studier av cidofovir på mäns eller kvinnors fertilitet. Manliga patienter bör informeras om att cidofovir i djurförsök förorsakat testikelviktnedgång och hypospermi. Trots att dessa förändringar ej har påvisats i kliniska studier, finns en risk att de kan drabba även människor och orsaka infertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cidofovir har försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Under behandlingen med cidofovir kan biverkningar såsom asteniska symtom förekomma. Läkaren anmodas att diskutera detta med patienten, och att med utgångspunkt från sjukdomstillstånd och medicintolerans ge sin rekommendation i det enskilda fallet.

4.8 Biverkningar

Tabellen nedan listar biverkningar som har observerats i kliniska prövningar eller rapporterats efter marknadsintroduktion efter organsystem och frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna är definierade som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data). Biverkningar rapporterade efter marknadsintroduktion är listade i kursiv stil.

Biverkningar möjligen eller troligen relaterade med cidofovir baserat på kliniska prövningar och erfarenhet efter marknadsintroduktion.

Organsystem	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga	Neutropeni
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk
Ögon	
Vanliga	Irit, uveit, okulär hypotoni (se avsnitt 4.4)

Öron och balansorgan	
Ingen känd frekvens	<i>Hörselnedsättning</i>
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga	Dyspné
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Illamående, kräkningar
Vanliga	Diarré
Ingen känd frekvens	<i>Pankreatit</i>
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Alopeci, utslag
Njurar och urinvägar	
Mycket vanliga	Proteinuri, förhöjt kreatinin i blodet (se avsnitt 4.4)
Vanliga	<i>Njursvikt</i>
Mindre vanliga	<i>Förvärvat Fanconis syndrom</i>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Asteni, feber
Vanliga	Frossa

Rapporter om njursvikt (samt händelser som möjligen orsakats av njursvikt, t.ex. förhöjt kreatinin i blodet, proteinuri, glukosuri) som rapporterats efter marknadsintroduktionen inkluderar några med dödlig utgång. Fall av akut njursvikt har rapporterats efter endast en eller två doser av cidofovir.

Vid påträffandet av symtom som glukosuri, proteinuri/aminoaciduri, hypourikemi, hypofosfatemi och/eller hypokalemi ska ett cidofovir-relaterat Fanconis syndrom omedelbart beaktas.

Följande tabell listar biverkningar med möjligt eller troligt samband med probenecid baserat på erfarenhet från kliniska prövningar:

Organsystem	Biverkning
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Huvudvärk
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Illamående, kräkningar
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Utslag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Feber
Vanliga	Asteni, frossa

Probenecid kan även orsaka andra biverkningar såsom anorexi, smärta i tandkött, rodnad, alopeci, yrsel, anemi och pollakisuri. Överkänslighetsreaktioner inklusive dermatit, klåda, urtikaria och i sällsynta fall anafylaxi och Stevens-Johnson syndrom har förekommit. Det har förekommit rapporter med leukopeni, levernekros, nefrotiskt syndrom samt aplastisk anemi. Hemolytisk anemi har också förekommit och kan associeras med G6DP brist. Det är därför viktigt att förskrivaren använder sig av den gällande produktresumén (eller annan lämplig referensdokumentation) för probenecid då produkten administreras samtidigt med cidofovir för att få full förståelse för säkerhetsprofilen och andra egenskaper hos produkten.

4.9 Överdoser

Två fall av överdosering med cidofovir har rapporterats. I båda dessa fall skedde överdoseringen vid den första induktionsdosen och inga ytterligare doser av cidofovir gavs sedan. En patient fick en singeldos om 16,4 mg/kg och den andra en singeldos om 17,3 mg/kg. Båda patienterna lades in på

sjukhus och fick profylaktiskt peroralt probenecid samt en intensiv hydrering under 3 till 7 dagar. Hos en av patienterna sågs en mindre övergående försämring i njurfunktionen, medan njurfunktionen hos den andra patienten var opåverkad (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiviralmedel för systemiskt bruk, nukleosider och nukleotider exkl. omvänd-transkriptas-hämmare, ATC-kod J05AB12

Allmänt

Cidofovir är en cytidinanalogue med såväl *in vitro* som *in vivo* aktivitet mot humant cytomegalovirus (HCMV). HCMV stammar som är resistent mot ganciclovir kan ändå vara känsliga för cidofovir.

