

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vistide 75 mg/ml, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml περιέχει 75 mg άνυδρο cidofovir. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 375 mg/5 ml άνυδρο cidofovir ως δραστική ουσία.

Έκδοχα:

Κάθε φιαλίδιο περιέχει περίπου 2,5 mmol (ή 57 mg) νατρίου ανά φιαλίδιο (5 ml) ως συστατικό των εκδόχων.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαφανές διάλυμα.

Το pH του προϊόντος ρυθμίζεται στο 7,4.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Vistide ενδείκνυται για τη θεραπεία της αμφιβληστροειδίτιδας από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) σε ενήλικες με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS) και που δεν παρουσιάζουν νεφρική δυσλειτουργία. Το Vistide πρέπει να χρησιμοποιείται μόνον όταν οι άλλοι παράγοντες θεωρούνται ακατάλληλοι.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ορίζεται από ιατρό έμπειρο στην αντιμετώπιση λοιμώξεων HIV.

Πριν από κάθε χορήγηση Vistide, πρέπει να ελέγχονται η κρεατινίνη του ορού και η πρωτεΐνη των ούρων. Το Vistide πρέπει να χορηγείται με προβενεσίδη από το στόμα καθώς και με ενδοφλέβιο ορό, όπως περιγράφεται παρακάτω (βλ. παράγραφο 4.4 για κατάλληλες υποδείξεις και στην παράγραφο 6.6 για πληροφορίες σχετικές με την προμήθεια της προβενεσίδης).

Δοσολογία

Ενήλικες:

Θεραπεία εφόδου. Η συνιστώμενη δόση cidofovir είναι 5 mg/kg σωματικού βάρους (λαμβάνόμενο σαν ενδοφλέβια έγχυση με σταθερό ρυθμό για 1 ώρα) χορηγούμενο μια φορά την εβδομάδα, επί δύο συναπτές εβδομάδες.

Θεραπεία συντήρησης. Ξεκινώντας 2 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας εφόδου, η συνιστώμενη δόση συντήρησης cidofovir είναι 5 mg/kg σωματικού βάρους (λαμβάνόμενο σαν ενδοφλέβια έγχυση με σταθερό ρυθμό για 1 ώρα) χορηγούμενο μια φορά κάθε δύο εβδομάδες. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή της θεραπείας συντήρησης με cidofovir σύμφωνα με τις τοπικές συστάσεις για την αντιμετώπιση ασθενών με λοιμώξεις HIV.

Ηλικιωμένοι:

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Vistide δεν έχουν τεκμηριωθεί για τη θεραπεία της νόσου CMV σε ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών. Εφόσον τα ηλικιωμένα άτομα έχουν συχνά μειωμένη σπειραματική λειτουργία, πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας πριν και κατά τη χορήγηση του Vistide.

Νεφρική ανεπάρκεια:

Η νεφρική ανεπάρκεια [κάθαρση κρεατινίνης ≤ 55 ml/min ή $\geq 2+$ πρωτεϊνουρία (≥ 100 mg/dl)] είναι αντένδειξη για τη χρήση του Vistide (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Ηπατική ανεπάρκεια:

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Vistide δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια, συνεπώς θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Vistide σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Το Vistide δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από το χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος:

Συνιστάται η λήψη επαρκών προφυλάξεων που περιλαμβάνουν τη χρήση κατάλληλου εξοπλισμού ασφαλείας για την παρασκευή, χορήγηση και απόρριψη του Vistide. Συνιστάται η παρασκευή του ανασυσταμένου διαλύματος Vistide να γίνεται κάτω από απαγωγό γραμμικής ροής για βιολογική ασφάλεια. Το προσωπικό που ετοιμάζει το ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να φορά χειρουργικά γάντια, γυαλιά ασφαλείας και ενδυμασία χειρουργικού τύπου με κλειστή πρόσοψη και πλεκτά μανικέτια. Εάν το Vistide έρθει σε επαφή με το δέρμα, πλύνετε τις μεμβράνες και ξεπλύνετε καλά με άφθονο νερό. (Βλ. παράγραφο 6.6.)

Το Vistide προορίζεται για ενδοφλέβια έγχυση μόνο. Η συνιστώμενη δόση, συχνότητα ή ρυθμός έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνονται. Το Vistide πρέπει να αραιώνεται σε 100 ml 0,9% (φυσιολογικού) ορού πριν από τη χορήγηση. Ολόκληρος ο όγκος πρέπει να εγχυθεί ενδοφλεβίως με σταθερό ρυθμό στον ασθενή για περίοδο μιας ώρας, χρησιμοποιώντας κανονική αντλία έγχυσης. Για να ελαχιστοποιηθεί το ενδεχόμενο νεφροτοξικότητας, πρέπει να χορηγείται προβενεσίδη από το στόμα καθώς και ενδοφλέβια προενυδάτωση με ορό με κάθε έγχυση Vistide (βλ. παράγραφο 4.4).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Αντενδείκνυται η χορήγηση cidofovir σε ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν προβενεσίδη ή άλλα φάρμακα που περιέχουν θείο (βλ. παράγραφο 4.4 Πρόληψη της νεφροτοξικότητας).

Το Vistide αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.2).

Η ταυτόχρονη χορήγηση του Vistide και άλλων δυνητικά νεφροτοξικών φαρμάκων αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.4.).

Η άμεση ενδοφθάλμια ένεση του Vistide αντενδείκνυται. Η άμεση ένεση ενδέχεται να συνδέεται με σημαντική μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης και εξασθένιση της όρασης.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Vistide προορίζεται μόνο για ενδοφλέβια έγχυση και δεν πρέπει να χορηγείται με άλλες μεθόδους συμπεριλαμβανομένης της ενδοφθάλμιας ένεσης ή τοπικά. Το Vistide πρέπει να εγχέεται μόνο σε φλέβες με επαρκή ροή αίματος, ώστε να επιτραπεί η γρήγορη διάλυση και κατανομή.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Vistide δεν έχουν καταδειχθεί σε νόσους διαφορετικές από αμφιβληστροειδίτιδα από CMV σε ενήλικες με AIDS.

Νεφρική ανεπάρκεια/Αιμοκάθαρση

Η θεραπεία με Vistide δεν πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης ≤ 55 ml/min ή $\geq 2+$ πρωτεϊνουρία (≥ 100 mg/dl)], διότι οι ιδανικές δόσεις εφόδου και συντήρησης για ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια δεν είναι γνωστές. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του cidofovir σε τέτοιες συνθήκες δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Υψηλής ροής αιμοκάθαρση έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τα επίπεδα του cidofovir στον ορό κατά 75% περίπου. Το κλάσμα της δόσεως που αποβάλλεται κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης είναι $51,9 \pm 11,0\%$.

Νεφροτοξικότητα

Η δοσοεξαρτώμενη νεφροτοξικότητα είναι η κυριότερη δοσοπεριοριστική τοξικότητα που σχετίζεται με τη χορήγηση του cidofovir (βλ. παράγραφο 4.8). Η ασφάλεια του cidofovir δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς που παίρνουν άλλους γνωστούς δυνητικά νεφροτοξικούς παράγοντες (π.χ. tenofovir, αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη B, φοσκαρνέτη, ενδοφλέβια πενταμιδίνη, adefovir και βανκομυκίνη).

Το Vistide δεν θα πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν tenofovir disoproxil fumarate, εξαιτίας του κινδύνου εμφάνισης του συνδρόμου Fanconi (βλ. παράγραφο 4.5).

Συνιστάται να διακοπούν οι δυνητικά νεφροτοξικοί παράγοντες τουλάχιστον 7 ημέρες πριν από την έναρξη του cidofovir.

