

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vistide 75 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml enthält 75 mg wasserfreies Cidofovir. Eine Durchstechflasche enthält 375 mg/5 ml wasserfreies Cidofovir als Wirkstoff.

Sonstige Bestandteile:

Als einen der sonstigen Bestandteile enthält jede Durchstechflasche (5 ml) etwa 2,5 mmol (oder 57 mg) Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare Lösung.

Die Lösung ist auf einen pH-Wert von 7,4 eingestellt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vistide wird zur Behandlung der Cytomegalie-Retinitis (CMV-Retinitis) bei Erwachsenen mit erworbenem Immundefekt-Syndrom (AIDS) und ohne renale Dysfunktion angewendet. Vistide darf nur angewendet werden, wenn andere Substanzen als ungeeignet erscheinen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Therapie muss von einem Arzt verschrieben werden, der in der Behandlung von HIV-Infektionen erfahren ist.

Vor jeder Verabreichung von Vistide müssen Serumkreatininspiegel und die Proteinkonzentration im Urin bestimmt werden. Vistide muss wie unten beschrieben zusammen mit oralem Probenecid und intravenöser Kochsalzlösung verabreicht werden (siehe entsprechende Empfehlungen im Abschnitt 4.4 und unter Abschnitt 6.6 für Informationen zur Beschaffung von Probenecid).

Dosierung

Erwachsene:

Initialbehandlung: Die empfohlene Cidofovir-Dosis beträgt 5 mg/kg Körpergewicht (als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von einer Stunde bei konstanter Infusionsgeschwindigkeit) und wird über zwei Wochen in Folge jeweils einmal pro Woche verabreicht.

Erhaltungstherapie: Beginnend zwei Wochen nach beendeter Initialbehandlung, beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis von Cidofovir 5 mg/kg Körpergewicht (als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von einer Stunde bei konstanter Infusionsgeschwindigkeit) und wird einmal alle zwei Wochen verabreicht.

Wird während der Erhaltungstherapie die Cidofovir-Behandlung vorübergehend unterbrochen, muss dies in Übereinstimmung mit den lokalen Empfehlungen zur Behandlung von HIV-infizierten Patienten erfolgen.

Ältere Patienten:

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Vistide bei der Behandlung der CMV-Erkrankung bei Patienten über 60 Jahren sind nicht ausreichend untersucht. Da ältere Patienten häufig eine verringerte Glomerulumfunktion aufweisen, muss vor und während der Behandlung mit Vistide der Kontrolle der Nierenfunktion besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Niereninsuffizienz:

Niereninsuffizienz [Kreatinin-Clearance ≤ 55 ml/min oder $\geq 2+$ Proteinurie (≥ 100 mg/dl)] gilt als Kontraindikation für die Anwendung von Vistide (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Leberinsuffizienz:

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Vistide bei Patienten mit Lebererkrankungen sind nicht ausreichend untersucht. Daher sollte es bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche:

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Vistide bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen. Es liegen keine Studien vor. Vistide wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren.

Art der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung / vor der Anwendung des Arzneimittels:

Es werden angemessene Vorsichtsmaßnahmen empfohlen, zu denen die Verwendung von geeigneten Sicherheitsausrüstungen für die Zubereitung, Verabreichung und Entsorgung von Vistide gehören. Die Zubereitung der gebrauchsfertigen Vistide-Lösung muss in einer Laminar-Flow-Box vorgenommen werden. Personal, das die gebrauchsfertige Lösung zubereitet, muss chirurgische Handschuhe, Schutzbrillen und vorne geschlossene chirurgische Kittel mit anliegenden Manschetten tragen. Falls die Haut mit Vistide in Kontakt kommt, ist sie zu waschen und gründlich mit Wasser zu spülen. (Siehe Abschnitt 6.6.)

Vistide ist nur zur intravenösen Infusion bestimmt. Die empfohlene Dosis, Anwendungshäufigkeit oder Infusionsgeschwindigkeit darf nicht überschritten werden. Vistide muss vor der Verabreichung mit 100 Millilitern einer 0,9%igen (physiologischen) Kochsalzlösung verdünnt werden. Das gesamte Volumen wird bei einer konstanten Infusionsgeschwindigkeit mit einer Standard-Infusionspumpe über einen Zeitraum von einer Stunde dem Patienten intravenös infundiert. Um das Risiko einer potenziellen Nephrotoxizität zu minimieren, muss mit jeder Vistide Infusion Probenecid oral verabreicht und intravenös eine Vorhydratisierung mit Kochsalzlösung vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Bei Patienten, denen Probenecid oder andere Arzneimittel auf Sulfonamid-Basis nicht gegeben werden können, ist die Anwendung von Cidofovir kontraindiziert (siehe in Abschnitt 4.4 „Vermeidung der Nephrotoxizität“).

Vistide ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.2).

Die gleichzeitige Verabreichung von Vistide und anderen potenziell nephrotoxischen Wirkstoffen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.4).

Eine direkte intraokulare Injektion von Vistide ist kontraindiziert; eine direkte Injektion kann mit einem signifikanten Absinken des intraokularen Drucks und mit Sehbeeinträchtigungen verbunden sein.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vistide ist nur zur intravenösen Infusion bestimmt und darf nicht auf andere Weise, einschließlich intraokularer Injektion oder topischer Anwendung, verabreicht werden. Vistide darf nur in Venen mit entsprechendem Blutfluss infundiert werden, um eine rasche Verdünnung und Verteilung zu ermöglichen.

Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Vistide bei anderen Erkrankungen als der CMV-Retinitis bei Erwachsenen mit AIDS sind nicht belegt.

Niereninsuffizienz/Hämodialyse

Eine Vistide-Therapie darf bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≤ 55 ml/min oder $\geq 2+$ Proteinurie (≥ 100 mg/dl) nicht durchgeführt werden, da die optimalen Initial- und Erhaltungsdosen für Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz nicht bekannt sind. In diesen Fällen sind die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Cidofovir nicht nachgewiesen.

Es konnte gezeigt werden, dass eine High-flux-Hämodialyse den Serumspiegel von Cidofovir um etwa 75% verringert. Der Anteil einer Dosis, der durch Hämodialyse eliminiert wird, beläuft sich auf 51,9% ($\pm 11,0\%$).