Verkningsmekanism

Cidofovir hämmar replikationen av HCMV genom att selektivt hämma virusets DNA-syntes. Biokemiska data påvisar selektiv hämning av HSV-1, HSV-2 och HCMV DNA-polymeraser genom cidofovir-difosfat, cidofovirs aktiva intracellulära metabolit.

Cidofovir-difosfat hämmar dessa viruspolymeraser vid koncentrationer som är 8-600 gånger lägre än de som krävs för att hämma de mänskliga cellulära DNA-polymeraserna alfa, beta och gamma. Inkorporering av cidofovir i virusets DNA leder till reducerad viral DNA-syntes.

Cidofovir förs in i cellen via endocytos i vätskefasen och fosforeras till cidofovirmonofosfat och därefter till cidofovir-difosfat. Cidofovirs långvariga antivirala verkan är kopplad till metaboliternas halveringstid; cidofovir-difosfat kvarstår intracellulärt med en halveringstid på 17-65 timmar och en cidofovir-fosfatkolinaddukt med en halveringstid på 87 timmar.

Antiviral aktivitet

Cidofovir är aktivt *in vitro* mot HCMV, som ingår i herpesvirusgruppen. Antiviral effekt ses vid koncentrationer som är signifikant lägre än de som orsakar celledöd.

Känsligheten för cidofovir *in vitro* visas i följande tabell:

Hämmande effekt av cidofovir på virusförökning i cellodling	
Virus	IC ₅₀ (µM)
CMV-isolat, vild typ	0,7 (± 0,6)
CMV-isolat, ganciclovirresistent	7,5 (± 4,3)
CMV-isolat, foskarnetresistent	0,59 (± 0,07)

Effekten på HCMV *in vivo* bekräftades i kontrollerade kliniska studier med cidofovir där man behandlade CMV-retinit hos patienter med AIDS. I dessa studier påvisade statistiskt signifikanta fördröjningar i progressionen av CMV-retinit hos patienter som behandlats med cidofovir jämfört med patienter i kontrollgruppen. Mediantiden till progression av retinit i de två effektstudierna (studierna GS-93-106 och GS-93-105) var 120 dagar och inträffade aldrig för de behandlade grupperna jämfört med 22 dagar respektive 21 dagar för de obehandlade (uppskjuten behandling) grupperna.

I studie GS-93-107, som gjordes på patienter som fått recidiv efter behandling med andra läkemedel, var mediantiden till retinitprogression 115 dagar.

Virusresistens

Efter *in vitro*-selektion av ganciclovirresistent isolat av HCMV, sågs korsresistens mellan ganciclovir och cidofovir med ganciclovirselektade mutationer i DNA-polymerasgenen hos HCMV men ej med

mutationer i UL97-genen. Ingen korsresistens mellan foskarnet och cidofovir sågs hos foskarnetselektade mutanter. Cidofovirselektade mutanter var muterade i DNA-polymerasgenen samt var korsresistenta mot ganciclovir men känsliga för foskarnet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Cidofovir utsöndras huvudsakligen som oförändrat läkemedel via njurarna, genom en kombination av glomerulär filtration och tubulär utsöndring. Hos patienter med normal njurfunktion återfanns efter 24 timmar 80 till 100% av den intravenösa dosen i urinen i form av oförändrat cidofovir. Inga metaboliter av cidofovir kunde påvisas i serum eller urin från patienter.

