

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vistide 75 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml indeholder 75 mg vandfrit cidofovir. Hvert hætteglas indeholder cidofovir svarende til 375 mg/5 ml vandfrit cidofovir.

Hjælpestoffer:

Hvert hætteglas (5 ml) indeholder ca. 2,5 mmol (svarende til 57 mg) natrium som en del af hjælpestofferne.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Klar opløsning

Formuleringen er justeret til pH 7,4.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Vistide er indiceret til behandling af CMV-retinitis hos voksne med erhvervet immundefektsyndrom (aids) uden nyreinsufficiens. Vistide bør kun anvendes, når andre lægemidler findes uegnede.

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandlingen bør ordineres af en læge med erfaring i behandling af HIV-infektion.

Før hver administration af Vistide bør serumkreatinin og proteinindhold i urinen undersøges. Vistide skal administreres sammen med oral probenecid og natriumchlorid-infusionsvæske som beskrevet nedenfor (se pkt. 4.4 for anbefalinger og pkt. 6.6 for information om, hvordan man får fat i probenecid).

Dosering

*Voksne:*

Induktionsbehandling. Den anbefalede cidofovir-dosis er 5 mg/kg legemsvægt (givet som intravenøs infusion med konstant hastighed i løbet af 1 time) 1 gang ugentligt i 2 på hinanden følgende uger.

Vedligeholdelsesbehandling. Den anbefalede cidofovir-vedligeholdelsesdosis er 5 mg/kg legemsvægt (givet som intravenøs infusion med konstant hastighed i løbet af 1 time) 1 gang hver anden uge.

Vedligeholdelsesbehandling startes 2 uger efter afslutning af induktionsbehandlingen.

Ophør af cidofovir-vedligeholdelsesbehandling bør overvejes i overensstemmelse med lokale anbefalinger for kontrol af HIV-inficerede patienter.

*Ældre:*

Vistides sikkerhed og virkning ved behandling af CMV-sygdom hos patienter over 60 år er ikke belyst. Da ældre mennesker ofte har nedsat glomerulær funktion, skal man være specielt opmærksom på, at vurdere nyrefunktionen før og under administration af Vistide.

#### *Nyreinsufficiens:*

Nyreinsufficiens (kreatininclearance  $\leq 55$  ml/min eller proteinuri  $\geq 2+$  ( $\geq 100$  mg/ml)) er kontraindikation for brug af Vistide (se også pkt. 4.3 og pkt. 4.4).

#### *Leverinsufficiens:*

Vistides sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos patienter med leversygdom, og Vistide bør derfor anvendes med forsigtighed til disse patienter.

#### *Pædiatrisk population:*

Vistides sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Vistide bør ikke anvendes til børn under 18 år.

#### Indgivelsesmåde

##### *Sikkerhedsforanstaltninger før håndtering og administration af lægemidlet:*

Der bør træffes passende forholdsregler inklusive brug af korrekt sikkerhedsudstyr ved tilberedning, administration og bortskaffelse af Vistide. Rekonstitution af Vistide infusionsvæske bør ske i en LAF-bænk (*laminar air flow cabinet*). Personale, der tilbereder den rekonstituerede infusionsvæske, skal bære operationshandsker, sikkerhedsbriller og en lukket operationskittel med tætsluttende manchetter. Hvis Vistide kommer i kontakt med huden, vaskes og skylles grundigt med vand. (Se pkt. 6.6.)

Vistide er kun til intravenøs infusion. Den anbefalede dosis, doseringshyppighed eller infusionshastighed må ikke overskrides. Vistide skal fortyndes i 100 ml 0,9 % (normal) natriumchlorid-infusionsvæske før administration. Hele mængden skal infunderes intravenøst til patienten med konstant hastighed i løbet af 1 time ved hjælp af en standard-infusionspumpe. For at minimere den potentielle nefrotoksicitet skal der gives oral probenecid og præhydrering med natriumchlorid-infusionsvæske i forbindelse med hver Vistide-infusion (se pkt. 4.4).

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Administration af cidofovir er kontraindiceret til patienter, der ikke kan behandles med probenecid eller andre sulfa-holdige lægemidler (se pkt. 4.4, Forebyggelse af nefrotoksicitet).

Vistide er kontraindiceret til patienter med nyreinsufficiens (se pkt. 4.2).

Samtidig behandling med Vistide og andre potentielt nefrotoksiske lægemidler er kontraindiceret (se pkt. 4.4).

Direkte intraokulær injektion af Vistide er kontraindiceret; direkte injektion kan være forbundet med væsentlige fald i det intraokulære tryk og synssvækkelse.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Vistide er kun formuleret til intravenøs infusion og må ikke administreres på anden måde, herunder intraokulær injektion eller topikalt. Vistide bør kun infunderes i vener med tilstrækkelig blodgennemstrømning til at sikre hurtig fortynding og fordeling.

Vistides sikkerhed og virkning er ikke blevet påvist ved andre sygdomme end CMV-retinitis hos voksne med aids.

#### Nyreinsufficiens/hæmodialyse

Behandling med Vistide må ikke initieres hos patienter med kreatininclearance  $\leq 55$  ml/min eller proteinuri  $\geq 2+$  ( $\geq 100$  mg/dl), da den optimale induktions- og vedligeholdelsesdosis hos patienter med moderat til svær nyreinsufficiens ikke kendes. Virkning og sikkerhed af cidofovir under disse omstændigheder er ikke fastlagt.

Det er vist, at high-flux-hæmodialyse reducerer cidofovirs serumniveau med ca. 75 %. Ved hæmodialyse udskilles  $51,9 \pm 11,0$  % af dosis.

#### Nefrotoksicitet

Dosisafhængig nefrotoksicitet er den væsentligste dosisbegrænsende toksicitet forbundet med indgift af cidofovir (se pkt. 4.8). Cidofovirs sikkerhed er ikke undersøgt hos patienter, der behandles med andre lægemidler med kendt potentiel nefrotoksicitet (f.eks. tenofovir, aminoglykosider, amphotericin B, foscarnet, pentamidin i.v., adefovir og vancomycin).