Ασθενείς που πήραν 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg ή 10 mg/kg χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση προβενεσίδης, ανέπτυξαν σημεία βλάβης στα κύτταρα των εγγύς σωληναρίων, που περιλάμβαναν γλυκοζουρία, μείωση των φωσφορικών αλάτων του ορού, του ουρικού οξέος και διττανθρακικών αλάτων και αύξηση της κρεατινίνης του ορού. Τα σημεία νεφροτοξικότητας ήταν μερικώς αναστρέψιμα σε μερικούς ασθενείς. Η συγχορήγηση προβενεσίδης είναι ουσιώδης για την ελάττωση της αποδιδόμενης στο cidofovir νεφροτοξικότητας σε βαθμό ώστε η θεραπεία με cidofovir να καταλήγει σε αποδεκτή ισορροπία οφέλους/κινδύνου.

Πρόληψη της νεφροτοξικότητας

Η θεραπεία πρέπει να συνοδεύεται από χορήγηση προβενεσίδης από το στόμα και από επαρκή ενδοφλέβια προενυδάτωση με ορό (βλ. παράγραφο 6.6 για πληροφορίες σχετικές με την προμήθεια της προβενεσίδης) με κάθε δόση cidofovir. Όλες οι κλινικές μελέτες που εξέτασαν την κλινική αποτελεσματικότητα, έγιναν χρησιμοποιώντας προβενεσίδα σε συγχορήγηση με cidofovir. Δύο γραμμάρια προβενεσίδης πρέπει να χορηγούνται 3 ώρες πριν από τη δόση cidofovir και ένα γραμμάριο στις 2 και πάλι στις 8 ώρες μετά την ολοκλήρωση της ωριαίας έγχυσης cidofovir (4 γραμμάρια συνολικά). Για να ελαχιστοποιηθεί το ενδεχόμενο ναυτίας και/ή εμέτου που συνδέονται με τη χορήγηση της προβενεσίδης, οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται να τρώνε κάτι πριν από κάθε δόση προβενεσίδης. Ενδέχεται να απαιτηθεί η χρήση αντιεμετικού.

Σε ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα αλλεργίας ή υπερευαισθησίας στην προβενεσίδα (π.χ. εξάνθημα, πυρετό, ρίγη και αναφυλαξία), θα πρέπει να εξετασθεί η εφαρμογή προφυλακτικής ή θεραπευτικής αγωγής με ένα κατάλληλο αντισταμινικό και/ή παρακεταμόλη.

Αντενδείκνυται η χορήγηση του cidofovir σε ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν προβενεσίδα λόγω κλινικά σοβαρής υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία ή στο φαρμακευτικό προϊόν ή σε άλλα φάρμακα που περιέχουν θείο. Η χρήση του cidofovir χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση προβενεσίδης δεν έχει διερευνηθεί κλινικά. Η χρήση προγράμματος απευαισθητοποίησης στην προβενεσίδα δεν ενδείκνυται.

Επιπρόσθετα με την προβενεσίδα, οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν συνολικά ένα λίτρο 0,9% (φυσιολογικό) ορό ενδοφλεβίως, αμέσως πριν από κάθε έγχυση cidofovir. Οι ασθενείς που μπορούν

να ανεχθούν επιπλέον υγρά, μπορούν να λαμβάνουν μέχρι και 2 λίτρα 0,9% φυσιολογικό ορό ενδοφλεβίως με κάθε έγχυση cidofovir. Το πρώτο λίτρο φυσιολογικού ορού, πρέπει να εγχυθεί σε διάστημα 1 ώρας, μόλις πριν από την έγχυση cidofovir και το δεύτερο λίτρο, εάν χορηγηθεί, πρέπει να εγχυθεί σε διάστημα 1-3 ωρών, ταυτόχρονα με την έγχυση cidofovir ή αρχίζοντας αμέσως μετά την έγχυση του cidofovir.

Η θεραπεία με cidofovir πρέπει να διακόπτεται και συνιστάται ενδοφλέβια ενυδάτωση, εάν η κρεατινίνη ορού αυξηθεί $\geq 44 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 0,5 \text{ mg/dl}$) ή αν αναπτυχθεί πρωτεϊνουρία $\geq 2+$ που επιμένει. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν $\geq 2+$ πρωτεϊνουρία, πρέπει να διενεργείται ενδοφλέβια ενυδάτωση και η δοκιμασία να επαναλαμβάνεται. Εάν μετά την ενυδάτωση εξακολουθεί να παρατηρείται $\geq 2+$ πρωτεϊνουρία, η θεραπεία με cidofovir πρέπει να διακοπεί. Η συνεχιζόμενη χορήγηση cidofovir σε ασθενείς με επίμονη $\geq 2+$ πρωτεϊνουρία, μετά από ενδοφλέβια ενυδάτωση, μπορεί να επιφέρει περαιτέρω στοιχεία βλάβης του εγγύς σωληναρίου, που περιλαμβάνουν γλυκοζουρία, μείωση στα φωσφορικά άλατα, στο ουρικό οξύ και στα διττανθρακικά του ορού, καθώς και αύξηση στην κρεατινίνη του ορού.

Διακοπή και πιθανόν αναστολή της θεραπείας απαιτείται στις αλλαγές της νεφρικής λειτουργίας. Για αυτούς τους ασθενείς που αναρρώνουν τελείως από νεφρική τοξικότητα που συνδέεται με το cidofovir, η σχέση οφέλους/κινδύνου από την εκ νέου χορήγηση το cidofovir δεν έχει ακόμη εκτιμηθεί.

Παρακολούθηση ασθενών

Η πρωτεϊνουρία φαίνεται να είναι μια πρώιμη και ευαίσθητη ένδειξη νεφροτοξικότητας που οφείλεται στο cidofovir. Στους ασθενείς που παίρνουν cidofovir πρέπει να προσδιοριστούν τα επίπεδα κρεατινίνης ορού και πρωτεΐνης ούρων σε δείγματα που έχουν ληφθεί εντός 24 ωρών πριν από τη χορήγηση κάθε δόσης cidofovir. Διαφορικές μετρήσεις λευκών αιμοσφαιρίων πρέπει να διεξάγονται πριν από κάθε δόση cidofovir (βλ. παράγραφο 4.8).

Οφθαλμικά επεισόδια

Σε ασθενείς που λαμβάνουν cidofovir πρέπει να γίνεται σύσταση να κάνουν τακτικά οφθαλμολογικές εξετάσεις για πιθανή εμφάνιση ραγοειδίτιδας/ιρίτιδας και υποτονίας του οφθαλμού. Σε περίπτωση ραγοειδίτιδας/ιρίτιδας το cidofovir πρέπει να διακοπεί, εάν δεν υπάρχει ανταπόκριση στη θεραπεία με ένα τοπικό κορτικοστεροειδές ή εάν η κατάσταση επιδεινωθεί ή εάν επανεμφανισθεί ιρίτιδα/ραγοειδίτιδα μετά από επιτυχή θεραπεία.

Λοιπές προφυλάξεις

Το cidofovir πρέπει να θεωρείται δυνητικά καρκινογόνο στον άνθρωπο (βλ. παράγραφο 5.3).

Απαιτείται προσοχή πριν την εφαρμογή της θεραπείας με cidofovir σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (*diabetes mellitus*) λόγω του πιθανού αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης υποτονίας του οφθαλμού.

Οι άρρενες ασθενείς πρέπει να γνωρίζουν ότι το cidofovir προκάλεσε μείωση του βάρους των όρχεων και υποσπερμία σε πειραματόζωα. Μολονότι δεν έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες του cidofovir, τέτοιες αλλαγές ενδέχεται να εμφανισθούν στον άνθρωπο και να προκαλέσουν στειρότητα. Οι άνδρες πρέπει να συμβουλευονται να χρησιμοποιούν αντισυλληπτικές μεθόδους φραγμού κατά τη διάρκεια και για 3 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας με cidofovir (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3).

Κατάλληλες προφυλάξεις πρέπει να συνεχίζουν να εφαρμόζονται για την παρεμπόδιση της μετάδοσης του HIV.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει περίπου 2,5 mmol (ή 57 mg) νατρίου ανά φιαλίδιο, το οποίο πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από τους ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Υπάρχει ο κίνδυνος, η ταυτόχρονη θεραπεία του Vistide με προϊόντα που περιέχουν tenofovir disoproxil fumarate να οδηγήσει σε φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση και να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης του συνδρόμου Fanconi (βλ. παράγραφο 4.4).