Serumkoncentrationen av cidofovir medelvärde (\pm SD) efter en timmes intravenös infusion av 5 mg cidofovir/kg med samtidig peroral probenecidbehandling, var 19,6 (\pm 7,18) μ g/ml. Medelvärdena för total serumclearance, distributionsvolymen vid steady state och halveringstiden för eliminering i slutfasen hos dessa patienter var 138 (\pm 36) ml/tim/kg, 388 (\pm 125) ml/kg respektive 2,2 (\pm 0,5) timmar. Dosoberoende kinetik uppvisades vid engångsdoser av cidofovir i dosintervallet 3 till 7,5 mg/kg.

Proteinbindning *in vitro*

Plasma- eller serumproteinbindningen *in vitro* var 10% eller lägre vid cidofovirkoncentrationer från 0,25 till 25 μ g/ml.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurförsök har visat att nefrototoxicitet är den huvudsakligt dosbegränsande toxiska effekten hos cidofovir. Bevis på en njurskyddande effekt med probenecid kom fram i en 52 veckor lång studie på cynomolgusapor där 2,5 mg cidofovir/kg gavs intravenöst en gång i veckan tillsammans med 1 g oral probenecid.

Carcinogenicitet

I en 26-veckors intravenös toxicitetsstudie på råttor sågs en signifikant ökning i förekomst av mammara adenokarcinom hos honor och av Zymbal's körtelkarcinom hos hanar och honor vid subterapeutiska cidofovirnivåer i plasma. I en separat studie orsakade subkutana injektioner av cidofovir 1 gång/vecka under 19 veckor i sträck mammara adenokarcinom i honråttor vid doser så låga som 0,6 mg/kg/vecka. I båda studierna kunde tumörerna konstateras inom 3 månaders dosering. Inga tumörer noterades hos cynomolgusapor som fick intravenösa doser upp till 2,5 mg/kg/vecka en gång i veckan under 52 veckor.

Mutagenicitet och reproduktionstoxikologi

Studier har visat att cidofovir ger kromosombrott *in vitro* vid 100 μ g/ml och är embryotoxiskt hos råttor och kanin.

Cidofovir visade inga mutagena effekter vid doser upp till 5 mg/platta, med och utan metabolisk aktivering med råttlever S-9 fraktion, i mikrobiologiska försök med *Salmonella typhimurium* för basparsubstitutioner eller "frameshift"-mutationer (Ames) och *Escherichia coli* för omvända mutationer.

En ökning av polykromatiska erythrocyter med mikrokärnor noterades *in vivo* hos möss som erhöll en hög, toxisk intraperitoneal dos av cidofovir (\geq 2 000 mg/kg).

Cidofovir orsakade kromosomavvikelser i humana perifera blodlymfocyter *in vitro* utan samtidig metabolisk aktivering (S-9 fraktion). Fyra cidofovirnivåer (12,5 till 100 μ g/ml) testades, och andelen skadade metafaser och antalet avvikelser per cell ökade med koncentrationen.

Manliga patienter bör informeras om att cidofovir i djurförsök förorsakat testikelviktminskning och hypospermi. Inga negativa effekter på fertilitet eller allmän fortplantningsförmåga noterades hos hanråttor efter intravenösa injektioner med cidofovir en gång i veckan under 13 konsekutiva veckor

med doser upp till 15 mg/kg/vecka. Honråttor som fått en intravenös dos på 1,2 mg/kg/vecka eller högre i upp till 6 veckor före parning och under 2 veckor efteråt, fick mindre kullar och lägre antal levande födda per kull samt ökat antal tidiga resorptioner per kull. Vid undersökningar av peri- och postnatal utveckling, där honråttor fick subkutana injektioner med cidofovir upp till 1,0 mg/kg/dag en gång om dagen från och med den 7:e dräktighetsdagen fram till och med den 21:a dagen post-partum (cirka 5 veckor), framkom inga negativa effekter på avkommans överlevnad, tillväxt, beteende, könsmognad eller fortplantningsförmåga. Dagliga intravenösa doser om 1,5 mg cidofovir/kg/dag till dräktiga råttor eller 1,0 mg/kg/dag till dräktiga kaniner under organogenesen medförde minskad fostervikt. En signifikant ökning av frekvensen av yttre missbildningar samt missbildningar i mjukdelar och skelett sågs hos foster från kanin vid dosen 1,0 mg/kg/dag. Denna dos var också toxisk för modern. Dosnivåerna där ingen embryotoxisk effekt kunde ses var 0,5 mg/kg/dag i råttor och 0,25 mg/kg/dag i kanin.