Vistide bør ikke administreres sammen med lægemidler, som indeholder tenofoviridisoproxilfumarat pga. risikoen for Fanconis syndrom (se pkt. 4.5).

Det anbefales, at potentielt nefrotoksiske lægemidler seponeres mindst 7 dage før behandling med cidofovir påbegyndes.

Patienter, der blev behandlet med 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg eller 10,0 mg/kg uden samtidig indgift af probenecid, udviklede tegn på proksimal tubulær celledskade inklusive glycosuri og fald i serumfosfat, urinsyre og hydrogencarbonat samt stigninger i serumkreatinin. Tegnene på nefrotoksicitet var delvis reversible hos nogle patienter. Samtidig indgift af probenecid er vigtig for at reducere den udtalte cidofovir-nefrotoksicitet til et acceptabelt niveau mht. fordele og ulemper ved behandling med cidofovir.

#### Forebyggelse af nefrotoksicitet

I behandlingen skal hver cidofovirdosis suppleres med oral indgift af probenecid og tilstrækkelig præhydrering med natriumchlorid-infusionsvæske (se pkt. 6.6 vedrørende information om hvordan man får fat i probenecid). Alle kliniske undersøgelser med betydning for vurderingen af klinisk virkning blev udført med samtidig indgift af probenecid og cidofovir. 2 gram probenecid skal indgives 3 timer før cidofovir og 1 gram indgives 2 timer og igen 8 timer efter afslutning af cidofovir-infusionen på 1 time (d.v.s. ialt 4 g). For at nedsætte risikoen for kvalme og/eller opkastning forbundet med indgivelse af probenecid, bør patienterne tilskyndes til at spise før hver probeneciddosis. Anvendelse af et antiemetikum kan være nødvendigt.

Hos patienter, som udvikler allergiske eller overfølsomhedssymptomer over for probenecid (f.eks. udslæt, feber, kuldegysninger og anafylaksi), bør den profylaktiske eller terapeutiske brug af et passende antihistamin og/eller paracetamol overvejes.

Cidofovir er kontraindiceret til patienter, der ikke kan behandles med probenecid pga. klinisk signifikant overfølsomhed over for det aktive stof eller over for andre sulfapræparater. Brug af cidofovir uden samtidig indgift af probenecid er ikke undersøgt klinisk. Et probenecid-desensibiliseringsprogram anbefales ikke.

Udover probenecid skal patienterne indgives ialt 1 liter 0,9 % (normal) natriumchlorid-infusionsvæske intravenøst umiddelbart før hver cidofovirinfusion. Patienter, som kan tolerere yderligere væskemængde, kan indgives op til i alt 2 liter 0,9 % natriumchlorid-infusionsvæske intravenøst med hver cidofovir-dosis. Den første liter natriumchlorid-infusionsvæske skal infunderes i løbet af 1 time umiddelbart før cidofovir-infusion. Hvis endnu 1 liter er nødvendig, skal denne infunderes i løbet af 1-3 timer og påbegyndes samtidig med eller umiddelbart efter cidofovir-infusionen.

Behandlingen med cidofovir bør afbrydes og intravenøs hydrering tilrådes, hvis serumkreatinin stiger med  $\geq 44 \mu\text{mol/l}$  ( $\geq 0,5 \text{ mg/dl}$ ) eller hvis der udvikles vedvarende proteinuri  $\geq 2+$ . Hos patienter, der har proteinuri  $\geq 2+$ , bør der foretages intravenøs hydrering og testen bør gentages. Hvis der stadig ses proteinuri  $\geq 2+$  efter hydrering, bør cidofovirbehandlingen stoppes. Fortsat indgift af cidofovir til patienter med vedvarende proteinuri  $\geq 2+$  efter intravenøs hydrering kan resultere i yderligere tegn på proksimal tubulær beskadigelse inklusive glycosuri, fald i serumfosfat, urinsyre og hydrogencarbonat og stigning i serumkreatinin.

Ved ændring i nyrefunktion er det nødvendigt midlertidigt at afbryde og muligvis helt at seponere behandlingen. Fordele og ulemper ved at genoptage cidofovirbehandlingen af patienter, der er fuldt restituerede efter cidofovirrelateret nefrotoksicitet, er endnu ikke blevet vurderet.

#### Patientmonitorering

Proteinuri synes at være en tidlig og følsom indikator for cidofovirinduceret nefrotoksicitet. Patienter, der behandles med cidofovir, skal have målt serumkreatinin og protein i urinen i prøver taget 24 timer inden hver cidofovirdosis. Differentialtælling af hvide blodlegemer bør også foretages før hver cidofovirdosis (se pkt. 4.8).

#### Øjenpåvirkning

Patienter, der får cidofovir, bør regelmæssigt få foretaget øjenundersøgelser, for at påvise evt. uveitis/iritis og okulær hypertoni. I tilfælde af uveitis/iritis bør cidofovir seponeres, hvis der ikke responderes på behandling med topikal cortikosteroid eller hvis tilstanden forværres. Desuden bør cidofovir seponeres ved tilbagevendende uveitis/iritis efter succesfuld behandling.

#### Andet

Cidofovir skal betragtes som et potentielt carcinogen for mennesker (se pkt. 5.3).

Cidofovir bør anvendes med forsigtighed, ved behandling af patienter med diabetes mellitus, pga. den potentielt forøgede risiko for udvikling af okulær hypotoni.

Mandlige patienter bør informeres om, at cidofovir har medført reduceret testikelvægt og hypospermi hos dyr. Selv om dette ikke er blevet iagttaget i kliniske undersøgelser med cidofovir, kan sådanne ændringer forekomme hos mennesket og forårsage infertilitet. Mandlige patienter bør tilrådes at anvende barriereprævention under og i tre måneder efter behandlingen med cidofovir (se pkt. 4.6 og pkt. 5.3).

Der bør fortsat anvendes passende prævention for at forhindre overførsel af HIV.

#### Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder ca. 2,5 mmol (svarende til 57 mg) natrium per hætteglas, hvilket bør tages i betragtning hos patienter på kontrolleret natriumdiæt.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er en risiko for, at samtidig behandling med Vistide og præparater, der indeholder tenofovirdisoproxilfumarat, kan forårsage en farmakodynamisk interaktion og øge risikoen for Fanconis syndrom (se pkt. 4.4).

Probenecid øger AUC for zidovudin. Patienter, der behandles med både cidofovir og zidovudin, bør nøje overvåges for zidovudininduceret hæmatologisk toksicitet.

For beskrivelse af andre nukleosidanalog-reverstranskriptase-inhibitorer (NRTI) anvendt sammen med probenecid henvises til de relevante produktbeskrivelser.

Interaktioner mellem cidofovir, probenecid og anti-HIV midler eller lægemidler til behandling af kroniske virale infektioner i disse populationer, f.eks. HCV og HBV-relateret hepatitis, er ikke blevet undersøgt i kliniske forsøg.

Probenecid er kendt for at øge tilgængeligheden af mange lægemidler (f.eks. paracetamol, aciclovir, angiotensin-converterende enzyminhibitorer, aminosalicylsyre, barbiturater, benzodiazepiner, bumetanid, clofibrat, methotrexat, famotidin, furosemid, NSAID, teofyllin og zidovudin).

Når cidofovir og probenecid udskrives sammen med anden medicin, er det vigtigt, at lægen rådfører sig med det gældende produktresumé (eller anden passende reference) for probenecid, og tilsvarende

produktinformation for det andet produkt for komplet information om interaktioner og andre vigtige forhold for det enkelte produkt.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

##### Kvinder i den fertile alder/Kontraseption til mænd og kvinder:

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraseption under og efter behandling med cidofovir. Mandlige patienter bør tilrådes at anvende barriereprævention under og i tre måneder efter behandling med cidofovir (se pkt. 4.4).

##### Graviditet:

Der er ingen data fra anvendelse af cidofovir til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Vistide bør ikke anvendes under graviditeten eller til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraseption.

##### Amning:

Det er ukendt, om cidofovir/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Amning skalophøre under behandling med cidofovir.

##### Fertilitet:

Der findes ingen undersøgelser af cidofovirs indflydelse på fertiliteten hos mænd og kvinder. Mandlige patienter bør informeres om, at cidofovir har medført reduceret testikelvægt og hypospermi hos dyr. Selv om dette ikke er blevet iagttaget i kliniske undersøgelser med cidofovir, kan sådanne ændringer forekomme hos mennesket og forårsage infertilitet.

#### 4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Cidofovir påvirker i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Bivirkninger såsom asteni kan forekomme under behandling med cidofovir. Lægen rådes til at diskutere dette med patienten og at give sin anbefaling i hvert enkelt tilfælde på grundlag af sygdomstilstand og tolerance over for lægemidlet.

#### 4.8 Bivirkninger

Tabellen nedenfor viser en oversigt over bivirkninger set i kliniske forsøg eller efter markedsføring opstillet efter systemorganklasser (SOC) og frekvens. Inden for hver frekvensgruppe er de alvorligste bivirkninger anført først. Frekvenser er anført: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Bivirkninger som er set efter markedsføring er anført i kursiv.

**Bivirkninger, der formodentlig eller sandsynligvis er forbundet med cidofovir, baseret på kliniske forsøg og set efter markedsføring.**

Systemorganklasser	Bivirkninger
<b>Blod og lymfesystem</b>	
Meget almindelig	Neutropeni
<b>Nervesystemet</b>	
Meget almindelig	Hovedpine
<b>Øjne</b>	
Almindelig	Iritis, uveitis, nedsat intraokulært tryk (se pkt. 4.4)
<b>Øre og labyrint</b>	
Ikke kendt	<i>Nedsat hørelse</i>
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Almindelig	Dyspnø

<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Meget almindelig	Kvalme, opkastning
Almindelig	Diarré
Ikke kendt	<i>Pancreatitis</i>
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Meget almindelig	Alopeci, udslæt
<b>Nyrer og urinveje</b>	
Meget almindelig	Proteinuri; forhøjet kreatinin (se pkt. 4.4).
Almindelig	<i>Nyresvigt</i>
Ikke almindelig	<i>Fanconis syndrom</i>
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Meget almindelig	Asteni, feber
Almindelig	Kulderystelser

Der er modtaget rapporter om nyresvigt (samt hændelser, der muligvis er forårsaget af nyresvigt, f.eks. forhøjet kreatinin, proteinuri og glykosuri). Nogle af dem var fatale. Der er rapporteret tilfælde af akut nyresvigt efter kun én eller to doser cidofovir.

Ved tilfælde af glykosuri, proteinuri/aminosyreuri, hypourikæmi, hypofosfatæmi og/eller hypokaliæmi bør cidofovir-relateret Fanconis syndrom overvejes.

I nedenstående tabel er bivirkninger, der sandsynligvis eller muligvis kan relateres til probenecid, baseret på kliniske forsøg:

<b>Systemorganklasser</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Nervesystemet</b>	
Almindelig	Hovedpine
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Meget almindelig	Kvalme, opkastning
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Meget almindelig	Udslæt
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Meget almindelig	Feber
Almindelig	Asteni, kulderystelser

Ud over de her anførte bivirkninger kan probenecid også give andre bivirkninger herunder anoreksi, tandkødssmerter, rødmen, alopeci, svimmelhed, anæmi og pollakiuri. Der er forekommet overfølsomhedsreaktioner såsom dermatitis, pruritus, urticaria, og sjældent anafylaksi og Stevens-Johnsons-syndrom. Der er blevet rapporteret om leukopeni, hepatisk nekrose, nefrotisk syndrom og aplastisk anæmi. Hæmolytisk anæmi er også set og kan være forbundet med G6DP-mangel. Når cidofovir og probenecid udskrives samtidig, er det derfor vigtigt, at lægen rådfører sig med det gældende produktresumé (eller anden passende reference) for probenecid for komplet information om sikkerhedsprofil og andre vigtige forhold for produktet.