Η προβενεσίδη αυξάνει την AUC της ζιδοβουδίνης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν και τα δύο φάρμακα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για αιματολογική τοξικότητα που επάγεται από ζιδοβουδίνη.

Για άλλα φάρμακα που ανήκουν στην κατηγορία των νουκλεοσιδικών αναστολέων αντίστροφης μεταγραφάσης (NRTI) και χορηγούνται ταυτόχρονα με προβενεσίδη, αναφορά πρέπει να γίνει στις αντίστοιχες συνταγογραφούμενες πληροφορίες για κατάλληλες συστάσεις.

Η αλληλεπίδραση του cidofovir, της προβενεσίδης και φαρμάκων κατά του HIV ή φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση κοινών χρόνιων ιογενών λοιμώξεων στον πληθυσμό αυτό, όπως ηπατίτιδας σχετιζόμενης με HCV και HBV, δεν έχει ερευνηθεί σε κλινικές μελέτες.

Η προβενεσίδη είναι γνωστό ότι αυξάνει την έκθεση σε πολλές ουσίες (π.χ. παρακεταμόλη, ακυκλοβίρη, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, αμινοσαλικυλικό οξύ, βαρβιτουρικά, βενζοδιαζεπίνες, βουμετανίδη, κλοφιβράτη, μεθοτρεξάτη, φαμοτιδίνη, φουροσεμίδα, μη στεροειδείς αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, θεοφυλλίνη, ζιδοβουδίνη).

Συνεπώς, κατά την ταυτόχρονη συνταγογράφηση cidofovir/προβενεσίδης με άλλους παράγοντες, είναι σημαντικό για τους συνταγογράφους, να συμβουλευόμαστε την ισχύουσα Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για την προβενεσίδη (ή μία ανάλογη πηγή για το φάρμακο) και τις αντίστοιχες πληροφορίες συνταγογράφησης για τα άλλα συγχωρηγούμενα φάρμακα, για πλήρη ενημέρωση σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις του φαρμάκου και τα άλλα χαρακτηριστικά αυτού του προϊόντος.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες:

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μετά την θεραπεία με cidofovir. Οι άνδρες πρέπει να συμβουλευόμαστε να χρησιμοποιούν αντισυλληπτικές μεθόδους φραγμού κατά τη διάρκεια και για 3 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας με cidofovir (βλ. παράγραφο 4.4).

Εγκυμοσύνη:

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση cidofovir σε εγκύους γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Vistide δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

Θηλασμός:

Δεν είναι γνωστό εάν το cidofovir/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνίδια/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με cidofovir.

Γονιμότητα:

Δεν υπάρχουν μελέτες για την επίδραση του cidofovir στη γονιμότητα ανδρών και γυναικών. Οι άρρενες ασθενείς πρέπει να γνωρίζουν ότι το cidofovir προκάλεσε μείωση του βάρους των όρχεων και υποσπερμία σε πειραματόζωα. Μολονότι δεν έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες του cidofovir, τέτοιες αλλαγές ενδέχεται να εμφανισθούν στον άνθρωπο και να προκαλέσουν στειρότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το cidofovir έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως εξασθένιση, ενδέχεται να προκύψουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με cidofovir. Συνιστάται να συζητήσει ο γιατρός το θέμα με τον ασθενή και με βάση την κατάσταση της νόσου και την ανοχή στο φάρμακο, να δώσει τη σύστασή του κατά περίπτωση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ο παρακάτω πίνακας παραθέτει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν διαπιστωθεί μέσα από κλινικές μελέτες ή μέσω της παρατήρησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) ή μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που διαπιστώθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου περιλαμβάνονται με πλάγια γράμματα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι δυνατό ή πιθανό να σχετίζονται με το cidofovir βασισμένες στην εμπειρία από κλινική μελέτη και παρατήρηση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Ουδετεροπενία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
Οφθαλμικές διαταραχές	
Συχνές	Ιρίτιδα, ραγοειδίτιδα, υποτονία του οφθαλμού (βλ. παράγραφο 4.4.)
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Μη γνωστές	Μειωμένη ακοή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Συχνές	Δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Ναυτία, έμετος
Συχνές	Διάρροια
Μη γνωστές	Παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές	Αλωπεκία, εξάνθημα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Πολύ συχνές	Πρωτεϊνουρία, αυξημένη κρεατινίνη αίματος (βλ. παράγραφο 4.4)
Συχνές	Νεφρική ανεπάρκεια
Όχι συχνές	Σύνδρομο Fanconi επίκτητο
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές	Εξασθένιση, πυρετός
Συχνές	Ρίγη

Αναφορές νεφρικής ανεπάρκειας (και συμβάντα πιθανώς προερχόμενα από νεφρική ανεπάρκεια, π.χ. αύξηση κρεατινίνης αίματος, πρωτεϊνουρία, γλυκοζουρία) που έχουν ληφθεί κατά τη διάρκεια παρατήρησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, συμπεριλαμβάνουν κάποιες που ήταν θανατηφόρες. Περιστατικά οξείας νεφρικής ανεπάρκειας αναφέρθηκαν μετά από μόνο μία ή δύο δόσεις cidofovir.

Η οποιαδήποτε ανίχνευση γλυκοζουρίας, πρωτεϊνουρίας/αμινοξυουρίας, υποουριχαιμίας, υποφωσφαταιμίας και/ή υποκαλιαιμίας πρέπει να παρακινήσει την εξέταση συνδρόμου Fanconi, σχετιζόμενου με cidofovir.

Ο παρακάτω πίνακας παραθέτει ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι δυνατόν ή πιθανόν να σχετίζονται με προβενεσίδη και βασίζεται σε εμπειρία από κλινική μελέτη:

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές	Κεφαλαλγία
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Ναυτία, έμετος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές	Εξάνθημα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές	Πυρετός
Συχνές	Εξασθένιση, ρίγη

Επιπρόσθετα, η προβενεσίδη μπορεί να προκαλέσει άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που περιλαμβάνουν ανορεξία, άλγος στα ούλα, έξαψη, αλωπεκία, ζάλη, αναιμία και συχνουρία. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας με δερματίτιδα, κνησμό, κνίδωση, σπάνια αναφυλαξία και σύνδρομο Stevens-Johnson έχουν παρατηρηθεί. Έχουν υπάρξει αναφορές λευκοπενίας, ηπατικής νέκρωσης, νεφρικού συνδρόμου και απλαστικής αναιμίας. Έχει παρατηρηθεί, επίσης, αιμολυτική αναιμία η οποία μπορεί να συνδέεται με έλλειψη G6DP. Συνεπώς, όταν συνταγογραφείται ταυτόχρονα προβενεσίδη με cidofovir, είναι σημαντικό για τους συνταγογράφους να συμβουλεύονται την ισχύουσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για την προβενεσίδη (ή μία άλλη κατάλληλη πηγή για το φάρμακο) για πλήρεις πληροφορίες σχετικά με το προφίλ ασφαλείας του φαρμάκου και τα άλλα χαρακτηριστικά αυτού του προϊόντος.

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί δύο περιπτώσεις υπερδοσολογίας του cidofovir. Και στις δύο περιπτώσεις, η υπερδοσολογία προέκυψε κατά την πρώτη δόση εφόδου και δεν χορηγήθηκε επιπλέον θεραπεία με cidofovir. Ένας ασθενής έλαβε μία εφάπαξ δόση των 16,4 mg/kg και ο άλλος ασθενής έλαβε μια εφάπαξ δόση των 17,3 mg/kg. Και οι δύο ασθενείς εισήχθησαν σε νοσοκομείο και έλαβαν προληπτικά προβενεσίδη από το στόμα και ισχυρή ενυδάτωση επί 3 έως 7 ημέρες. Ένας από τους ασθενείς αυτούς υπέστη μια μικρή προσωρινή μεταβολή στη νεφρική λειτουργία, ενώ ο άλλος ασθενής δεν παρουσίασε καμία μεταβολή στη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντικαταστάτης για συστηματική χρήση, νουκλεοσίδες και νουκλεοτίδια εξαιρουμένων αναστολέων αντίστροφης μεταγραφάσης, κωδικός ATC: J05AB12

Γενικά

Το cidofovir είναι ένα ανάλογο της κυτιδίνης με δραστηριότητα *in vitro* και *in vivo* κατά του ανθρώπινου κυτταρομεγαλοϊού (HCMV). Στελέχη του HCMV που είναι ανθεκτικά στη γκανσυκλοβίρη μπορεί να είναι ευαίσθητα στο cidofovir.