6. FARMACEUTISKA EGENSKAPER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid
Saltsyra
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel eller utspädningsmedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart.

Kemisk och fysikalisk hållbarhet efter beredning har visats för upp till 24 timmar vid 2-8°C när utspädningen gjorts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Förvaring under längre period än 24 timmar eller förvaring i frys rekommenderas ej. Låt kylförvarade lösningar bli rumstempererade innan de används.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

För förvaringsanvisningar för färdigberedd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinliga 5 ml-injektionsflaskor av glas till en nominell volym om 5 ml.

Flaskan/förslutningsanordningen består av: genomskinliga borosilikat glasflaskor (typ 1-glas), grå butylproppar med teflonyta samt aluminiumförsegling med en plastflik som man bryter vid öppnandet. Varje förpackning innehåller en 5 ml flaska.

Vistide är förpackat i injektionsflaskor för engångsbruk. Injektionsflaskor där en del av innehållet använts skall kasseras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Berednings- och administreringssätt

Vistide-injektionsflaskorna skall före användning kontrolleras visuellt med avseende på partiklar och missfärgningar.

Överför, under aseptiska förhållanden, med hjälp av en injektionsspruta önskad volym Vistide ur injektionsflaskan till en infusionspåse som innehåller 100 ml 0,9% (isoton) natriumkloridlösning och blanda omsorgsfullt. Infundera hela volymen intravenöst till patienten med en konstant hastighet under en timmes tid med hjälp av en infusionspump av standardtyp. Vistide skall ges av sjukvårdspersonal med erfarenhet av omvårdnad av AIDS-patienter.

Den kemiska och fysikaliska stabiliteten hos Vistide blandat med natriumkloridlösning har visats i glasflaskor, i infusionspåsar gjorda av antingen polyvinylklorid (PVC) eller av sampolymeriserad plast av etylen/propylen och i PVC-baserade luftade infusionsaggregat. Andra typer av infusionsaggregat och infusionspåsar har inte studerats.

Kompatibilitet med Ringerlösning, Ringerlösning med laktat eller bakteriostatiska infusionsvätskor har inte utvärderats.

Hantering och avfallshantering

Lämpliga försiktighetsåtgärder, såsom användning av lämplig skyddsutrustning vid beredning, administrering och hantering av Vistide-avfall, rekommenderas. Beredningen av Vistide färdigberedd lösning bör ske i biologiska säkerhetsdragskåp med laminärt luftflöde. Personal som hanterar den färdigberedda lösningen bör använda skyddshandskar, skyddsglasögon, samt skyddsrock med hel framdel och trikåmuddar. Om Vistide kommer i kontakt med huden skall området tvättas samt sköljas grundligt med vatten. Överbliven Vistide och andra utensilier som använts vid beredning och administrering skall placeras i en läckage- och punkteringstät behållare för avfallshantering. Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Tillhandahållande av probenecid

Probenecid tillhandahålls ej med Vistide, och bör således erhållas via innehavaren av godkännandet för försäljning av probenecid. Vid svårigheter att erhålla probenecid bör dock det lokala ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning av Vistide kontaktas för information (se även avsnitt 4.2 och 4.4).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/97/037/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 23 april 1997
Datum för förnyat godkännande: 23 april 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Gilead Sciences Limited
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill Co. Cork
Irland

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

ANNEX III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Vistide 75 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning
Cidofovir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml innehåller 75 mg vattenfri cidofovir. Varje injektionsflaska innehåller 375 mg/5 ml vattenfri cidofovir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumhydroxid
Saltsyra
Vatten för injektionsvätskor

Se bipacksedel för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 injektionsflaska
375 mg/5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för intravenös användning.
Spädes före användandet.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/97/037/001

13. TILVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Injektionsflaska

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Vistide 75 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning
Cidofovir
Endast för intravenös användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Spädes före användandet.
Skall ej ges som intraokulär injektion.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

375 mg/5 ml

6. ÖVRIGT

EU/1/97/037/001

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Vistide 75 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning Cidofovir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Vistide är och vad det används för
2. Innan du använder Vistide
3. Hur du använder Vistide
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Vistide ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. Vad Vistide är och vad det används för

Vistide används för behandling av en ögoninfektion som kallas **CMV-retinit hos patienter med AIDS (förvärvat immunbristsyndrom)**. Vistide botar inte CMV-retinit men kan förbättra ditt tillstånd genom att fördröja sjukdomsförloppet.

Säkerhet och effekt hos Vistide har inte visats vid andra sjukdomar än CMV-retinit hos patienter med AIDS.

Vistide måste ges av sjukvårdspersonal (läkare eller sjuksköterska) i sjukhusmiljö.

Vad är CMV-retinit?

CMV-retinit är en ögoninfektion orsakad av ett virus som kallas cytomegalovirus (CMV). CMV angriper ögats näthinna och kan orsaka synförlust och eventuellt leda till blindhet. Patienter med AIDS lider stor risk att utveckla CMV-retinit eller andra former av CMV-sjukdomar, till exempel kolit (en inflammatorisk tarmsjukdom). Det är nödvändigt att behandla CMV-retinit för att minska risken för blindhet.

Vistide är ett antiviralt läkemedel, som genom att störa virusets DNA-produktion förhindrar att CMV kopierar sig själv.

2. Innan du använder Vistide

Använd inte Vistide

- **Om du är allergisk (överkänslig)** mot cidofovir eller mot något av övriga innehållsämnen i Vistide.
- **Om du någonsin har haft en njursjukdom.**
- **Om du inte kan ta läkemedlet probenecid** pga allvarlig allergi mot probenecid eller andra läkemedel som innehåller sulfä (t ex sulfametoxazol).

Om något av detta gäller dig, ska du prata med din läkare. **Du får inte ges Vistide.**

Var särskilt försiktig med Vistide

- **Skador på njurarna är den huvudsakliga biverkningen under Vistide-behandling.** För att minska risken för njurskador kommer du att få **intravenös vätska (fysiologisk koksaltlösning)** före varje dos av Vistide och **probenecidtabletter** före och efter varje dos av Vistide (se avsnitt 3 nedan för mer information). Din läkare kan också råda dig att dricka stora mängder vätska. Din läkare kommer att kontrollera din njurfunktion före varje dos Vistide. Om det uppstår någon förändring i njurfunktionen kommer din läkare eventuellt att stoppa Vistide-behandlingen.
- **Tala om för din läkare om du har diabetes mellitus (sockersjuka).** Pga risken att utveckla undertryck i ögat (*ögonhypotoni*) skall Vistide användas med försiktighet hos patienter med diabetes.
- **Under behandlingen med Vistide kommer du att genomgå regelbundna ögonundersökningar** för att se om dina ögon blir irriterade, inflammerade eller svullna. **Om du drabbas av smärta, rodnad eller klåda i ögonen eller om din syn förändras ska du omedelbart rapportera detta till din läkare.**
- Vistide har orsakat minskad testikelvikt och minskning av antalet spermier (*hypospermi*) hos försöksdjur. Trots att detta inte iakttagits vid test på människor, kan sådana förändringar inträffa och orsaka infertilitet (oförmåga att få barn). **Män bör använda barriärpreventivmetoder under och 3 månader efter behandling med Vistide.**
- Vistide används inte för att behandla hiv-infektion. Vistide hindrar inte överföring av hiv-infektion från dig till andra och **du ska därför vidta försiktighetsåtgärder för att undvika att smitta andra.**

Användning för barn

Vistide har inte testats på barn. Därför **skall detta läkemedel ej användas på barn.**

Användning av andra läkemedel

- **Tala om för din läkare eller farmaceut om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel,** även receptfria sådana då dessa kan interagera med Vistide eller probenecid.