#### 4.9 Overdosering

Der er rapporteret to tilfælde af cidofovir-overdosering. I begge tilfælde forekom overdoseringen under den første induktionsdosis, og der blev ikke indgivet yderligere cidofovir. En patient fik en enkelt dosis på 16,4 mg/kg, og den anden patient fik en enkelt dosis på 17,3 mg/kg. Begge patienter blev indlagt og blev behandlet med profylaktisk oral probenecid og kraftig hydrering i 3 til 7 dage. Den ene patient fik en mindre, forbigående ændring af nyrefunktionen, mens den anden ikke havde ændringer af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiviralt middel til systemisk brug, nukleosider og nukleotider ekskl. revers transkriptase-hæmmere, ATC kode: J05AB12

#### Generelt

Cidofovir er en cytidinalog med *in vitro* og *in vivo*-aktivitet over for human cytomegalovirus (HCMV). HCMV stammer, der er resistente overfor ganciclovir, kan stadig være følsomme overfor cidofovir.

#### Virkningsmekanisme

Cidofovir undertrykker HCMV-replikation ved selektiv hæmning af virus DNA-syntese. Biokemiske data understøtter selektiv hæmning af HSV-1, HSV-2 og HCMV DNA-polymeraser af cidofovir-diphosphat, der er cidofovir's aktive intracellulære metabolit.

Cidofovir-diphosphat hæmmer disse viruspolymeraser ved koncentrationer, som er 1/8 til 1/600 af dem, der er nødvendige for at hæmme humane cellers DNA-polymeraser alfa, beta og gamma. Optagelse af cidofovir i virus-DNA medfører fald i virus-DNA-syntesens hastighed.

Cidofovir trænger ind i celler ved hjælp af væskefase-endocytose og fosforyles til cidofovirmonophosphat og derefter til cidofovir-diphosphat. Cidofovir's forlængede antivirale effekt er relateret til metabolitternes halveringstid; cidofovir-diphosphat bliver i cellerne med en halveringstid på 17-65 timer. Ydermere har cidofovir-fosphatcholinerne en halveringstid på 87 timer.

#### Antivirusaktivitet

*In vitro* er cidofovir aktiv over for HCMV, som er et medlem af herpesviridae-familien. Antivirus-aktivitet er blevet iagttaget i koncentrationer, som er signifikant mindre end dem, der medfører celledød.

*In vitro*-følsomheden over for cidofovir er vist i følgende tabel.

Cidofovirhæmning af virus-multiplikation i celle kultur	
Virus	IC <sub>50</sub> (µM)
Vildtype CMV-isolater	0,7 (± 0,6)
Ganciclovirresistente CMV-isolater	7,5 (± 4,3)
Foscarnetresistente CMV-isolater	0,59 (± 0,07)

*In vivo*-aktivitet over for HCMV blev bekræftet i kontrollerede kliniske undersøgelser af cidofovir, hvor aids-patienter med CMV-retinitis blev behandlet. Disse undersøgelser viste statistisk signifikant forlængelse af tid til CMV-retinitis-progression hos patienter, der fik cidofovir i sammenligning med kontrolpatienter. Mediantiden for progressionen af retinitis i de 2 studier (GS-93-106 og GS-93-105) var for behandlingsgruppen 120 dage hhv. ikke opnået, hvorimod mediantiden var 22 hhv. 21 dage for den ubehandlede gruppe (udsat behandling).

I studie GS-93-107 udført med patienter, som havde fået tilbagefald efter behandling med andre midler, var mediantiden for retinitis-progression 115 dage.

#### Virus resistens

Efter *in vitro*-selektion af ganciclovirresistente HCMV-isolater, blev der iagttaget krydsresistens mellem ganciclovir og cidofovir med ganciclovir-selektede mutationer i HCMV DNA-polymerase-genet, men ikke med mutationer i UL97-genet. Der blev ikke iagttaget krydsresistens mellem foscarnet og cidofovir med foscarnet-selektede mutanter. Cidofovir-selektede mutanter fik en mutation i DNA-polymerase-genet og var krydsresistente over for ganciclovir, men var modtagelige over for foscarnet.



## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Cidofovirs vigtigste udskillelsesvej er nyreekskretion af det uomdannede lægemiddelstof ved en kombination af glomerulær filtration og tubulær sekretion. Hos patienter med normal nyrefunktion blev 80 til 100 % af den intravenøse dosis genfundet i urinen som uomdannet cidofovir inden for 24 timer. Der er ikke påvist cidofovirmetabolitter i patienternes serum eller urin.

Ved afslutningen af en infusion over 1 time af cidofovir 5 mg/kg, indgivet samtidig med oral probenecid, var den gennemsnitlige ( $\pm$  SD) cidofovir-serumkoncentration 19,6 ( $\pm$  7,18)  $\mu$ g/ml. Den gennemsnitlige totale serumclearance, fordelingsvolumen ved steady state og afsluttende eliminationshalveringstid var hhv. 138 ( $\pm$  36) ml/time/kg, 388 ( $\pm$  125) ml/kg og 2,2 ( $\pm$  0,5) time. Der blev vist dosisafhængig kinetik med enkeltdoser af cidofovir, der blev givet i dosisområdet 3 til 7,5 mg/kg.

### In vitro-proteinbinding

*In vitro*-proteinbinding af cidofovir til plasma eller serumprotein var 10 % eller mindre i cidofovirs koncentrationsområde fra 0,25 til 25  $\mu$ g/ml.

## 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske dyrestudier viste, at nefrotoksicitet var cidofovirs vigtigste dosisbegrænsende toksicitet. Bevis på probenecids nefrobeskyttende virkning blev vist i et 52 ugers studie på cynomolgus aber, der fik cidofovir 2,5 mg/kg i.v. 1 gang ugentligt med 1 g oral probenecid.