Μηχανισμός δράσης

Το cidofovir καταστέλλει τον αναδιπλασιασμό του HCMV με επιλεκτική αναστολή της σύνθεσης του DNA του ιού. Βιοχημικά στοιχεία υποστηρίζουν την επιλεκτική αναστολή των DNA πολυμερασών

των HSV-1, HSV-2 και HCMV από το cidofovir diphosphate, δραστικό ενδοκυττάριο μεταβολίτη του cidofovir.

Το cidofovir diphosphate αναστέλλει αυτές τις ιικές πολυμεράσες σε συγκεντρώσεις που είναι 8-600 φορές χαμηλότερες από όσες χρειάζονται για την αναστολή των ανθρωπίνων κυτταρικών DNA πολυμερασών άλφα, βήτα και γάμμα. Η ενσωμάτωση του cidofovir με το ιικό DNA οδηγεί σε μειώσεις του ρυθμού σύνθεσης του ιικού DNA.

Το cidofovir εισέρχεται στα κύτταρα με ενδοκυττάρωση υγρής φάσης και φωσφορυλιώνεται σε cidofovir monophosphate και στη συνέχεια σε cidofovir diphosphate. Οι παρατεταμένες αντιϊκές δράσεις του cidofovir σχετίζονται με τους χρόνους ημιζωής των μεταβολιτών της: Το cidofovir diphosphate παραμένει μέσα στα κύτταρα με χρόνο ημιζωής 17-65 ώρες και το σύμπλοκό του cidofovir phosphate-choline έχει χρόνο ημιζωής 87 ώρες.

Αντιϊκή δραστηριότητα

Το cidofovir είναι δραστική *in vitro* κατά του HCMV, μέλος της οικογενείας herpesviridae. Η αντιϊκή δραστηριότητα παρατηρείται σε συγκεντρώσεις αισθητά χαμηλότερες από εκείνες που προκαλούν κυτταρικό θάνατο.

Η ευαισθησία *in vitro* προς το cidofovir παρουσιάζεται στον ακόλουθο πίνακα:

Αναστολή πολλαπλασιασμού του ιού σε κυτταρικές καλλιέργειες από το cidofovir	
Ιός	IC ₅₀ (μM)
Στελέχη φυσικού τύπου (<i>wild type</i>) CMV	0,7 (± 0,6)
Ανθεκτικά στη γκανσικλοβίρη στελέχη CMV	7,5 (± 4,3)
Ανθεκτικά στη φוסκαρνέτη στελέχη CMV	0,59 (± 0,07)

Η *in vivo* δραστηριότητα κατά του HCMV επιβεβαιώθηκε με ελεγχόμενες κλινικές μελέτες του cidofovir για τη θεραπεία της αμφιβληστροειδίτιδας από CMV σε ασθενείς με AIDS, οι οποίες έδειξαν στατιστικά σημαντικές χρονικές καθυστερήσεις ως προς την εξέλιξη της αμφιβληστροειδίτιδας από CMV σε ασθενείς που έπαιρναν cidofovir σε σύγκριση με μάρτυρες ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος για την εξέλιξη της αμφιβληστροειδίτιδας στις δύο μελέτες αποτελεσματικότητας (GS-93-106 και GS-93-105) ήταν, για το σκέλος της θεραπείας, 120 ημέρες χωρίς να προσεγγιστεί, σε σχέση με τις 22 ή τις 21 ημέρες αντίστοιχα, για τα σκέλη των ασθενών που δεν υπεβλήθησαν σε θεραπεία (θεραπεία με καθυστέρηση).

Στη μελέτη GS-93-107, η οποία διεξήχθη σε ασθενείς που είχαν εμφανίσει υποτροπή μετά από θεραπεία με άλλους παράγοντες, ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εξέλιξη της αμφιβληστροειδίτιδας ήταν 115 ημέρες.

Ιολογική ανθεκτικότητα

Μετά από *in vitro* επιλογή απομονωμένων στελεχών HCMV ανθεκτικών στη γκανσικλοβίρη, διασταυρούμενη ανθεκτικότητα μεταξύ γκανσικλοβίρης και cidofovir παρατηρήθηκε με τις επιλεγμένες από μεταλλάξεις γκανσικλοβίρης στο γονίδιο της DNA πολυμεράσης του HCMV, αλλά όχι με τις μεταλλάξεις στο γονίδιο UL97. Καμία διασταυρούμενη ανθεκτικότητα δεν παρατηρήθηκε μεταξύ φוסκαρνέτης και cidofovir με μεταλλάκτες επιλογής της φוסκαρνέτης. Οι επιλεγμένοι μεταλλάκτες του cidofovir παρουσίασαν μετάλλαξη στο γονίδιο της DNA πολυμεράσης και διασταυρούμενη ανθεκτικότητα με τη γκανσικλοβίρη, αλλά ευαισθησία στη φוסκαρνέτη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η κυριότερη οδός αποβολής του cidofovir ήταν με νεφρική απέκκριση αμετάβλητου φαρμάκου, με συνδυασμό σπειραματικής διήθησης και σωληναριακής απέκκρισης. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, το 80 έως 100% της ενδοφλέβιας δόσης ανακτήθηκε στα ούρα σαν αμετάβλητο cidofovir σε 24 ώρες. Δεν εντοπίστηκαν μεταβολίτες του cidofovir στον ορό ή τα ούρα ασθενών.

Στο τέλος της ωριαίας έγχυσης cidofovir 5 mg/kg συγχωρηγούμενου με προβενεσίδη από το στόμα, η μέση συγκέντρωση ορού ($\pm$ SD) του cidofovir ήταν 19,6 ($\pm$ 7,18) μ g/ml. Οι μέσες τιμές της συνολικής κάθαρσης από τον ορό, ο όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση και ο τελικός χρόνος ημιζωής απέκκρισης ήταν 138 ($\pm$ 36) ml/h/kg, 388 ($\pm$ 125) ml/kg και 2,2 ($\pm$ 0,5) h, αντίστοιχα. Μη δοσοεξαρτώμενη κινητική αποδείχθηκε με εφάπαξ δόσεις cidofovir που χορηγήθηκαν σε δόσεις 3 έως 7,5 mg/kg.

Δέσμευση πρωτεΐνης *in vitro*

Η *in vitro* δέσμευση του cidofovir με πρωτεΐνες στο πλάσμα ή στον ορό, ήταν 10% ή λιγότερο πάνω από τη συγκέντρωση του cidofovir, που κυμαίνεται από 0,25 έως 25 μ g/ml.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Προκλινικές μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η νεφροτοξικότητα ήταν η σημαντικότερη δοσοπεριοριστική τοξικότητα του cidofovir. Στοιχεία για την νεφροπροστατευτική δράση της προβενεσίδης εμφανίστηκαν σε μια μελέτη διάρκειας 52 εβδομάδων, η οποία διεξήχθη σε πιθήκους cynomolgus στους οποίους χορηγήθηκε ενδοφλεβίως cidofovir 2,5 mg/kg μία φορά την εβδομάδα με 1 g προβενεσίδη από το στόμα.