Det är mycket viktigt att du talar om för din läkare om du får andra läkemedel som kan skada njurarna.

Till dessa hör:

- tenofovirinnehållande läkemedel, som används i behandlingen av hiv-1-infektion och/eller kronisk hepatit B-infektion
- aminoglykosider, pentamidin eller vankomycin (för bakteriella infektioner)
- amfotericin B (för svampinfektioner)
- foskarnet (för virusinfektioner)
- adefovir (för HBV-infektion)

Du skall sluta ta dessa läkemedel **minst 7 dagar** innan du tar Vistide.

- Probenecid kan påverka andra läkemedel som är vanliga i behandling av AIDS och AIDS-relaterade sjukdomar, såsom zidovudin (AZT). Om du använder zidovudin skall du rådfråga din läkare om det kan vara lämpligt att tillfälligt sluta ta zidovudin eller minska zidovudindosen med 50% de dagar du får Vistide och probenecid.

- Det har ej undersökts om Vistide och samtidig behandling med hiv-proteashämmare skall undvikas.

Användning av Vistide med mat och dryck

Intag av mat skall ske innan du ges Vistide. Din läkare kan råda dig att dricka stora mängder vätska innan du får Vistide.

Graviditet och amning

- **Du skall inte behandlas med Vistide om du är gravid.** Om du blir gravid medan du får detta läkemedel skall du omedelbart meddela din läkare. Vistide har visat sig orsaka fosterskador hos djur, och skall inte användas under graviditeten om inte de potentiella fördelarna uppväger den eventuella risken för fostret. **Om du kan bli gravid måste du använda en effektiv preventivmetod** som hindrar att du blir gravid under Vistide-behandlingen och en månad därefter.
- **Du skall inte behandlas med Vistide om du ammar.** Det är inte känt om Vistide överförs till barnet via bröstmjölk. Eftersom många läkemedel överförs via bröstmjölk, bör ammande mödrar sluta med Vistide-behandlingen eller sluta amma om behandlingen med Vistide fortsätter.
- **I allmänhet bör inte hiv-infekterade kvinnor amma** för att undvika att överföra hiv via mjölken till sina spädbarn.

Körförmåga och användning av maskiner

Vistide kan orsaka kortvariga biverkningar såsom trötthet och svaghet. **Om du kör bil eller sköter en maskin, skall du fråga din läkare** om du bör undvika sådana sysslor med hänsyn till din sjukdom och hur du tolererar läkemedlet.

Viktig information om några innehållsämnen i Vistide

Detta läkemedel innehåller 2,5 mmol (eller 57 mg) natrium per injektionsflaska vilket bör beaktas om du står på en saltfattig kost.

3. Hur du använder Vistide

Vistide ges som intravenös infusion (dropp i en ven). Det får **inte** ges med andra metoder, såsom genom intraokulär injektion (direkt injektion i ögat), eller topiskt (på huden). Vistide måste ges av läkare eller sjuksköterska med lämplig erfarenhet av att behandla människor med AIDS.

Läkaren eller sjuksköterskan kommer att föra över lämplig dos Vistide från injektionsflaskan till en infusionspåse som innehåller 100 ml 0,9% (fysiologisk) koksaltlösning. Hela innehållet i påsen kommer att ges som dropp i din ven med jämn takt under 1 timme med hjälp av en vanlig infusionspump. Rekommenderad dos, doseringsfrekvens eller dropphastighet får inte överskridas. I slutet av denna bipacksedel finns mer information för sjukvårdspersonal om hur Vistide ska administreras.

För att minska risken för njurskada måste probenicidtabletter och intravenös vätska (fysiologisk koksaltlösning) ges samma dag som varje Vistide-infusion. (Se delavsnittet "Hur du tar probenicid tillsammans med Vistide" och "Hur intravenösa vätskor ges före Vistide" nedan.)

Dos för vuxna

Den dos du behöver kommer att beräknas baserad på din kroppsvikt.