Nephrotoxizität

Die wichtigste dosislimitierende Toxizität von Cidofovir ist seine dosisabhängige Nephrotoxizität (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten, die andere, bekanntermaßen potenziell nephrotoxische Wirkstoffe erhalten (z. B. Tenofovir, Aminoglykoside, Amphotericin B, Foscarnet, Pentamidin i. v., Adefovir und Vancomycin), wurde die Unbedenklichkeit von Cidofovir nicht untersucht.

Vistide darf wegen des Risikos eines Fanconi-Syndroms nicht zusammen mit Arzneimitteln, die Tenofoviridisoproxilfumarat enthalten, verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Es wird empfohlen, andere potenziell nephrotoxische Wirkstoffe mindestens 7 Tage vor der Anwendung von Cidofovir abzusetzen.

Bei Patienten, die ohne eine Begleittherapie mit Probenecid mit 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg oder 10 mg/kg Cidofovir behandelt wurden, entwickelten sich Anzeichen einer Schädigung proximaler Tubuluszellen mit Glukosurie, Verringerung des Serumphosphats, der Harnsäure und des Bicarbonats und Erhöhung des Serumkreatininwerts. Bei einigen Patienten waren die Anzeichen für Nephrotoxizität teilweise reversibel. Eine begleitende Gabe von Probenecid ist notwendig, um die ausgeprägte Nephrotoxizität von Cidofovir so weit zu vermindern, dass es zu einem vertretbaren Nutzen-Risiko-Verhältnis bei der Behandlung mit Cidofovir kommt.

Vermeidung der Nephrotoxizität

Jede Cidofovir-Gabe muss von oral angewendetem Probenecid und einer entsprechenden intravenösen Vorhydratisierung mit physiologischer Kochsalzlösung begleitet werden (siehe Abschnitt 6.6 für Informationen darüber, wie man Probenecid erhält). Alle klinischen Studien zum Wirksamkeitsnachweis wurden unter gleichzeitiger Gabe von Probenecid und Cidofovir durchgeführt. Zwei Gramm Probenecid müssen 3 Stunden vor der Cidofovir-Dosis, ein Gramm 2 Stunden und ein weiteres Gramm 8 Stunden nach Beendigung der einstündigen Cidofovir-Infusion eingenommen werden (insgesamt 4 Gramm Probenecid). Um das mögliche Auftreten von Übelkeit und/oder Erbrechen in Verbindung mit der Anwendung von Probenecid zu verringern, sollten Patienten dazu angehalten werden, vor jeder Probenecid-Dosis etwas zu essen. Die Anwendung eines Antiemetikums kann erforderlich sein.

Bei Patienten, die Symptome einer Allergie oder Überempfindlichkeit auf Probenecid zeigen (z. B. Hautausschlag, Fieber, Schüttelfrost und Anaphylaxie), muss die prophylaktische oder therapeutische Gabe eines geeigneten Antihistaminikums und/oder von Paracetamol in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten, die aufgrund einer klinisch bedeutsamen Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff, dem Arzneimittel oder gegenüber anderen Arzneimitteln auf Sulfonamidbasis kein Probenecid einnehmen können, ist die Anwendung von Cidofovir kontraindiziert. Eine Anwendung von Cidofovir ohne gleichzeitige Gabe von Probenecid wurde klinisch nicht untersucht. Eine Desensibilisierung gegen Probenecid wird nicht empfohlen.

Zusätzlich zu Probenecid müssen Patienten unmittelbar vor jeder Cidofovir-Infusion insgesamt einen Liter einer 0,9%igen physiologischen Kochsalzlösung intravenös erhalten. Patienten, die eine zusätzliche Flüssigkeitsbelastung tolerieren, können mit jeder Cidofovir-Dosis insgesamt bis zu zwei Liter einer 0,9%igen physiologischen Kochsalzlösung erhalten. Der erste Liter Kochsalzlösung muss über einen Zeitraum von 1 Stunde unmittelbar vor der Cidofovir-Infusion verabreicht werden. Falls ein zweiter Liter verabreicht wird, muss er gleichzeitig beginnend mit der Cidofovir-Infusion, über einen Zeitraum von 1 bis 3 Stunden, oder unmittelbar im Anschluss daran verabreicht werden.

Wenn das Serumkreatinin um $\geq 44 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 0,5 \text{ mg/dl}$) ansteigt oder wenn sich eine persistierende Proteinurie $\geq 2+$ entwickelt, muss die Cidofovir-Therapie abgebrochen werden; eine intravenöse Hydratisierung wird angeraten. Bei Patienten mit Proteinurie $\geq 2+$ muss eine intravenöse Hydratation durchgeführt und der Test wiederholt werden. Wenn nach erfolgter Hydratation weiterhin eine Proteinurie $\geq 2+$ besteht, muss die Behandlung mit VISITDE abgebrochen werden. Die Fortsetzung der Therapie mit Cidofovir bei Patienten mit persistierender Proteinurie $\geq 2+$ nach intravenöser Hydratation kann zu weiteren Anzeichen einer proximalen Tubulusschädigung einschließlich Glukosurie, Absinken von Serumphosphat, Harnsäure und Bicarbonat, sowie Ansteigen von Serumkreatinin führen.

Bei Veränderungen der Nierenfunktion muss die Behandlung ausgesetzt, und möglicherweise sogar abgebrochen werden. Für die Patienten, die sich vollständig von der durch Cidofovir ausgelösten Nephrotoxizität erholt haben, liegt noch keine Nutzen-Risiko-Bewertung für eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Cidofovir vor.