Καρκινογένεση

Σε μια μελέτη ενδοφλέβιας τοξικότητας 26 εβδομάδων, σημειώθηκε σημαντική αύξηση στη συχνότητα του αδενοκαρκινώματος του μαστού σε θηλυκούς αρουραίους και των καρκινωμάτων αδένος Zymbal σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους με υποθεραπευτικά επίπεδα πλάσματος cidofovir. Σε ξεχωριστή μελέτη με υποδόρια χορήγηση cidofovir μία φορά την εβδομάδα επί 19 συναπτές εβδομάδες, οι θηλυκοί αρουραίοι ανέπτυξαν αδενοκαρκινώματα του μαστού σε δόσεις τόσο χαμηλές όσο 0,6 mg/kg/εβδομάδα. Και στις δύο μελέτες οι όγκοι παρατηρήθηκαν μέσα σε 3 μήνες χορήγησης. Δεν παρατηρήθηκαν όγκοι σε πιθήκους cynomolgus που έπαιρναν cidofovir ενδοφλεβίως μια φορά την εβδομάδα επί 52 εβδομάδες σε δόσεις μέχρι και 2,5 mg/kg/εβδομάδα.

Μεταλλαξιογόνος δράση και τοξικότητα αναπαραγωγής

Από μελέτες έχει καταδειχθεί ότι το cidofovir είναι κλαστογόνο *in vitro* σε δόσεις 100 μ g/ml και ότι είναι εμβρυοτοξικό σε αρουραίους και σε κουνέλια.

Καμιά μεταλλαξιογόνος δράση δεν προκλήθηκε από το cidofovir σε δοσολογικά επίπεδα μέχρι 5 mg/τρυβλίο, παρουσία και απουσία μεταβολικής ενεργοποίησης με κλάσμα S-9, από ήπαρ αρουραίου, σε μικροβιακές αναλύσεις που περιλάμβαναν *Salmonella typhimurium* για αντικαταστάσεις ζευγών βάσεων ή μεταλλάξεις δομής (*frameshift mutations*) (Ames) και *Escherichia coli* για αντίστροφες μεταλλάξεις.

Αύξηση στο σχηματισμό των μικροπύρηνων και πολυχρωματικών ερυθροκυττάρων παρατηρήθηκε *in vivo* σε ποντίκια που έπαιρναν υψηλή, τοξική ενδοπεριτοναϊκή δόση cidofovir ($\geq$ 2.000 mg/kg).

Το cidofovir προκάλεσε χρωμοσωματικές παρεκκλίσεις σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος *in vitro* χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση (κλάσμα S-9). Στα 4 επίπεδα cidofovir (12,5 μέχρι 100 μ g/ml) που δοκιμάστηκαν, το ποσοστό των κατεστραμμένων μεταφάσεων και ο αριθμός παρεκκλίσεων ανά κύτταρο αυξήθηκαν κατά τρόπο ανάλογο των συγκεντρώσεων.

Οι άρρενες ασθενείς πρέπει να γνωρίζουν ότι το cidofovir προκάλεσε μείωση του βάρους των όρχεων και υποσπερμία σε πειραματόζωα. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα ή τη γενική αναπαραγωγή μετά τις ενδοφλέβιες ενέσεις cidofovir μία φορά την εβδομάδα, σε αρσενικούς αρουραίους επί 13 συναπτές εβδομάδες σε δόσεις μέχρι 15 mg/kg/εβδομάδα. Οι θηλυκοί αρουραίοι οι οποίοι έλαβαν δόσεις 1,2 mg/kg/εβδομάδα ή περισσότερο για χρονικό διάστημα μέχρι 6 εβδομάδες πριν από το ζευγάρωμα και επί 2 εβδομάδες μετά το ζευγάρωμα είχαν μειωμένο αριθμό νεογνών και έμβιων νεογνών ανά γέννα και αυξημένες πρώιμες απορροφήσεις ανά σύλληψη. Μελέτες περι- και μετα-γεννητικής ανάπτυξης κατά τις οποίες σε θηλυκούς αρουραίους χορηγήθηκε με υποδόριες ενέσεις cidofovir μια φορά την ημέρα σε δόσεις μέχρι 1,0 mg/kg/ημέρα από την 7η ημέρα της κύησης μέχρι την 21η ημέρα μετά τον τοκετό (περίπου 5 εβδομάδες) δεν είχαν δυσμενείς επιπτώσεις στη

βιωσιμότητα, ανάπτυξη, συμπεριφορά, σεξουαλική ωρίμανση ή αναπαραγωγική ικανότητα των απογόνων. Η καθημερινή ενδοφλέβια χορήγηση του cidofovir στην περίοδο της οργανογένεσης προκάλεσε μειωμένο σωματικό βάρος του εμβρύου, όταν χορηγήθηκε σε κυοφορούντες αρουραίους σε δόσεις 1,5 mg/kg ημερησίως και σε κυοφορούντα κουνέλια σε δόσεις 1,0 mg/kg ημερησίως. Αξιοσημείωτα αυξημένη συχνότητα εμφάνισης εξωτερικών ανωμαλιών, ανωμαλιών των μαλακών μορίων και σκελετικών ανωμαλιών σε έμβρυα, παρατηρήθηκαν σε κουνέλια σε δόσεις 1,0 mg/kg/ημερησίως, που ήταν επίσης τοξικές για τη μητέρα. Οι δόσεις μη παρατηρήσιμου αποτελέσματος για εμβρυοτοξικότητα ήταν 0,5 mg/kg ημερησίως σε αρουραίους ή 0,25 mg/kg ημερησίως σε κουνέλια.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Υδροξείδιο του νατρίου
Υδροχλωρικό οξύ
Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειχθεί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός από εκείνα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για έως 24 ώρες σε 2-8°C, όταν η ανασύσταση εκτελείται υπό ελεγχόμενες και έγκυρες άσπτες συνθήκες. Η φύλαξη για πάνω από 24 ώρες ή η καταψύξη δεν συνιστάται. Τα διαλύματα που έχουν φυλαχθεί στο ψυγείο πρέπει να αφήνονται να επανέλθουν σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση τους.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Μην ψύχετε ή καταψύχετε.

Για τις συνθήκες διατήρησης του διαλυθέντος φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαφανή γυάλινα φιαλίδια των 5 ml με ονομαστικό όγκο πλήρωσης 5 ml. Τα συστατικά του περιέκτη/πώματος περιλαμβάνουν: Διαφανή φιαλίδια από βοροπυριτικό γυαλί τύπου I, γκρι πώματα βουτυλίου με επικάλυψη Teflon™ και πώματα αλουμινίου με αποσπώμενη πλαστική προεξοχή. Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο των 5 ml.

Το Vistide διατίθεται σε φιαλίδια μιας χρήσης. Μερικώς χρησιμοποιημένα φιαλίδια πρέπει να απορρίπτονται.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Μέθοδος παρασκευής και χορήγησης

Τα φιαλίδια Vistide ελέγχονται οπτικά για ξένα σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση.

Με μια σύριγγα, μεταγγίστε υπό άσηπτες συνθήκες την κατάλληλη δόση Vistide από το φιαλίδιο σε έναν σάκο έγχυσης που περιέχει 100 ml 0,9% (φυσιολογικό ορό) και αναμείξτε καλά. Ολόκληρος ο όγκος πρέπει να εγχυθεί ενδοφλεβίως με σταθερό ρυθμό στον ασθενή για περίοδο μιας ώρας, χρησιμοποιώντας κανονική αντλία έγχυσης. Το Vistide πρέπει να χορηγείται από ειδικευμένο νοσηλευτικό προσωπικό με επαρκή πείρα στην περίθαλψη ασθενών με AIDS.

Η χημική και φυσική σταθερότητα του Vistide που αναμίχθηκε με φυσιολογικό ορό έχει καταδειχθεί σε γυάλινες φιάλες, σε σάκους έγχυσης είτε από χλωριούχο πολυβινύλιο (PVC) είτε από συμπολυμερές αιθυλενίου/προπυλενίου και σε αεριζόμενες συσκευές ενδοφλέβιας χορήγησης με βάση το PVC. Άλλοι τύποι συσκευών ενδοφλέβιας έγχυσης και σάκοι έγχυσης δεν έχουν μελετηθεί.

Η συμβατότητα με Ringer's solution, Lactated Ringer's solution ή βακτηριοστατικά διαλύματα έγχυσης δεν έχει αξιολογηθεί.