### Carcinogenese

I en 26 ugers intravenøs toksicitetsundersøgelse blev der iagttaget en signifikant stigning i forekomsten af mammaadenocarcinomer hos hunrotter og af Zymbals kirtelcarcinomer hos han- og hunrotter ved subterapeutiske plasmaniveauer af cidofovir. I en særskilt undersøgelse medførte subkutane injektioner af cidofovir 1 gang om ugen i 19 på hinanden følgende uger, mammaadenocarcinomer hos hunrotter ved doser på ned til 0,6 mg/kg/uge. I begge undersøgelser blev der iagttaget tumorer i løbet af 3 måneder efter dosering. Der blev ikke iagttaget tumorer i cynomolgus-aber, der fik cidofovir intravenøst 1 gang ugentlig i 52 uger ved doser op til 2,5 mg/kg/uge.

### Mutagenicitet og reproduktionstoksikologi

Undersøgelser har vist, at cidofovir er klastogenetisk *in vitro* ved 100  $\mu$ g/ml og embryotoksisk hos rotter og kaniner.

Cidofovir fremkaldte ingen mutagen reaktion ved dosisniveauer på op til 5 mg/plade ved tilstedeværelsen af og uden metabolisk aktivering med rottelever-S-9 fraktion i mikrobiologiske assays, der omfatter *Salmonella typhimurium* til basepar-substitutioner eller frameshift-mutationer (Ames) og *Escherichia coli* til omvendte mutationer.

Der blev iagttaget en forøgelse i dannelsen af mikronucleerede, polykromatiske erythrocytter *in vivo* hos mus, der fik en høj toksisk cidofovirdosis intraperitonealt ( $\geq$  2.000 mg/kg).

Cidofovir inducerede kromosomafvigelser i humane, perifere blodlymfocytter *in vitro* uden metabolisk aktivering (S-9 fraktion). På de 4 cidofovirniveauer (12,5 til 100  $\mu$ g/ml), der blev undersøgt, forøgedes procentdelen af beskadigede metafaser og antallet af afvigelser pr. celle på en koncentrationsafhængig måde.

Mandlige patienter bør informeres om, at cidofovir har medført reduceret testikelvægt og hypospermi hos dyr. Der blev ikke iagttaget bivirkninger mht. fertilitet eller generel reproduktion efter 1 ugentlig intravenøs injektion af cidofovir til hanrotter i 13 uger med doser på op til 15 mg/kg/uge. Hunrotter, der blev doseret intravenøst 1 gang om ugen med 1,2 mg/kg/uge eller mere i op til 6 uger forud for parring og i 2 uger efter parring, havde reducerede kuld størrelser, færre levendefødte pr. kuld og forøget tidlig resorption pr. kuld. Peri- og postnatale udviklingsundersøgelser, hvor hunrotter fik

subkutane injektioner af didofovir 1 gang om dagen med doser på op til 1,0 mg/kg/dag fra drægtighedsperiodens 7. dag til den 21. dag efter fødslen (ca. 5 uger), medførte ikke bivirkninger vedrørende levedygtighed, vækst, adfærd, seksuel modning eller forplantningskapacitet hos afkommet. Daglig intravenøs indgift af didofovir ved organogenesen førte til nedsat fostervægt ved dosering til drægtige rotter på 1,5 mg/kg/dag og til drægtige kaniner på 1,0 mg/kg/dag. En signifikant forøget føtal incidens af eksterne anomalier samt bløddels- og skeletanomalier forekom hos kaniner ved 1,0 mg/kg/dag, hvilket også var toksisk for moderdyret. Dosis for ingen observerbar effekt på embryotoksicitet var 0,5 mg/kg/dag for rotter og 0,25 mg/kg/dag for kaniner.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

Natriumhydroxid  
Saltsyre  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal Vistide anvendes umiddelbart efter rekonsitution.

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet i op til 24 timer i køleskab (2-8 °C), hvis tilberedningen er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Opbevaring i mere end 24 timer eller frysning anbefales ikke. Afkølede poser skal have tid til at opnå stuetemperatur, før de bruges.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Opbevaringsforhold for det rekonstituerede lægemiddel, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

5 ml gennemsigtige hætteglas med 5 ml nominal påfyldningsmængde. Emballagens/lukningens bestanddele omfatter: Type I hætteglas af borosilicat, grå butyl gummipropper med teflon-belægning og aluminiumskapsler med flip off-plastgreb. Hver pakning indeholder 1 5 ml hætteglas.

Vistide leveres i hætteglas til engangsbrug. Delvist brugte hætteglas skal kasseres.

### **6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

#### Forberedelse og administration

Vistide hætteglas skal efterses for partikler og misfarvning forud for indgivelse.

Træk den korrekte mængde Vistide op af hætteglasset med en sprøjte og overfør den under aseptiske forhold til en infusionspose indeholdende 100 ml 0,9 % (normal) natriumchlorid-infusionsvæske og bland grundigt. Infunder hele mængden intravenøst i patienten med konstant hastighed i løbet af 1 time ved hjælp af en standard-infusionspumpe. Vistide bør administreres af sundhedspersonale med tilstrækkelig erfaring i behandling af aids-patienter.

Den kemiske og fysiske stabilitet af Vistide iblandet saltvand er blevet påvist i glasflasker, infusionsposer af polyvinylchlorid (PVC) eller ethylen/propylencopolymer samt i PVC-baserede i.v.-administrationsæt. Andre typer af i.v.-infusionsæt og infusionsposer er ikke undersøgt.

Kompatibilitet med Ringer-opløsning, Ringer-laktat eller bakteriostatisk infusionsvæske er ikke undersøgt.

#### Håndtering og bortskaffelse

Der bør træffes passende forholdsregler inklusive brug af korrekt sikkerhedsudstyr ved tilberedning, administration og bortskaffelse af Vistide. Rekonstitution af Vistide infusionsvæske bør ske i en LAF-bænk (*laminar air flow cabinet*). Personale, der tilbereder den rekonstituerede infusionsvæske, skal bære operationshandsker, sikkerhedsbriller og en lukket operationskittel med tætsluttende manchetter. Hvis Vistide kommer i kontakt med huden, vaskes og skylles grundigt med vand. Overskydende Vistide og alle andre materialer, der bruges til tilberedning og administration af opløsningen, skal anbringes i en tæt, punkteringsfri beholder og destrueres. Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

#### Levering af probenecid

Probenecid leveres ikke sammen med Vistide og bør leveres via indehaveren af markedsførings-tilladelsen for probenecid. Hvis det er vanskeligt at få leveret probenecid, kan den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen for Vistide kontaktes vedrørende information (se også pkt. 4.2 og 4.4).

### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences International Limited  
Cambridge  
CB21 6GT  
Storbritannien

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

EU/1/97/037/001

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. april 1997

Dato for seneste fornyelse af markedsføringstilladelsen: 23. april 2007

### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

**A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batch frigivelse

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

**B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE LEVERING OG BRUG**

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept (Jf. bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant.

**BILAG III**

**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

**A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Karton**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vistide 75 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
Cidofovir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 ml indeholder 75 mg vandfrit cidofovir. Hvert hætteglas indeholder 375 mg/5 ml vandfrit cidofovir.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Natriumhydroxid  
Saltsyre  
Vand til injektionsvæsker

Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

1 hætteglas  
375 mg/5 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Kun til intravenøs anvendelse.  
Fortyndes før brug.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP



**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences Intl Ltd  
Cambridge  
CB21 6GT  
Storbritannien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/97/037/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om blindeskrift.

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

Hætteglas

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Vistide 75 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Cidofovir

Kun til intravenøs anvendelse.

**2. ANVENDELSESMÅDE**

Fortyndes før brug

Bør ikke administreres intraoculært

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

375 mg/5 ml

**6. ANDET**

EU/1/97/037/001

**B. INDLÆGSSEDDEL**

## INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

### Vistide 75 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning Cidofovir

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere du vil vide.
- Lægen har ordineret Vistide til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

#### Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Vistide
3. Sådan vil du få Vistide
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Vistide anvendes til at behandle en øjeninfektion, der hedder CMV-nethindebetændelse, hos patienter med aids (erhvervet immundefektsyndrom). Vistide helbreder ikke CMV-nethindebetændelse, men kan forbedre din tilstand ved at forsinke sygdommens udvikling.

Vistides sikkerhed og virkning er ikke blevet påvist ved andre sygdomme end CMV-nethindebetændelse hos patienter med aids.

Vistide skal indgives af sundhedspersonale (en læge eller sygeplejerske) på et hospital.

#### Hvad er CMV-nethindebetændelse?

CMV-nethindebetændelse er en øjeninfektion, der forårsages af en virus ved navn cytomegalovirus (CMV). CMV angriber øjets nethinde og kan medføre synstab og med tiden blindhed. Patienter med aids har stor risiko for at udvikle CMV-nethindebetændelse eller andre former for CMV-sygdomme såsom tyktarmsbetændelse. Behandlingen af CMV-nethindebetændelse er nødvendig for at nedsætte risikoen for blindhed.

Vistide er antiviralmedicin, som standser kopieringen af CMV, ved at gribe ind i produktionen af virus-DNA.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at få Vistide

##### Du må ikke få Vistide

- Hvis du er overfølsom (*allergisk*) over for cidofovir eller et af de øvrige indholdsstoffer.
- Hvis du på noget tidspunkt har haft en nyresygdom.
- Hvis du ikke kan tåle medicinen probenecid pga. alvorlig allergi over for probenecid eller anden sulfaholdig medicin (f.eks. sulfamethoxazol).

Tal med din læge, hvis noget af dette gælder for dig. **I så fald må du ikke få Vistide.**

## Lægen eller sygeplejersken vil være ekstra forsigtig med at behandle dig med Vistide

- **Nyreskader er den vigtigste bivirkning ved Vistide-behandling.** For at nedsætte risikoen for nyreskader vil du få **intravenøse væsker (saltvandsopløsning)** før hver Vistide-dosis og **probenecid-tabletter** før og efter hver Vistide-dosis (se pkt. 3 nedenfor for yderligere information). Din læge kan også bede dig om at drikke rigelig væske. Din læge vil kontrollere din nyrefunktion før hver Vistide-dosis. Din læge kan stoppe behandlingen med Vistide, hvis der forekommer ændringer i nyrefunktionen.
- **Fortæl din læge, hvis du har sukkersyge (diabetes).** Vistide skal bruges med forsigtighed til diabetespatienter pga. den muligt forøgede risiko for udvikling af for lavt tryk i øjet (*okulær hypotoni*).
- **Under behandling med Vistide bør du regelmæssigt få foretaget øjenundersøgelser** for mulig øjenirritation, betændelse eller hævelse. **Hvis du får smerter, rødmen eller kløe i øjnene eller ændringer af synet, skal du straks fortælle det til din læge.**
- Vistide har medført nedsat testikelvægt og lavt sædcelleantal (*hypospermi*) hos dyr. Selv om dette ikke er set i undersøgelser med Vistide hos mennesker, kan sådanne forandringer forekomme hos mennesker og medføre ufrugtbarhed. **Mænd bør anvende kondom under og i tre måneder efter behandlingen med Vistide.**
- Vistide bruges ikke til behandling af HIV-infektion. Vistide forhindrer ikke, at du kan overføre HIV-infektion til andre mennesker, så **du skal fortsætte med at tage forholdsregler, så du undgår at smitte andre.**

## Brug til børn

Vistide er ikke undersøgt hos børn. **Denne medicin bør derfor ikke anvendes til børn.**

## Brug af anden medicin

- **Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig.** Det gælder også medicin, som ikke er købt på recept, da det kan påvirke Vistide eller probenecid.

**Det er meget vigtigt, at du fortæller din læge, hvis du får anden medicin, der kan beskadige dine nyrer.**

Det omfatter:

- Medicin, som indeholder tenofovir, der anvendes til at behandle HIV 1-infektion og/eller kronisk hepatitis B-infektion
- aminoglykosider, pentamidin eller vancomycin (imod bakterielle infektioner)
- amfotericin B (imod svampeinfektion)
- foscarnet (imod virusinfektion)
- adefovir (imod HBV-infektion)

Behandling med disse former for medicin skal stoppes **mindst 7 dage** før, behandlingen med Vistide startes.