Überwachung der Patienten

Proteinurie scheint ein frühzeitiger und empfindlicher Indikator für eine durch Cidofovir hervorgerufene Nephrotoxizität zu sein. Die Serumkreatinin- und Proteinkonzentration im Urin müssen aus Proben ermittelt werden, die innerhalb von 24 Stunden vor jeder Verabreichung einer Cidofovir-Dosis entnommen werden. Weiterhin muss vor jeder Cidofovir-Dosis das Differenzialblutbild untersucht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Unerwünschte Wirkungen am Auge

Patienten, die Cidofovir erhalten, muss geraten werden, regelmäßige ophthalmologische Nachuntersuchungen im Hinblick auf ein mögliches Auftreten von Uveitis/Iritis und okulärer Hypotonie durchführen zu lassen. Bei Auftreten von Uveitis/Iritis muss Cidofovir abgesetzt werden, wenn die Erkrankung nicht auf die Behandlung mit einem topisch angewendeten Corticosteroid anspricht, der Zustand sich verschlechtert oder wenn eine Iritis/Uveitis erneut nach erfolgreicher Behandlung auftritt.

Sonstiges

Cidofovir muss als potenzielles Karzinogen für den Menschen angesehen werden (siehe Abschnitt 5.3).

Cidofovir darf bei Patienten mit Diabetes mellitus wegen des möglicherweise erhöhten Risikos einer okulären Hypotonie nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

Männliche Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Cidofovir bei Tieren eine Gewichtsreduzierung der Hoden und eine Hypospermie verursacht. Obgleich derartige Änderungen in klinischen Studien von Cidofovir nicht beobachtet wurden, könnten sie bei Menschen auftreten und zur Unfruchtbarkeit führen. Männliche Patienten müssen darauf hingewiesen werden, während und bis 3 Monate nach der Behandlung mit Cidofovir Barrieremethoden zur Verhütung anzuwenden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).

Es müssen weiterhin geeignete Schutzmaßnahmen ergriffen werden, um eine Übertragung des HI-Virus zu verhindern.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält etwa 2,5 mmol (oder 57 mg) Natrium pro Durchstechflasche, was bei Patienten, die eine kontrollierte kochsalz-(natrium)arme Diät einhalten müssen, berücksichtigt werden sollte.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es besteht das Risiko, dass die gleichzeitige Behandlung mit Vistide und anderen Arzneimitteln, die Tenofoviridisoproxilfumarat enthalten, zu einer pharmakodynamischen Wechselwirkung führen und das Risiko eines Fanconi-Syndroms erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Probenecid erhöht die AUC von Zidovudin. Patienten, die beide Wirkstoffe erhalten, müssen hinsichtlich Zidovudin-induzierter Hämotoxizität engmaschig überwacht werden.

Für andere nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI), die zusammen mit Probenecid angewendet werden, muss wegen den entsprechenden Anwendungshinweisen auf deren Produktinformationen verwiesen werden.

Wechselwirkungen von Cidofovir/Probenecid mit anderen Anti-HIV-Arzneimitteln oder Arzneimitteln, die bei dieser Patientenpopulation zur Therapie der üblichen, chronischen viralen Infektionen (z. B. Hepatitis B und C) eingesetzt werden, wurden in klinischen Studien nicht untersucht.

Probenecid erhöht bekannterweise die Exposition vieler Substanzen, z. B. von Paracetamol, Aciclovir, ACE-Hemmern, Aminosalicylsäure, Barbituraten, Benzodiazepinen, Bumetanid, Clofibrat, Methotrexat, Famotidin, Furosemid, NSAR, Theophyllin und Zidovudin.

Daher ist es für den verschreibenden Arzt wichtig, dass er sich, wenn er Cidofovir/Probenecid zusammen mit anderen Wirkstoffen einsetzt, in der aktuellen Fachinformation von Probenecid (oder einem geeigneten Arzneimittelverzeichnis) und der jeweiligen Verschreibungsinformation der Komedikation ausführlich über deren Wechselwirkungen und sonstigen Eigenschaften informiert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen:

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und nach der Behandlung mit Cidofovir eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männliche Patienten müssen darauf hingewiesen werden, während und bis 3 Monate nach der Behandlung mit Cidofovir Barrieremethoden zur Verhütung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft:

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Cidofovir bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Vistide während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob Cidofovir/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Cidofovir unterbrochen werden.

Fertilität:

Es liegen keine Studien von Cidofovir zur Fertilität von Männern und Frauen vor. Männliche Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Cidofovir bei Tieren eine Gewichtsreduzierung der Hoden und eine Hypospermie verursachte. Obgleich derartige Änderungen in klinischen Studien von Cidofovir nicht beobachtet wurden, könnten sie bei Menschen auftreten und zur Unfruchtbarkeit führen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cidofovir hat vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Unter der Cidofovir-Therapie kann als Nebenwirkung eine Asthenie auftreten. Der Arzt soll den Patienten darauf hinweisen und unter Berücksichtigung der Krankheitssituation und der Unbedenklichkeit des Arzneimittels individuelle Empfehlungen geben.

4.8 Nebenwirkungen

In Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen aus klinischen Studien oder von Meldungen nach der Markteinführung nach Organsystem und Häufigkeit aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Bei den Häufigkeitsangaben werden die folgenden Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) oder Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Meldungen nach der Markteinführung sind kursiv dargestellt.

Tabelle 1: Mögliche oder wahrscheinliche Nebenwirkungen von Cidofovir aus klinischen Studien und von Meldungen nach der Markteinführung

Organsystem	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Neutropenie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	
Häufig	Iritis, Uveitis, erniedrigter Augeninnendruck (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufigkeit nicht bekannt	<i>Hörstörungen</i>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit, Erbrechen
Häufig	Diarrhoe
Häufigkeit nicht bekannt	<i>Pankreatitis</i>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Alopezie, Ausschlag
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Sehr häufig	Proteinurie, Kreatinin-Anstieg (siehe Abschnitt 4.4)
Häufig	<i>Nierenversagen,</i>
Gelegentlich	<i>Erworbenes Fanconi-Syndrom</i>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Asthenie, Fieber
Häufig	Schüttelfrost

Es liegen Meldungen nach der Markteinführung über Fälle von Nierenversagen (und zusätzlichen Ereignissen, die möglicherweise durch Nierenversagen hervorgerufen wurden, wie z. B. Kreatinin-Anstieg, Proteinurie, Glykosurie) vor, von denen einige tödlich verliefen. Fälle von akutem Nierenversagen nach nur ein oder zwei Dosen Cidofovir wurden berichtet.