Inledande behandling

Den rekommenderade dosen Vistide hos patienter med normal njurfunktion är 5 mg per kg kroppsvikt given **en gång i veckan under två veckor i följd**.

Underhållsbehandling

Fortsatt behandling påbörjas två veckor efter avslutad inledande behandling. Den rekommenderade fortsättningsdosen Vistide hos patienter med normal njurfunktion är 5 mg per kg kroppsvikt given **en gång varannan vecka**.

Dosjustering

Om du har njurproblem är Vistide kanske inte ett lämpligt läkemedel för dig. Urin- och blodprover kommer att tas före varje Vistide-infusion. Dessa kommer att användas för att kontrollera njurfunktionen. Behandlingen med Vistide kan komma att avbrytas hos de patienter där man finner att njurfunktionen har försämrats. Detta avgörs från fall till fall.

Om du av misstag fått en större dos Vistide än läkaren bestämt, **skall du omedelbart meddela din läkare**.

Hur du tar probenecid tillsammans med Vistide

Probenecidtabletter ges för att minska risken för njurskador. Du måste ta 3 doser probenecidtabletter via munnen samma dag som Vistide så som visas i tabellen nedan.

Tid	Dos
3 timmar före start av Vistide-infusion	2 g probenecid
2 timmar efter avslutad Vistide-infusion	1 g probenecid
8 timmar efter avslutad Vistide-infusion	1 g probenecid
Totalt	4 g probenecid

Probenecid skall bara tas den dag som Vistide ges.

Hur intravenösa vätskor ges före Vistide

Fysiologisk koksaltlösning ges för att minska risken för njurskador. Före varje Vistide-dos får du totalt 1 liter 0,9% (fysiologisk) koksaltlösning intravenöst (som dropp i en ven). Infusionen av koksaltlösningen sker under 1 timmes tid omedelbart före Vistide-infusionen. Om du tål ytterligare vätskebelastning, kan din läkare ge dig ytterligare 1 liter vätska. I så fall skall den andra literen ges under 1 till 3 timmar, antingen med början samtidigt med Vistide-infusionen eller omedelbart efter det att infusionen avslutats. Din läkare kan också säga åt dig dricka stora mängder vätska.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel **kontakta läkare eller apotekspersonal**.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan Vistide orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningarna försvinner vanligen när man avbryter Vistide-behandlingen. **Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal omedelbart.**

Den vanligast förekommande biverkningen av Vistide är njurskada.

Mycket vanliga biverkningar

(Dessa kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- låg halt av vita blodkroppar, huvudvärk, illamående, kräkningar, äggviteämnen i urinen, ökad mängd kreatinin i blodet (ett mått på din njurfunktion), håravfall, utslag, svaghet/trötthet och feber.

Vanliga biverkningar

(Dessa kan förekomma hos 1 till 10 användare av 100)

- inflammation i ögat, minskat tryck i ögonen, andningssvårigheter med tung andning eller andfåddhet, diarré samt frossa.

Om smärta, rodnad eller klåda i ögat eller synförändring uppstår, skall detta omedelbart rapporteras till din läkare så att din behandling kan omprövas.

Ytterligare biverkningar som rapporterats efter att Vistide introducerats på marknaden är njursvikt, skada på njurtubuliceller, inflammation i bukspottkörteln och hörselnedsättning.

Eventuella biverkningar av probenecid

Mycket vanliga biverkningar som möjligen är relaterade till probenecid

(Dessa kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- illamående, kräkningar, utslag och feber.

Vanliga biverkningar som möjligen är relaterade till probenecid

(Dessa kan förekomma hos 1 till 10 användare av 100)

- huvudvärk, svaghet/trötthet, frossa och allergiska reaktioner.

För att minska risken för illamående och/eller kräkningar i samband med probenecidbehandling, **bör du äta före varje dos**. Din läkare kan rekommendera dig att ta andra läkemedel såsom läkemedel mot illamående och kräkningar, antihistaminer mot allergi och/eller paracetamol för att minska biverkningarna av probenecid.