- Probenecid kan påvirke anden medicin, som normalt bruges i behandlingen af aids og aids-relaterede sygdomme, såsom zidovudin (AZT). Hvis du får zidovudin, skal du tale med din læge om enten midlertidigt at ophøre med zidovudin eller nedsætte zidovudindosis med 50 % de dage, hvor du får Vistide og probenecid.

- Risikoen for, at Vistide og anti-HIV-proteasehæmmere påvirker hinanden, er ikke blevet undersøgt.

### Brug af Vistide sammen med mad og drikke

**Du bør spise**, inden du får Vistide. Din læge kan bede dig om at drikke rigelig væske, inden du får Vistide.

### Graviditet og amning

- **Du må ikke få Vistide, hvis du er gravid.** Hvis du bliver gravid, mens du får medicinen, skal du omgående fortælle din læge det. Vistide har vist sig at forårsage fosterskader hos dyr og bør ikke bruges under graviditet, medmindre de mulige fordele retfærdiggør de mulige risici for fostret. **Hvis du kan blive gravid, skal du anvende sikker prævention** under behandlingen med Vistide og i en måned derefter for at forhindre, at du bliver gravid.
- **Du må ikke få Vistide, hvis du ammer.** Det vides ikke, om Vistide overføres til barnet via modermælken. Da mange stoffer udskilles i modermælken, bør ammende kvinder ophøre med Vistide eller stoppe amningen, hvis de fortsætter med Vistide.
- For at undgå at HIV-smitten overføres til børnene gennem mælken, **bør kvinder med HIV generelt ikke amme.**

### Trafik- og arbejdssikkerhed

Vistide kan medføre kortvarige bivirkninger såsom træthed eller mæthed. **Hvis du kører bil eller motorcykel eller arbejder med maskiner, skal du drøfte dette med din læge**, så du kan få hans/hendes råd om, hvorvidt du skal stoppe disse aktiviteter. Det afhænger af din sygdomstilstand og af, hvordan du tåler medicinen.

### Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Vistide

Denne medicin indeholder 2,5 mmol (svarende til 57 mg) natrium per hætteglas. Hvis du er på natrium- eller saltfattig diæt, skal du tage hensyn hertil.

### 3. Sådan vil du få Vistide

**Vistide indgives i en blodåre ved hjælp af et drop (en intravenøs infusion).** Det må **ikke** indgives på anden måde, herunder injektion direkte i øjet (intraokulær injektion) eller på huden (topikalt). Vistide skal indgives af en læge eller sygeplejerske med relevant erfaring i behandling af mennesker med aids.

Lægen eller sygeplejersken overfører den relevante Vistide-dosis fra hætteglasset til en infusionspose, der indeholder 100 ml 0,9 % (normal) saltvandsopløsning. Du får hele posens indhold via et drop i en blodåre med en konstant hastighed i løbet af en 1 time ved hjælp af en standardinfusionspumpe. Den anbefalede dosis, doseringshyppighed eller infusionshastighed må ikke overskrides. I slutningen af denne indlægsseddel findes der yderligere information til sundhedspersonalet om, hvordan Vistide indgives.

**For at nedsætte risikoen for nyreskader skal probenecidtabletter og intravenøse væsker (saltvandsopløsning) indgives på samme dag som hver Vistide-infusion.** (Se underpunkterne “Sådan tages probenecid med Vistide” og “Sådan gives intravenøse væsker før Vistide” nedenunder.)

## Dosis til voksne

Den dosis, som du har brug for, beregnes ud fra din legemsvægt.

### *Startbehandling (induktion)*

Den anbefalede Vistide-dosis til patienter med normal nyrefunktion er 5 mg pr. kg legemsvægt, der gives **1 gang ugentlig i to på hinanden følgende uger.**

### *Vedligeholdelsesbehandling*

To uger efter afslutning af startbehandlingen påbegyndes den anbefalede Vistide-vedligeholdelsesdosis til patienter med normal nyrefunktion på 5 mg pr. kg legemsvægt, der gives **1 gang hver anden uge.**

### *Justering af dosis*

**Hvis du har nyreproblemer**, er Vistide måske ikke en hensigtsmæssig behandling for dig. Der vil blive taget urin- og/eller blodprøver før hver Vistide-infusion for at undersøge din nyrefunktion. Patienter, som får nedsat nyrefunktion, kan få afbrudt eller stoppet Vistide-behandlingen, afhængig af det enkelte tilfælde.

Hvis du utilsigtet har fået mere Vistide, end du har fået ordineret, **skal du omgående kontakte din læge.**

### **Sådan tages probenecid sammen med Vistide**

**Probenecidtabletter gives for at nedsætte risikoen for nyreskader.** Du skal tage 3 doser probenecidtabletter oralt på den samme dag som Vistide, som vist i følgende tabel:

Tid	Dosis
3 timer før start på Vistide-infusion	2 g probenecid
2 timer efter afslutning af Vistide-infusion	1 g probenecid
8 timer efter afslutning af Vistide-infusion	1 g probenecid
<b>I alt</b>	<b>4 g probenecid</b>

Probenecid tages kun den samme dag, som du får Vistide.

### **Sådan gives intravenøse væsker før Vistide**

**Der gives saltvandsopløsning for at nedsætte risikoen for nyreskader.** Du skal i alt have 1 liter 0,9 % saltvandsopløsning ved hjælp af et drop i en blodåre (intravenøst) før hver Vistide-infusion. Saltvandsopløsningen skal infunderes i løbet af 1 time umiddelbart før Vistide-infusionen. Hvis du kan tåle større væskemængde, kan din læge indgive yderligere en liter væske. Denne anden liter saltvandsopløsning skal indgives i løbet af 1 til 3 timer, og infusionen påbegyndes enten samtidig med Vistide-infusionen, eller umiddelbart efter infusionen er afsluttet. Din læge kan også bede dig drikke rigelig væske.