Χειρισμός και απόρριψη

Συνιστάται η λήψη επαρκών προφυλάξεων που περιλαμβάνουν τη χρήση κατάλληλου εξοπλισμού ασφαλείας για την παρασκευή, χορήγηση και απόρριψη του Vistide. Συνιστάται η παρασκευή του ανασυσταμένου διαλύματος Vistide να γίνεται κάτω από απαγωγό γραμμικής ροής για βιολογική ασφάλεια. Το προσωπικό που ετοιμάζει το ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να φορά χειρουργικά γάντια, γυαλιά ασφαλείας και ενδυμασία χειρουργικού τύπου με κλειστή πρόσοψη και πλεκτά μανικέτια. Εάν το Vistide έρθει σε επαφή με το δέρμα, πλύνετε τις μεμβράνες και ξεπλύνετε καλά με άφθονο νερό. Το περίσσιο Vistide και όλα τα άλλα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν για την παρασκευή του μείγματος και τη χορήγησή του, πρέπει να τοποθετούνται σε ένα αδιάτρητο δοχείο, χωρίς διαρροές, για απόρριψη. Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Προμήθεια προβενεσίδης

Η προβενεσίδη δεν παρέχεται με το Vistide και θα προμηθεύεται από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας της προβενεσίδης. Εν τούτοις, σε περίπτωση δυσκολίας στην προμήθεια προβενεσίδης θα πρέπει να επικοινωνήσετε για πληροφορίες με τον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας του Vistide (βλ. επίσης παραγράφους 4.2 και 4.4).

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/97/037/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Απριλίου 1997
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Απριλίου 2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

A. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **ΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΠΟΥ ΒΑΡΥΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

- **ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ**

Δεν εφαρμόζεται.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**Κουτί****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Vistide 75 mg/ml, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Cidofovir

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml περιέχει 75 mg άνυδρο cidofovir. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 375 mg/5 ml άνυδρο cidofovir.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Υδροξείδιο του νατρίου
Υδροχλωρικό οξύ
Ενέσιμο ύδωρ

Βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

1 φιαλίδιο
375 mg/5 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μόνο για ενδοφλέβια χρήση.
Αραιώστε πριν από τη χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Μην ψύχετε ή καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/97/037/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Φιαλίδιο

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Vistide 75 mg/ml, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Cidofovir
Μόνο για ενδοφλέβια χρήση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Αραιώστε πριν από τη χρήση.
Δεν πρέπει να χορηγείται με ενδοφθάλμια ένεση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

375 mg/5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

EU/1/97/037/001

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Vistide 75 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση Cidofovir

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Vistide και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Vistide
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Vistide
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Vistide
6. Λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Vistide και ποια είναι η χρήση του

Το Vistide χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μιας οφθαλμικής λοίμωξης που λέγεται αμφιβληστροειδίτιδα από CMV σε ασθενείς που πάσχουν από Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (AIDS). Το Vistide δεν θα επιφέρει ίαση στην αμφιβληστροειδίτιδα από CMV, αλλά μπορεί να βελτιώσει την κατάστασή σας καθυστερώντας την εξέλιξη της νόσου.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Vistide δεν έχουν καταδειχθεί σε νόσους διαφορετικές από αμφιβληστροειδίτιδα από CMV σε ασθενείς με AIDS.

Το Vistide θα πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία της υγείας (γιατρό ή νοσοκόμα) σε νοσοκομειακό περιβάλλον.

Τι είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από CMV;

Η αμφιβληστροειδίτιδα από CMV είναι μια οφθαλμική λοίμωξη που προκαλείται από έναν ιό που ονομάζεται κυτταρομεγαλοϊός (CMV). Ο CMV προσβάλλει τον αμφιβληστροειδή του ματιού και ενδέχεται να επιφέρει απώλεια της όρασης και να καταλήξει σε τύφλωση. Οι πάσχοντες από το σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS) έχουν μεγάλες πιθανότητες να παρουσιάσουν αμφιβληστροειδίτιδα από CMV ή άλλες μορφές ασθενειών από CMV, όπως κολίτιδα (μια φλεγμονώδη ασθένεια το εντέρου). Η θεραπεία της αμφιβληστροειδίτιδας από CMV είναι απαραίτητη για να μειωθεί το ενδεχόμενο της τύφλωσης.

Το Vistide είναι αντικό φάρμακο που παρεμποδίζει τον αναδιπλασιασμό του CMV επεμβαίνοντας στην παραγωγή του DNA του ιού.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Vistide

Μη χρησιμοποιήσετε το Vistide

- Εάν παρουσιάζετε **αλλεργία (υπερευαισθησία)** στο cidofovir ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Vistide.
- Εάν είχατε ποτέ **νεφρική νόσο**.
- Εάν δεν μπορείτε να πάρετε το **φάρμακο προβενεσίδη** λόγω σοβαρής αλλεργίας στην προβενεσίδη ή σε άλλα φάρμακα που περιέχουν θείο (π.χ. σουλφαμεθοξαζόλη).

Αν κάποιο από αυτά ισχύει για σας, ενημερώστε το γιατρό σας. **Δεν πρέπει να πάρετε το Vistide.**

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Vistide

- Η **βλάβη στα νεφρά είναι η κυριότερη παρενέργεια της θεραπείας με Vistide**. Για να ελαχιστοποιηθεί το ενδεχόμενο βλάβης στα νεφρά θα λάβετε **ενδοφλέβια υγρά (φυσιολογικό ορό)** πριν από κάθε δόση Vistide και **δισκία προβενεσίδης** πριν και μετά από κάθε δόση Vistide (βλ. παράγραφο 3 παρακάτω για περισσότερες πληροφορίες). Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να σας πει να πίνετε πολλά υγρά. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τη νεφρική σας λειτουργία πριν από κάθε δόση Vistide. Η θεραπεία σας με Vistide μπορεί να διακοπεί από τον γιατρό σας αν προκύψουν τυχόν μεταβολές στη νεφρική σας λειτουργία.
- **Ενημερώστε το γιατρό σας αν έχετε σακχαρώδη διαβήτη**. Το Vistide πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε διαβητικούς ασθενείς λόγω του ενδεχόμενου αυξημένου κινδύνου εμφάνισης χαμηλής πίεσης στο μάτι (*υποτονία του οφθαλμού*).
- **Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Vistide πρέπει να επαναλαμβάνετε συχνά τις οφθαλμολογικές εξετάσεις** για πιθανή εμφάνιση οφθαλμικού ερεθισμού, φλεγμονής ή οιδήματος. **Εάν έχετε πόνο, ερυθρότητα ή κνησμό του οφθαλμού ή αλλαγές στην όραση, ενημερώστε αμέσως στο γιατρό σας.**
- Το Vistide προκάλεσε μείωση του βάρους των όρχεων και πτώση του αριθμού σπερματοζωαρίων (*υποσπερμία*) σε ζώα. Μολονότι δεν παρατηρήθηκαν σε ανθρώπινες μελέτες του Vistide, τέτοιες μεταβολές ενδέχεται να προκύψουν σε ανθρώπους και να προκαλέσουν στειρώση. **Οι άνδρες θα πρέπει να χρησιμοποιούν αντισυλληπτικές μεθόδους φραγμού κατά τη διάρκεια και για 3 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας με Vistide.**
- Το Vistide δε χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της λοίμωξης από HIV. Το Vistide δεν αποτρέπει τον κίνδυνο μετάδοσης της λοίμωξης από τον HIV σε άλλους, ως εκ τούτου **κατάλληλες προφυλάξεις πρέπει να εξακολουθούν να λαμβάνονται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους.**

Χρήση σε παιδιά

Το Vistide δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά. Συνεπώς, **το φάρμακο αυτό δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά.**

Χρήση άλλων φαρμάκων

- **Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα**, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή, επειδή μπορεί να αλληλεπιδράσουν με το Vistide ή την προβενεσίδη.

Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν λαμβάνετε άλλα φάρμακα που μπορεί να βλάψουν τους νεφρούς σας.