Beim Auftreten einer Glykosurie, Proteinurie/Aminoacidurie, Hypourikämie, Hypophosphatämie und/oder einer Hypokaliämie sollte ein durch Cidofovir ausgelöstes Fanconi-Syndrom in Erwägung gezogen werden.

In Tabelle 2 sind die Nebenwirkungen aus klinischen Studien aufgelistet, die möglicherweise oder wahrscheinlich mit Probenecid zusammenhängen.

Tabelle 2: Mögliche oder wahrscheinliche Nebenwirkungen von Probenecid aus klinischen Studien

Organsystem	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Ausschlag
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Fieber
Häufig	Asthenie, Schüttelfrost

Darüber hinaus kann Probenecid andere Nebenwirkungen auslösen, einschließlich Anorexie, Zahnfleischschmerzen, Hautrötung mit Hitzegefühl, Haarausfall, Benommenheit, Anämie und Pollakisurie. Es traten Überempfindlichkeitsreaktionen mit Dermatitis, Juckreiz, Nesselfieber und selten Anaphylaxie und Stevens-Johnson-Syndrom auf. Leukopenie, Lebernekrosen, nephrotisches Syndrom und aplastische Anämie wurden berichtet. Eine hämolytische Anämie trat ebenfalls auf, die möglicherweise mit einem G6DP-Mangel assoziiert ist. Daher ist es für den verschreibenden Arzt wichtig, dass er sich, wenn er Probenecid zusammen mit Cidofovir verschreibt, in der aktuellen Fachinformation von Probenecid (oder einem geeigneten Arzneimittelverzeichnis) ausführlich über dessen Unbedenklichkeitsprofil und sonstige Eigenschaften informiert.

4.9 Überdosierung

Es wurden zwei Fälle von Überdosierungen mit Cidofovir berichtet. In beiden Fällen trat die Überdosierung während der Initialdosis auf, die Cidofovir-Therapie wurde nicht fortgeführt. Ein Patient erhielt eine Einzeldosis von 16,4 mg/kg, der andere Patient erhielt eine Einzeldosis von 17,3 mg/kg. Beide Patienten wurden stationär aufgenommen und erhielten zur Prophylaxe orales Probenecid, außerdem wurde über einen Zeitraum von 3 bis 7 Tagen eine intensive Hydratisierung durchgeführt. Bei einem dieser Patienten trat eine geringfügige vorübergehende Veränderung der Nierenfunktion auf, wogegen der andere Patient keine derartige Veränderung hatte (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, Nukleoside und Nukleotide, exkl. Inhibitoren der Reversen Transkriptase, ATC-Code: J05AB12

Allgemeines

Cidofovir ist ein Cytidin-Analogon mit *In-vitro*- und *In-vivo*-Aktivität gegen das humane Cytomegalievirus (HCMV). HCMV-Stämme, die gegen Ganciclovir resistent sind, können trotzdem gegenüber Cidofovir immer noch empfindlich sein.

Wirkmechanismus

Cidofovir unterdrückt die HCMV-Replikation durch selektive Hemmung der viralen DNA-Synthese. Biochemische Daten weisen auf eine selektive Hemmung von HSV-1, HSV-2 und HCMV-DNA-Polymerasen durch Cidofovir-Diphosphat, den aktiven intrazellulären Metaboliten von Cidofovir, hin.

Cidofovir-Diphosphat hemmt die viralen Polymerasen bei Konzentrationen, die 8- bis 600-mal niedriger sind als diejenigen, die zur Hemmung der humanen zellulären DNA-Polymerasen α , β und γ benötigt werden. Durch den Einbau von Cidofovir in virale DNA erfolgt eine Reduzierung der viralen DNA-Syntheserate.

Cidofovir dringt mittels Endozytose (Flüssigphase) in die Zellen ein und wird zu Cidofovir-Monophosphat und anschließend zu Cidofovir-Diphosphat phosphoryliert. Die lang anhaltende antivirale Wirkung von Cidofovir ist auf die Halbwertszeit seiner Metaboliten zurückzuführen; die Halbwertszeit von Cidofovir-Diphosphat in der Zelle beträgt 17 bis 65 Stunden und eine Cidofovir-Phosphat-Cholin-Verbindung hat eine Halbwertszeit von 87 Stunden.

Antivirale Aktivität

In vitro ist Cidofovir aktiv gegen HCMV, ein Mitglied der Herpesviridae-Familie. Eine antivirale Aktivität wird bei Konzentrationen festgestellt, die erheblich unter denen liegen, die zum Zelltod führen.

Die *In-vitro*-Empfindlichkeit gegenüber Cidofovir wird in Tabelle 3 dargestellt:

Tabelle 3: Hemmung der Virusvermehrung durch Cidofovir in Zellkulturen

Hemmung der Virusvermehrung durch Cidofovir in Zellkulturen	
Virus	IC ₅₀ (μ M)
Wildtyp-CMV-Isolate	0,7 (\pm 0,6)
Ganciclovir-resistente CMV-Isolate	7,5 (\pm 4,3)
Foscarnet-resistente CMV-Isolate	0,59 (\pm 0,07)

Die *In-vivo*-Aktivität gegen HCMV wurde durch kontrollierte klinische Studien von Cidofovir zur Behandlung der CMV-Retinitis bei Patienten mit AIDS bestätigt, wobei sich im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikante zeitliche Verzögerungen in der Progression der CMV-Retinitis bei Patienten zeigen ließen, die mit Cidofovir behandelt wurden. Die Zeit (Median) bis zur Retinitis-Progression in den beiden Studien zur Wirksamkeit betrug für die Studie GS-93-106 unter Cidofovir-Therapie 120 Tage, in der Kontrollgruppe 22 Tage (verzögerte Therapie); in der Studie GS-93-105 war in der Cidofovir-behandelten Gruppe der Median der Progression nicht erreicht worden, für die Kontrollgruppe betrug er 21 Tage.

In der Studie GS-93-107, durchgeführt bei Patienten, die Rückfälle nach der Therapie mit anderen Arzneimitteln hatten, war die Dauer bis zum Wiederauftreten der Retinitis 115 Tage (Median).