**Spørg lægen eller på apoteket**, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## 4. Bivirkninger

Vistide kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De nævnte bivirkninger forsvinder normalt, når behandlingen med Vistide stoppes. **Tal omgående med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.**

Den almindeligste bivirkning, der er set med Vistide, er nyreskader.

### **Meget almindelige bivirkninger**

*(Disse kan forekomme hos flere end 1 bruger ud af 10)*

- nedsat antal hvide blodlegemer, hovedpine, kvalme, opkastning, protein i urinen, stigning i serumkreatinin (et mål for nyrefunktionen), hårtab, udslæt, mathed/træthed og feber.

### **Almindelige bivirkninger**

*(Disse kan forekomme hos mellem 1 og 10 brugere ud af 100)*

- betændelse i øjet, nedsat tryk i øjet, stakåndethed, vejrtrækningsproblemer, diarré og kulderystelser.

**Smerte, rødme eller kløe i øjet eller ændringer af synet skal straks rapporteres til din læge,** således at din behandling kan blive revurderet.

Andre bivirkninger rapporteret efter markedsføringen omfatter nyresvigt, beskadigelse af nyrenes tubulære celler, betændelse i bugspytkirtlen og nedsat hørelse.

### **Mulige Bivirkninger af probenecid**

#### **Meget almindelige bivirkninger, der muligvis er forbundet med probenecid**

*(Disse kan forekomme hos flere end 1 bruger ud af 10)*

- kvalme, opkastning, udslæt og feber.

#### **Almindelige bivirkninger, der muligvis er forbundet med probenecid**

*(Disse kan forekomme hos mellem 1 og 10 brugere ud af 100)*

- hovedpine, svaghed/træthed, kulderystelser og allergiske reaktioner.

Du kan nedsætte risikoen for kvalme og/eller opkastning forbundet med behandling med probenecid, **hvis du spiser inden hver dosis.** Din læge kan muligvis anbefale dig, at tage anden medicin f.eks. midler mod opkastning, midler mod allergiske reaktioner og/eller paracetamol for at nedsætte bivirkninger af probenecid.

Probenecid kan også give andre bivirkninger, f.eks. nedsat appetit, ømme gummer, rødmen, hårtab, svimmelhed, nedsat antal røde blodlegemer samt øget tendens til vandladning. Der er set allergiske reaktioner med betændelsestilstand i huden, kløe, nældefeber, og sjældent alvorlige allergiske reaktioner og alvorlige hudreaktioner er set. Der er blevet rapporteret om nedsat antal hvide blodlegemer, påvirkninger af lever og nyrer og nedbrydning af røde blodlegemer. Nedsat antal blodceller og blodplader er også set.

Din læge bør derfor rådføre sig med de nyeste produktoplysninger for probenecid angående probenecids sikkerhed, inden du får ordineret probenecid. **Du bør også læse indlægssedlen for probenecid.**

## **5. Opbevaring**

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Vistide efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.



## 6. Yderligere oplysninger

### Vistide indeholder

Det aktive stof i Vistide 75 mg/ml er **cidofovir**. 1 ml indeholder 75 mg vandfrit cidofovir. Hvert hætteglas indeholder 375 mg/5 ml vandfrit cidofovir.

### De øvrige indholdsstoffer er

- Natriumhydroxid
- Saltsyre
- Vand til injektionsvæsker

### Udseende og pakningsstørrelser

Vistide leveres som sterilt koncentrat til infusionsvæske, opløsning, i gennemsigtige hætteglas, der indeholder 375 mg vandfrit cidofovir i 5 ml vand til injektionsvæsker, således at koncentrationen er 75 mg/ml. Opløsningen er pH-justeret med natriumhydroxid (og saltsyre om nødvendigt) og indeholder ikke konserveringsmidler.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Gilead Sciences International Limited  
Cambridge  
CB21 6GT  
Storbritannien

### Fremstiller

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

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Vistide, skal du henvende dig til den lokale repræsentant.

### 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

**Denne indlægsseddel blev senest godkendt**

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:

Vistide hætteglas skal efterses før brug. Hvis der iagttages synlige partikler eller misfarvning, må hætteglasset ikke anvendes.

Der bør træffes passende forholdsregler inklusive brug af korrekt sikkerhedsudstyr ved tilberedning, administration og bortskaffelse af Vistide. Rekonstitution af Vistide infusionsvæske bør ske i en LAF-bænk (*laminar air flow cabinet*). Personale, der tilbereder den rekonstituerede infusionsvæske, skal

bære operationshandsker, sikkerhedsbriller og en lukket operationskittel med tætsluttende manchetter. Hvis Vistide kommer i kontakt med huden, vaskes og skylles grundigt med vand.

Den relevante Vistide-dosis overføres fra hætteglasset til en infusionspose, der indeholder 100 ml 0,9 % (normal) saltvandsopløsning. Hele posens indhold infunderes i patientens vene med en konstant hastighed i løbet af en 1 time ved hjælp af en standardinfusionspumpe. Den anbefalede dosis, doseringshyppighed eller infusionshastighed må ikke overskrides.

Vistides kemiske stabilitet i saltvandsopløsning er blevet påvist i glasflasker, infusionsposer af enten polyvinylchlorid (PVC) eller ethylen/propylencopolymer og i PVC-baserede administrationsæt til intravenøst brug. Andre typer infusionsæt og infusionsposer er ikke undersøgt.

Vistides forlidelighed med Ringer-opløsning, Ringer-laktat eller bakteriostatisk infusionsvæske er ikke blevet undersøgt.

**Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal Vistide bruges umiddelbart efter opblandingen.**

**Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet i op til 24 timer i køleskab (2-8 °C), hvis tilberedningen er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.** Opbevaring i mere end 24 timer eller frysning anbefales ikke. Afkølede poser skal have tid til at opnå stuetemperatur, før de bruges.

Vistide leveres i hætteglas til engangsbrug. Delvist brugte hætteglas skal kasseres.