Σε αυτά περιλαμβάνονται:

- τα φάρμακα που περιέχουν tenofovir, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της HIV-1 λοίμωξης και/ή της χρόνιας ηπατίτιδας Β
- οι αμινογλυκοσίδες, πενταμιδίνη ή βανκομυκίνη (για βακτηριακές λοιμώξεις)
- η αμφοτερικίνη Β (για μυκητιασική λοίμωξη)
- η φοσκαρνέτη (για ιογενή λοίμωξη)
- το adefovir (για την HBV λοίμωξη)

Τα φάρμακα αυτά πρέπει να διακοπούν **τουλάχιστον 7 ημέρες** πριν από τη λήψη του Vistide.

- Η προβενεσίδη μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως στη θεραπεία του AIDS και νοσημάτων που συνδέονται με το AIDS, όπως η ζιδοβουδίνη (AZT). Αν παίρνετε ζιδοβουδίνη, θα πρέπει να συζητήσετε με το γιατρό σας είτε να διακόψετε προσωρινά τη λήψη της ζιδοβουδίνης ή να ελαττώσετε τη δόση της ζιδοβουδίνης κατά 50% τις ημέρες χορήγησης του Vistide και της προβενεσίδης.
- Το ενδεχόμενο αλληλεπίδρασης μεταξύ Vistide και αναστολέων αντι-HIV πρωτεάσης δεν έχει μελετηθεί.

Χρήση του Vistide με τροφές και ποτά

Το φαγητό πρέπει να λαμβάνεται πριν σας χορηγηθεί το Vistide. Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να σας πει να πίνετε πολλά υγρά πριν πάρετε το Vistide.

Κύηση και θηλασμός

- **Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί Vistide αν είστε έγκυος.** Σε περίπτωση που μέινετε έγκυος ενώ λαμβάνετε αυτό το φάρμακο, πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως. Έχει καταδειχθεί ότι το Vistide προκαλεί βλάβη σε αγέννητα ζώα και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης παρά μόνον όταν τα ενδεχόμενα οφέλη δικαιολογούν τους κινδύνους για το έμβρυο. **Εάν υπάρχει η πιθανότητα να μέινετε έγκυος, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης** προκειμένου να αποφύγετε μία εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Vistide και για 1 μήνα μετά.
- **Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί Vistide αν θηλάζετε.** Δεν είναι γνωστό αν το Vistide περνά στο μωρό μέσω του ανθρώπινου γάλακτος. Επειδή πολλά φάρμακα εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, οι θηλάζουσες μητέρες πρέπει να διακόψουν το Vistide ή τον θηλασμό αν εξακολουθούν να παίρνουν Vistide.
- **Γενικά, οι γυναίκες που έχουν προσβληθεί από HIV δεν πρέπει να θηλάζουν τα βρέφη τους,** έτσι ώστε να αποφύγουν τη μετάδοση του HIV στο νεογέννητο βρέφος μέσα από το γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Vistide ενδέχεται να προκαλέσει βραχυπρόθεσμες παρενέργειες όπως κόπωση ή αδυναμία. **Αν οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα, συζητήστε το με το γιατρό σας** για να σας πει τη γνώμη του σχετικά με τη διακοπή των δραστηριοτήτων αυτών με βάση την κατάσταση της ασθένειάς σας και την ανοχή σας στο φάρμακο.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Vistide

Αυτό το φάρμακο περιέχει 2,5 mmol (ή 57 mg) νατρίου ανά φιαλίδιο, το οποίο πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, εάν ακολουθείτε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Vistide

Το Vistide χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση (ενστάλαξη σε φλέβα). Δεν πρέπει να χορηγείται με άλλες μεθόδους συμπεριλαμβανομένης της ενδοφθάλμιας ένεσης (ένεση κατευθείαν μέσα στο μάτι) ή τοπικά (επάνω στο δέρμα). Το Vistide πρέπει να χορηγείται από γιατρό ή νοσοκόμα με κατάλληλη εμπειρία στο χειρισμό ασθενών με AIDS.

Ο γιατρός ή η νοσοκόμα μεταγγίζει την κατάλληλη δόση Vistide από το φιαλίδιο σε ένα σάκο έγχυσης που περιέχει 100 ml 0,9% (φυσιολογικό) ορό. Ολόκληρη η ποσότητα του σάκου ενίεται ενδοφλεβίως με σταθερό ρυθμό για διάστημα 1 ώρας χρησιμοποιώντας κανονική αντλία έγχυσης. Η συνιστώμενη δόση, συχνότητα χρήσης ή ταχύτητα έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνονται. Στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης, υπάρχουν περισσότερες πληροφορίες για τους επαγγελματίες της υγείας σχετικά με το πώς πρέπει να χορηγούν το Vistide.

Για να ελαχιστοποιηθεί το ενδεχόμενο νεφρικής βλάβης, πρέπει να χορηγούνται δισκία προβενεσίδης και ενδοφλέβια υγρά (φυσιολογικό ορό) την ημέρα της κάθε έγχυσης Vistide. (Βλ. υπο-παραγράφους «Πώς χορηγείται το φάρμακο προβενεσίδη με το Vistide» και «Πώς χορηγούνται ενδοφλέβια υγρά πριν το Vistide» παρακάτω.)

Δόση ενηλίκων

Η δόση που θα χρειαστείτε υπολογίζεται με βάση το σωματικό σας βάρος.

Θεραπεία έναρξης (εφόδου)

Η συνιστώμενη δόση Vistide σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία είναι 5 mg ανά kg σωματικού βάρους χορηγούμενου **μια φορά την εβδομάδα επί δύο συναπτές εβδομάδες.**

Θεραπεία συντήρησης

Αρχίζοντας δύο εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας εφόδου, η συνιστώμενη δόση συντήρησης του Vistide σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία είναι 5 mg ανά kg σωματικού βάρους χορηγούμενου **μια φορά κάθε δύο εβδομάδες.**

Ρύθμιση δόσης

Αν έχετε νεφρικά προβλήματα, πιθανόν το Vistide να μην είναι η κατάλληλη θεραπεία για σας. Θα ληφθούν δείγματα των ούρων και/ή αίματός σας πριν από κάθε χορήγηση του Vistide και θα χρησιμοποιηθούν για την εξέταση της νεφρικής λειτουργίας. Για ασθενείς με τεκμηριωμένη μείωση της νεφρικής λειτουργίας, η χορήγηση του Vistide μπορεί να διακοπεί προσωρινά ή οριστικά, ανάλογα με την ιδιαίτερη περίπτωσή σας.

Εάν κατά λάθος σας έχει χορηγηθεί δόση Vistide μεγαλύτερη από εκείνη που σας έχει οριστεί, **πείτε το αμέσως στο γιατρό σας.**

Πώς χορηγείται το φάρμακο προβενεσίδη με το Vistide

Τα δισκία προβενεσίδης χορηγούνται για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος νεφρικής βλάβης. Πρέπει οπωσδήποτε να πάρετε 3 δόσεις δισκίων προβενεσίδης από το στόμα την ίδια μέρα με το Vistide, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα:

Ωρα	Δόση
3 ώρες πριν από την έναρξη της έγχυσης Vistide	2 g προβενεσίδης
2 ώρες μετά το τέλος της έγχυσης Vistide	1 g προβενεσίδης
8 ώρες μετά το τέλος της έγχυσης Vistide	1 g προβενεσίδης
Σύνολο	4 g προβενεσίδης

Η προβενεσίδη λαμβάνεται μόνο την ίδια μέρα που χορηγείται το Vistide

Πώς χορηγούνται ενδοφλέβια υγρά πριν το Vistide

Χορηγείται φυσιολογικός ορός για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος νεφρικής βλάβης. Πρέπει να λάβετε συνολικά ένα λίτρο 0,9% (φυσιολογικού) ορού ενδοφλεβίως (ενστάλαξη σε φλέβα) πριν από κάθε έγχυση δόσης Vistide. Το διάλυμα του ορού πρέπει να εγχύεται σε διάστημα 1 ώρας αμέσως πριν από την έγχυση Vistide. Αν ανέχεστε καλώς τον επιπρόσθετο όγκο υγρού, ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει και δεύτερο λίτρο υγρού. Εάν χορηγηθεί το δεύτερο λίτρο ορού πρέπει να δοθεί είτε στην αρχή της έγχυσης Vistide ή αμέσως μετά, με διάρκεια έγχυσης 1 έως 3 ώρες. Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να σας συστήσει να πίνετε πολλά υγρά.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος, **ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.**

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Vistide μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αυτές οι παρενέργειες συνήθως εξαφανίζονται όταν διακοπεί η θεραπεία με Vistide. **Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.**

Η κυριότερη παρενέργεια που παρατηρήθηκε με το Vistide είναι η βλάβη στα νεφρά.