Probenecid kan också orsaka biverkningar såsom minskad aptit, sår i munnen, rodnad, håravfall, yrsel, minskad mängd röda blodkroppar och ökat behov av att kasta vatten. Allergiska reaktioner med inflammation i huden, klåda, hudutslag och i sällsynta fall svåra allergiska reaktioner och allvarliga hudreaktioner har förekommit. Det har också förekommit rapporter med minskat antal vita blodkroppar, lever- och njurskador och nedbrytning av röda blodkroppar. Minskad mängd blodkroppar och blodplättar har också förekommit.

Din läkare ska därför använda sig av den aktuella produktinformationen för probenecid angående säkerheten för produkten innan du får probenecid. **Du ska också läsa bipacksedeln för probenecid.**

5. Hur Vistide ska förvaras

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten.

Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen i Vistide 75 mg/ml är **cidofovir**. Varje ml innehåller 75 mg vattenfri cidofovir. Varje injektionsflaska innehåller 375 mg/5 ml vattenfri cidofovir.

Övriga innehållsämnen är

- Natriumhydroxid
- Saltsyra
- Vatten för injektionsvätskor

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Vistide är ett sterilt koncentrat till infusionsvätska som tillhandahålls i genomskinliga injektionsflaskor av glas innehållande 375 mg av den verksamma substansen, vattenfri cidofovir, i 5 ml vatten för injektionsvätskor med en koncentration av 75 mg/ml. Lösningens pH-värde är justerat med natriumhydroxid (och vid behov saltsyra) och innehåller inga konserveringsmedel.

Innehavare av godkännande för försäljning

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Storbritannien

Tillverkare

Gilead Sciences Limited
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill Co. Cork
Irland

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 79

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 79

България

Gilead Sciences International Ltd
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

Magyarország

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Česká republika

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Malta

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 3698

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Eesti

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Ireland

Gilead Sciences Ltd
Tel: + 44 (0) 1223 897555

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Lietuva

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o. o.
Tel: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenija

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenská republika

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd
Tel: + 44 (0) 1223 897555

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Injektionsflaskorna med Vistide kontrolleras visuellt före behandlingen. Om det finns synliga partiklar eller om vätskan är missfärgad skall injektionsflaskan ej användas.

Lämpliga försiktighetsåtgärder, såsom användning av lämplig skyddsutrustning vid beredning, administrering och hantering av Vistide-avfall, rekommenderas. Beredning av Vistide utspädd lösning bör ske i biologiska säkerhetsdragskåp med laminärt luftflöde. Personal som hanterar den färdigberedda lösningen bör använda skyddshandskar, skyddsglasögon, samt skyddsrock med hel

frandel och trikåmuddar. Om Vistide kommer i kontakt med huden skall området tvättas samt sköljas grundligt med vatten.

Lämplig dos av Vistide ska överföras från injektionsflaskan till en infusionspåse som innehåller 100 ml 0,9% (fysiologisk) koksaltlösning. Hela innehållet i påsen ska infunderas i patientens ven med jämn takt under 1 timme med hjälp av en vanlig infusionspump. Rekommenderad dos, doseringsfrekvens eller dropphastighet får inte överskridas.

Vistide är kemiskt stabilt när det blandats med koksaltlösning i glasflaskor och infusionspåsar som tillverkats antingen av sammansättningar med polyvinylklorid (PVC) eller av sampolymeriserad plast av etylen/propylen, samt i PVC-baserade luftade infusionsaggregat. Andra typer av infusionsaggregat och infusionspåsar har inte studerats.

Det har inte undersökts om Vistide går att blanda med Ringer-lösning, Ringer-lösning med laktat eller bakteriostatiska infusionsvätskor.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart.

Kemisk och fysikalisk hållbarhet efter beredning har visats för upp till 24 timmar vid 2-8°C när spädningen gjorts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Förvaring under längre period än 24 timmar eller förvaring i frys rekommenderas ej. Låt kylförvarade lösningar bli rumstempererade innan de används.

Vistide levereras i engångsinjektionsflaskor. Delvis använda injektionsflaskor måste kastas.