Virale Resistenz

Nach *In-vitro*-Selektion von Ganciclovir-resistenten HCMV-Isolaten wurde bei Ganciclovir-selektierten Mutationen im HCMV-DNA-Polymerase-Gen eine Kreuzresistenz zwischen Ganciclovir und Cidofovir festgestellt, nicht jedoch bei Mutationen im UL97-Gen. Bei Foscarnet-selektierten Mutanten wurde zwischen Foscarnet und Cidofovir keine Kreuzresistenz festgestellt.

Cidofovir-selektierte Mutanten wiesen eine Mutation im DNA-Polymerase-Gen auf und waren kreuzresistent gegen Ganciclovir, jedoch empfindlich gegenüber Foscarnet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Cidofovir wird hauptsächlich renal als unverändertes Arzneimittel ausgeschieden, sowohl durch glomeruläre Filtration als auch durch tubuläre Sekretion. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion wurden in 24 Stunden 80 bis 100% der intravenösen Dosis als unverändertes Cidofovir im Urin wiedergefunden. Es wurden keine Metaboliten von Cidofovir im Serum oder im Urin von Patienten nachgewiesen.

Die durchschnittliche Serumkonzentration von Cidofovir (\pm SD) am Ende einer einstündigen Infusion von 5 mg/kg, gegeben zusammen mit Probenecid oral, betrug 19,6 (\pm 7,18) μ g/ml. Die Durchschnittswerte der pharmakokinetischen Parameter betragen: Serum-Clearance 138 (\pm 36) ml/Std./kg, Steady-State-Verteilungsvolumen 388 (\pm 125) ml/kg, terminale Halbwertszeit 2,2 (\pm 0,5) Std. Dosisunabhängige kinetische Eigenschaften wurden mit Einzeldosen in einem Dosisbereich von 3 bis 7,5 mg/kg gezeigt.

In-vitro-Proteinbindung

Die *In-vitro*-Proteinbindung von Cidofovir an Plasma- oder Serumprotein war im Konzentrationsbereich von 0,25 bis 25 μ g/ml 10% oder weniger.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Tierstudien erwies sich die Nephrotoxizität als die hauptsächlich dosislimitierende Toxizität von Cidofovir. Eine potenzielle nephroprotektive Wirkung von Probenecid wurde in einer 52 Wochen dauernden Studie mit Cynomolgus-Affen belegt, die einmal wöchentlich 2,5 mg/kg Cidofovir intravenös zusammen mit 1 g Probenecid peroral erhielten.

Kanzerogenität

Im Verlauf einer 26-wöchigen intravenösen Toxizitätsstudie wurde bei subtherapeutischen Plasmaspiegeln von Cidofovir bei weiblichen Ratten ein signifikanter Anstieg von mammären Adenokarzinomen und bei männlichen und weiblichen Ratten von Zymbal'schen Drüsenkarzinomen festgestellt. In einer weiteren Studie, in der im Verlauf von 19 aufeinander folgenden Wochen einmal wöchentlich Cidofovir subkutan injiziert wurde, entwickelten weibliche Ratten bei niedrigen Dosen von 0,6 mg/kg/Woche mammäre Adenokarzinome. In beiden Studien wurden innerhalb von 3 Monaten nach Applikation Tumoren beobachtet. Bei Cynomolgus-Affen, die 52 Wochen lang einmal wöchentlich Cidofovir in intravenösen Dosen von bis zu 2,5 mg/kg/Woche erhielten, wurden keine Tumoren festgestellt.

Mutagenität und Reproduktionstoxikologie

Cidofovir war in Studien in einer Konzentration von 100 μ g/ml *in vitro* klastogen und bei Ratten und Kaninchen embryotoxisch.

In mikrobiellen Assays, bei denen an *Salmonella typhimurium* Basenpaar-Substitutionen oder Frameshift-Mutationen (Ames) und an *Escherichia coli* Revers-Mutationen untersucht wurden, war Cidofovir bei Dosen bis zu 5 mg/Platte ohne und mit einer metabolischen Aktivierung durch Rattenleber (S-9-Fraktion) nicht mutagen.

Bei Mäusen, die eine hohe toxische Dosis Cidofovir (\geq 2.000 mg/kg) intraperitoneal erhielten, wurde eine vermehrte Bildung mikrokernhaltiger polychromatischer Erythrozyten *in vivo* beobachtet.

Cidofovir induzierte *in vitro* chromosomale Aberrationen in humanen peripheren Blutlymphozyten ohne metabolische Aktivierung (S-9-Fraktion). Bei 4 untersuchten Cidofovir-Konzentrationen (12,5 bis 100 μ g/ml) erhöhte sich der Prozentsatz der geschädigten Metaphasen und die Anzahl der Aberrationen pro Zelle in Abhängigkeit von der Konzentration.

Männliche Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Cidofovir bei Tieren eine Gewichtsreduzierung der Hoden und eine Hypospermie verursachte. Im Anschluss an einmal wöchentlich für 13 aufeinander folgende Wochen verabreichte intravenöse Injektionen mit Cidofovir in Dosen bis zu 15 mg/kg/Woche wurde bei männlichen Ratten kein Einfluss auf die Fertilität oder allgemeine Reproduktionsfähigkeit festgestellt. Bei weiblichen Ratten, die einmal wöchentlich eine intravenöse Infusion (1,2 mg/kg/Woche oder mehr) bis zu 6 Wochen vor der Paarung und 2 Wochen nach der Paarung erhielten, fand man kleinere Wurfgrößen und weniger Lebendgeburten pro Wurf sowie erhöhte frühe Resorptionsraten pro Wurf. Peri- und postnatale Entwicklungsstudien, bei denen weibliche Ratten ab dem 7. Tag der Gestation bis einschließlich dem 21. Tag postpartum (etwa 5 Wochen lang) einmal täglich subkutan Cidofovir-Injektionen in Dosen bis zu 1,0 mg/kg/Tag erhielten, zeigten keine Beeinträchtigung der Lebensfähigkeit, des Wachstums, Verhaltens, der sexuellen Entwicklung oder Reproduktionsfähigkeit der Nachkommen. Die tägliche intravenöse Verabreichung von Cidofovir während der Organogenese führte bei trächtigen Ratten (1,5 mg/kg/Tag) und bei trächtigen Kaninchen (1,0 mg/kg/Tag) zu einem reduzierten Körpergewicht der Föten. Bei Kaninchen traten signifikant häufiger fetale äußere, Weichteil- und Skelettanomalien bei einer Dosis von 1,0 mg/kg/Tag auf, die auch für das Muttertier toxisch waren. Die Dosen für Embryotoxizität, bei denen keine Auswirkungen beobachtet wurden, betragen bei Ratten 0,5 mg/kg/Tag und bei Kaninchen 0,25 mg/kg/Tag.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid
Salzsäure
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln oder Verdünnungsmitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Aus mikrobiologischer Sicht muss das Arzneimittel sofort verwendet werden.