Πολύ συχνές παρενέργειες

(Αυτές μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς)

- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, πονοκέφαλος, ναυτία, έμετος, πρωτεΐνη στα ούρα, αύξηση της κρεατινίνης αίματος (μέτρο αξιολόγησης της νεφρικής λειτουργίας), τριχόπτωση, εξάνθημα, αδυναμία/κόπωση, και πυρετός.

Συχνές παρενέργειες

(Αυτές μπορεί να επηρεάσουν 1 έως 10 ασθενείς στους 100)

- φλεγμονή του οφθαλμού, μειωμένη ενδοφθάλμια πίεση, δύσκολη ή επίπονη αναπνοή, βράχυνση της αναπνοής, διάρροια και ρίγη.

Κάθε πόνος, ερυθρότητα, κνησμός του οφθαλμού ή αλλαγή στην όρασή σας θα πρέπει να αναφέρεται αμέσως στο γιατρό σας ώστε να μπορέσει να προσαρμόσει τη θεραπεία σας.

Επιπρόσθετες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, περιλαμβάνουν νεφρική ανεπάρκεια, βλάβη στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων, φλεγμονή στο πάγκρεας και διαταραχή στην ακοή.

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της προβενεσίδης

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που πιθανόν σχετίζονται με την προβενεσίδα

(Αυτές μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς)

- ναυτία, έμετος, εξάνθημα και πυρετός.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες πιθανόν σχετιζόμενες με την προβενεσίδα

(Αυτές μπορεί να επηρεάσουν 1 έως 10 ασθενείς στους 100)

- πονοκέφαλος, αδυναμία/κόπωση, ρίγη και αλλεργικές αντιδράσεις.

Για να ελαχιστοποιήσετε το ενδεχόμενο ναυτίας και/ή εμέτου που συνδέονται με τη λήψη της προβενεσίδης, **θα πρέπει να τρώτε κάτι πριν από κάθε δόση.** Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει να

πάρετε άλλα φάρμακα όπως αντιεμετικά (φάρμακα κατά της ναυτίας), αντισταμινικά και/ή παρακεταμόλη για να μειωθούν οι παρενέργειες της προβενεσίδης.

Η προβενεσίδη μπορεί να προκαλέσει επίσης άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που συμπεριλαμβάνουν απώλεια όρεξης, πόνο στα ούλα, έξαψη, απώλεια τριχών, ζάλη, μειωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια και αυξημένη συχνότητα αποβολής υγρών (διούρηση). Έχουν παρατηρηθεί αλλεργικές αντιδράσεις με φλεγμονή του δέρματος, κνησμό, κνίδωση, και σπάνια, σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις και σοβαρή δερματική αντίδραση. Έχουν υπάρξει αναφορές μειωμένων λευκών αιμοσφαιρίων, ηπατικής τοξικότητας, νεφρικής τοξικότητας και καταστροφής ερυθρών αιμοσφαιρίων. Έχουν επίσης παρατηρηθεί μειώσεις στα αιμοσφαίρια και τον αριθμό των αιμοπεταλίων.

Συνεπώς, πριν σας χορηγηθεί προβενεσίδη ο γιατρός σας πρέπει να συμβουλευέται τις τρέχουσες συνταγογραφικές πληροφορίες για περισσότερη πληροφόρηση σχετικά με την ασφάλεια της προβενεσίδης. **Θα πρέπει επίσης, να διαβάσετε το φύλλο οδηγιών χρήσης της προβενεσίδης.**

5. Πώς να φυλάσσεται το Vistide

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Vistide μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Μην ψύχετε ή καταψύχετε.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτείστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Vistide

Η δραστική ουσία του Vistide 75 mg/ml είναι το cidofovir. Κάθε ml περιέχει 75 mg άνυδρο cidofovir. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 375 mg/5 ml άνυδρο cidofovir.

Τα άλλα συστατικά είναι

- Υδροξείδιο του νατρίου
- Υδροχλωρικό οξύ
- Ενέσιμο ύδωρ

Εμφάνιση του Vistide και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Vistide διατίθεται ως στείρο πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε διαφανή, γυάλινα φιαλίδια που περιέχουν 375 mg δραστικό συστατικό, άνυδρο cidofovir, διαλυτοποιημένο σε 5 ml ενέσιμο ύδωρ, σε συγκέντρωση 75 mg/ml. Το pH του προϊόντος ρυθμίζεται με υδροξείδιο του νατρίου (και υδροχλωρικό οξύ, εάν χρειασθεί) και δεν περιέχει συντηρητικά.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορία

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Ηνωμένο Βασίλειο

Παραγωγός

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

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

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

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

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης:

Τα φιαλίδια Vistide πρέπει να ελέγχονται οπτικά πριν από τη χρήση. Εάν παρατηρηθούν ορατά σωματίδια ή αποχρωματισμός, το φιαλίδιο δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί.

Επαρκείς προφυλάξεις που περιλαμβάνουν τη χρήση κατάλληλου εξοπλισμού ασφαλείας συνιστώνται για την παρασκευή, χορήγηση και απόρριψη του Vistide. Η ετοιμασία του αραιωμένου διαλύματος Vistide πρέπει να γίνεται κάτω από απαγωγό γραμμικής ροής για βιολογική ασφάλεια. Το προσωπικό που ετοιμάζει το διάλυμα πρέπει να φορά χειρουργικά γάντια, γυαλιά ασφαλείας και ενδυμασία χειρουργικού τύπου με κλειστή πρόσοψη και πλεκτά μανικέτια. Αν το Vistide έρθει σε επαφή με το δέρμα, πλύνετε τις βλεννογόνους μεμβράνες και ξεπλύνετε καλά με άφθονο νερό.

Η κατάλληλη δόση Vistide θα πρέπει να μεταφέρεται από το φιαλίδιο σε ένα σάκο έγχυσης που περιέχει 100 ml 0,9% (φυσιολογικό) ορό. Ολόκληρη η ποσότητα του σάκου ενίεται ενδοφλεβίως στον ασθενή με σταθερό ρυθμό για διάστημα 1 ώρας χρησιμοποιώντας κανονική αντλία έγχυσης. Η συνιστώμενη δόση, συχνότητα χρήσης ή ταχύτητα έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνονται.

Η χημική σταθερότητα του Vistide, αναμεμιγμένου με διάλυμα ορού, έχει καταδειχθεί σε γυάλινες φιάλες, σε σάκους έγχυσης είτε από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) είτε από συμπολυμερές αιθυλενίου/προπυλενίου και σε αεριζόμενες συσκευές ενδοφλέβιας χορήγησης με βάση το PVC. Άλλα είδη συσκευών ενδοφλέβιας χορήγησης και σάκων έγχυσης δεν έχουν μελετηθεί.

Η συμβατότητα του Vistide με Ringer's Solution, Lactated Ringer's Solution ή βακτηριοστατικά διαλύματα έγχυσης δεν έχει αξιολογηθεί.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για έως 24 ώρες σε 2-8°C, όταν η ανασύσταση εκτελείται υπό αυστηρώς άσπτες συνθήκες. Η φύλαξη για πάνω από 24 ώρες ή η κατάψυξη δεν συνιστάται. Τα διαλύματα που έχουν φυλαχθεί στο ψυγείο πρέπει να αφήνονται να επανέλθουν σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση τους.

Το Vistide διατίθεται σε φιαλίδια μιας χρήσης. Τα μερικώς χρησιμοποιημένα φιαλίδια πρέπει να απορρίπτονται.