Nach einer Verdünnung unter kontrollierten und validierten aseptischen Verhältnissen konnte die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität bei 2 bis 8°C für bis zu 24 Stunden nachgewiesen werden. Ein Lagern über 24 Stunden hinaus oder Einfrieren wird nicht empfohlen. Gekühlte Lösungen müssen vor dem Gebrauch auf Raumtemperatur erwärmt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Für Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml Einzeldosis-Durchstechflaschen aus Glas mit einem nominalen Füllvolumen von 5 ml. Die Behälter- und Verschlusskomponenten bestehen aus: Borosilikat-Flintglasdurchstechflaschen vom Typ I, Teflon-beschichteten grauen Butyl-Stopfen und gepressten Aluminiumdichtungen mit einer „Flip-off“-Kunststoffzunge. Jede Packung enthält eine 5 ml Durchstechflasche.

Vistide wird in Einzeldosis-Durchstechflaschen geliefert. Angebrochene Durchstechflaschen müssen entsorgt werden.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung und Applikation

Vistide-Durchstechflaschen sind vor der Anwendung einer Sichtkontrolle auf Partikel und Verfärbung zu unterziehen.

Mit einer Spritze wird die entsprechende Vistide-Dosis unter aseptischen Bedingungen von der Durchstechflasche in ein Infusionsbehältnis mit 100 ml 0,9%iger physiologischer Kochsalzlösung überführt und gründlich gemischt. Das gesamte Volumen wird bei einer konstanten Infusionsgeschwindigkeit mit einer Standard-Infusionspumpe über einen Zeitraum von einer Stunde dem Patienten intravenös infundiert. Vistide darf nur von Pflegepersonal verabreicht werden, das über entsprechende Erfahrung bei der Pflege von AIDS-Patienten verfügt.

Die chemische und physikalische Stabilität von Vistide, gemischt mit Kochsalzlösung, wurde in Glasflaschen und in Infusionsbeuteln, entweder aus Polyvinylchlorid (PVC) oder aus Ethylen/Propylen-Copolymer, und in belüfteten intravenösen Verabreichungssets auf PVC-Basis untersucht. Andere Arten von Infusionsbestecken und Infusionsbeuteln sind nicht untersucht worden.

Die Kompatibilität mit Ringer-Lösung, Ringer-Laktat-Lösung oder bakteriostatischen Infusionslösungen ist nicht untersucht worden.

Handhabung und Entsorgung

Es werden angemessene Vorsichtsmaßnahmen empfohlen, zu denen die Verwendung von geeigneten Sicherheitsausrüstungen für die Zubereitung, Verabreichung und Entsorgung von Vistide gehören. Die Zubereitung der gebrauchsfertigen Vistide-Lösung muss in einer Laminar-Flow-Box vorgenommen werden. Personal, das die gebrauchsfertige Lösung zubereitet, muss chirurgische Handschuhe, Schutzbrillen und vorne geschlossene chirurgische Kittel mit anliegenden Manschetten tragen. Falls die Haut mit Vistide in Kontakt kommt, ist sie zu waschen und gründlich mit Wasser zu spülen. Überschüssiges Vistide und sämtliche anderen Materialien, die bei der Zubereitung und Verabreichung der Mischung verwendet werden, müssen in einen dichten, durchstichfesten Behälter zur Entsorgung gegeben werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Beschaffung von Probenecid

Probenecid wird nicht mit Vistide zusammen geliefert, sondern muss über den Zulassungsinhaber von Probenecid beschafft werden. Falls jedoch Schwierigkeiten bei der Beschaffung von Probenecid auftreten, muss für weitere Informationen die lokale Vertretung des Zulassungsinhabers von Vistide kontaktiert werden (siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.4).

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/97/037/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. April 1997

Datum der Verlängerung der Zulassung: 23. April 2007

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vistide 75 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Cidofovir

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml enthält 75 mg wasserfreies Cidofovir. Eine Durchstechflasche enthält 375 mg/5 ml wasserfreies Cidofovir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumhydroxid
Salzsäure
Wasser für Injektionszwecke

Für weitere Angaben siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche
375 mg/5 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur intravenösen Anwendung.
Vor Gebrauch verdünnen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/97/037/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Vistide 75 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Cidofovir
Nur zur intravenösen Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Vor Gebrauch verdünnen.
Darf nicht intraokular injiziert werden.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

375 mg/5 ml

6. WEITERE ANGABEN

EU/1/97/037/001

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Vistide 75 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Cidofovir

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Vistide und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Vistide beachten?
3. Wie ist Vistide anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Vistide aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. Was ist Vistide und wofür wird es angewendet?

Vistide wird zur Behandlung einer Infektion des Auges, die als CMV-Retinitis bezeichnet wird, bei Patienten mit AIDS (erworbenes Immundefekt-Syndrom) angewendet. Vistide wird Ihre CMV-Retinitis nicht heilen, kann jedoch Ihren Zustand durch Verzögerung des Fortschreitens der Krankheit verbessern.

Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Vistide bei anderen Erkrankungen als der CMV-Retinitis bei Patienten mit AIDS sind nicht belegt.

Vistide darf nur von medizinischem Fachpersonal (Arzt oder Pflegepersonal) im Krankenhaus verabreicht werden.

Was ist eine CMV-Retinitis?

Die CMV-Retinitis ist eine Infektion des Auges, verursacht durch das Cytomegalievirus (CMV). CMV befällt die Netzhaut des Auges und kann eine Einschränkung des Sehvermögens verursachen und schließlich zur Erblindung führen. Das Risiko für Patienten mit AIDS, eine CMV-Retinitis oder andere Formen einer CMV-Erkrankung, wie etwa eine Colitis (eine Entzündung des Dickdarms), zu entwickeln, ist hoch. Die Behandlung der CMV-Retinitis ist notwendig, um die Gefahr einer Erblindung zu verringern.

Vistide ist ein antivirales Arzneimittel, das die Vermehrung von CMV hemmt, indem es in die virale DNA-Synthese eingreift.

2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Vistide beachten?

Vistide darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie überempfindlich (*allergisch*) gegenüber Cidofovir oder einem der sonstigen Bestandteile von Vistide sind.
- wenn Sie bereits eine Nierenerkrankung haben.

- **wenn Sie das Arzneimittel Probenecid** wegen einer schweren allergischen Reaktion auf Probenecid oder andere Arzneimittel auf Sulfonamidbasis (z. B. Sulfamethoxazol) **nicht einnehmen können.**

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft. **Sie erhalten dann kein Vistide.**

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Vistide ist erforderlich

- **Die wichtigste Nebenwirkung bei einer Behandlung mit Vistide ist eine Nierenschädigung.** Um das Risiko einer Nierenschädigung zu verringern, erhalten Sie vor jeder Vistide-Dosis **intravenöse Infusionen (physiologische Kochsalzlösung)** sowie **Probenecid-Tabletten** vor und nach jeder Vistide-Dosis (für weitere Informationen siehe Abschnitt 3 unten). Ihr Arzt kann Sie außerdem auffordern, viel Flüssigkeit zu trinken. Ihr Arzt wird Ihre Nierenfunktion vor jeder Vistide-Dosis überprüfen. Wenn Veränderungen in der Nierenfunktion festgestellt werden, kann Ihre Behandlung mit Vistide von Ihrem Arzt beendet werden.
- **Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie an Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit) erkrankt sind.** Vistide darf bei Diabetikern wegen des möglicherweise erhöhten Risikos eines sich entwickelnden niedrigen Augeninnendrucks (*okulare Hypotonie*) nur mit Vorsicht angewendet werden.
- **Während der Behandlung mit Vistide müssen bei Ihnen regelmäßige Augenuntersuchungen** zum möglichen Auftreten von Augenreizungen, Entzündungen oder Schwellungen durchgeführt werden. **Bei Schmerz, Rötung oder Juckreiz des Auges oder einer Änderung des Sehvermögens müssen Sie sofort Ihren Arzt informieren.**
- Vistide verursachte bei Tieren eine Gewichtsabnahme der Hoden und eine niedrige Spermienzahl (*Hypospermie*). Obgleich derartige Veränderungen in klinischen Studien von Vistide nicht beobachtet wurden, können sie bei Menschen auftreten und zu Unfruchtbarkeit führen. **Männliche Patienten müssen während und bis 3 Monate nach der Behandlung mit Vistide Barrieremethoden zur Verhütung (z. B. Kondome) anwenden.**
- Vistide wird nicht zur Behandlung der HIV-Infektion eingesetzt. Vistide verhindert nicht, dass Sie HIV auf andere Menschen übertragen. Daher **müssen Sie nach wie vor Schutzmaßnahmen treffen, um zu vermeiden, andere Menschen anzustecken.**

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die Anwendung von Vistide bei Kindern ist nicht untersucht worden. Deshalb **darf dieses Arzneimittel bei Kindern nicht angewendet werden.**

Bei Anwendung von Vistide mit anderen Arzneimitteln

- **Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben,** auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Hier kann es möglicherweise zu Wechselwirkungen mit Vistide oder Probenecid kommen.

Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie andere Arzneimittel erhalten, die Ihre Nieren schädigen können.

Dazu zählen:

- Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-1-Infektion und/oder einer chronischen Hepatitis-Infektion, die Tenofovir enthalten
- Aminoglykoside, Pentamidin oder Vancomycin (gegen bakterielle Infektionen)

- Amphotericin B (gegen Pilzinfektionen)
- Foscarnet (gegen Virusinfektionen)
- Adefovir (gegen eine HBV-Infektion)

Diese Arzneimittel müssen **mindestens 7 Tage** vor der Anwendung von Vistide abgesetzt werden.

- Probenecid kann die Wirkung anderer Arzneimittel, die normalerweise bei der Behandlung von AIDS und bei mit AIDS zusammenhängenden Krankheiten verwendet werden, beeinflussen, wie etwa Zidovudin (AZT). Wenn Sie Zidovudin einnehmen, müssen Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob Sie vorübergehend mit der Einnahme von Zidovudin aussetzen oder die Zidovudin-Dosis an den Tagen, an denen Vistide und Probenecid verabreicht werden, um 50% reduzieren.
- Mögliche Wechselwirkungen zwischen Vistide und HIV-Protease-Inhibitoren wurden bisher nicht untersucht.

Bei Anwendung von Vistide zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie **sollten etwas essen**, bevor Sie Vistide erhalten. Ihr Arzt kann anordnen, dass Sie viel Flüssigkeit trinken, bevor Sie Vistide erhalten.

Schwangerschaft und Stillzeit

- **Sie dürfen Vistide nicht erhalten, wenn Sie schwanger sind.** Sollten Sie während der Anwendung dieses Arzneimittels schwanger werden, müssen Sie sofort Ihren Arzt benachrichtigen. Vistide hat Schäden bei ungeborenen Tieren hervorgerufen. Vistide darf während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen der Therapie die Risiken für das Ungeborene rechtfertigt. **Falls Sie schwanger werden könnten, müssen Sie** während der Behandlung mit Vistide und einen Monat im Anschluss daran **eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden**, um eine Schwangerschaft zu verhindern.
- **Sie dürfen Vistide nicht erhalten, wenn Sie stillen.** Es ist nicht bekannt, ob Vistide über die Muttermilch an Ihr Kind weitergegeben wird. Da viele Arzneimittel in die Muttermilch übergehen, müssen stillende Mütter die Behandlung mit Vistide beenden oder mit dem Stillen aufhören, wenn sie weiterhin Vistide erhalten.
- **Im Allgemeinen dürfen mit HIV infizierte Frauen nicht stillen**, um eine Übertragung von HIV auf ihren Säugling durch die Milch zu vermeiden.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Vistide kann vorübergehende Nebenwirkungen wie Müdigkeit oder Schwäche verursachen. **Wenn Sie Auto fahren oder eine Maschine bedienen, besprechen Sie dies bitte mit Ihrem Arzt.** Er wird Ihre Krankheitssituation und die Verträglichkeit des Arzneimittels bei Ihnen berücksichtigen und Sie beraten, ob Sie diese Tätigkeiten einstellen sollten.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Vistide

Dieses Arzneimittel enthält 2,5 mmol (oder 57 mg) Natrium pro Durchstechflasche. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

3. Wie ist Vistide anzuwenden?

Vistide wird als intravenöse Infusion (Tropfinfusion in eine Vene) verabreicht. Es darf **nicht** auf andere Weise, einschließlich intraokularer Injektion (direkte Injektion in das Auge) oder äußerlicher Anwendung (auf der Haut), verabreicht werden. Vistide darf nur von einem Arzt oder Pflegepersonal,

die über entsprechende Erfahrung in der Behandlung von AIDS-Patienten verfügen, verabreicht werden.

Der Arzt oder das Pflegepersonal überführt die entsprechende Vistide-Dosis aus der Durchstechflasche in einen Infusionsbeutel, der 100 ml einer 0,9%igen (physiologischen) Kochsalzlösung enthält. Der gesamte Inhalt des Beutels wird mit gleich bleibender Infusionsgeschwindigkeit über einen Zeitraum von 1 Stunde mit einer Standard-Infusionspumpe in Ihre Vene verabreicht. Die empfohlene Dosis, Anwendungshäufigkeit oder Infusionsgeschwindigkeit darf nicht überschritten werden. Am Ende dieser Packungsbeilage finden sich weitere Informationen für medizinisches Fachpersonal, wie Vistide verabreicht wird.

Um das Risiko einer Nierenschädigung zu verringern, müssen an jedem Tag, an dem eine Vistide-Infusion verabreicht wird, Probenecid-Tabletten gegeben und intravenöse Infusionen (Kochsalzlösung) verabreicht werden. (Siehe unten Unterabschnitte „Wie ist Probenecid mit Vistide einzunehmen?“ und „Wie werden intravenöse Infusionen vor Vistide verabreicht?“.)

Dosis bei Erwachsenen

Die Dosis, die Sie benötigen, wird nach Ihrem Körpergewicht berechnet.

Anfangsbehandlung

Die empfohlene Vistide-Dosis beträgt bei Patienten mit normaler Nierenfunktion 5 mg pro kg Körpergewicht. Sie wird **zwei Wochen lang hintereinander einmal pro Woche** verabreicht.

Erhaltungsdosis

Beginnend zwei Wochen nach beendeter Anfangsbehandlung beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis von Vistide bei Patienten mit normaler Nierenfunktion 5 mg pro kg Körpergewicht. Sie wird **einmal alle zwei Wochen** verabreicht.

Dosisanpassung

Wenn Sie Nierenprobleme haben, kann es sein, dass eine Behandlung mit Vistide für Sie nicht geeignet ist. Vor jeder Vistide-Infusion werden Urin- und/oder Blutproben genommen, um Ihre Nierenfunktion zu überprüfen. Wenn bei Ihnen Anzeichen für eine Einschränkung der Nierenfunktion bestehen, kann Ihre Vistide-Dosis, abhängig von den persönlichen Umständen, ausgesetzt oder die Therapie beendet werden.

Sollten Sie versehentlich mehr Vistide als für Sie vorgeschrieben erhalten haben, **benachrichtigen Sie sofort Ihren Arzt.**

Wie ist Probenecid mit Vistide einzunehmen?

Probenecid-Tabletten werden gegeben, um das Risiko einer Nierenschädigung zu verringern. Sie müssen am selben Tag wie Vistide dreimal Probenecid-Tabletten wie in der folgenden Tabelle dargestellt einnehmen:

Zeit	Dosis
3 Stunden vor Beginn der Vistide-Infusion	2 g Probenecid
2 Stunden nach Ende der Vistide-Infusion	1 g Probenecid
8 Stunden nach Ende der Vistide-Infusion	1 g Probenecid
Gesamt	4 g Probenecid

Probenecid wird nur an dem Tag eingenommen, an dem auch Vistide verabreicht wird.

Wie werden intravenöse Infusionen vor Vistide verabreicht?

Physiologische Kochsalzlösung wird verabreicht, um das Risiko einer Nierenschädigung zu verringern. Sie müssen vor jeder Vistide-Dosis insgesamt einen Liter einer 0,9%igen

(physiologischen) Kochsalzlösung intravenös (als Tropfinfusion in eine Vene) erhalten. Die Kochsalzlösung muss unmittelbar vor der Vistide-Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde verabreicht werden. Wenn Sie die zusätzliche Flüssigkeitsmenge vertragen können, kann Ihr Arzt einen zweiten Liter Flüssigkeit verabreichen. In diesem Fall muss der zweite Liter Kochsalzlösung entweder mit Beginn der Vistide-Infusion oder sofort im Anschluss daran über eine Dauer von 1 bis 3 Stunden verabreicht werden. Ihr Arzt kann Ihnen außerdem anraten viel Flüssigkeit zu trinken.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, **fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.**

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Vistide Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Diese Nebenwirkungen verschwinden gewöhnlich, wenn die Behandlung mit Vistide beendet wird. **Informieren Sie bitte umgehend Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.**

Die häufigste Nebenwirkung, die man bei der Behandlung mit Vistide beobachtet hat, ist eine Schädigung der Nieren.

Sehr häufige Nebenwirkungen

(Diese können mehr als 1 von 10 Anwendern betreffen.)

- eine niedrige Anzahl der weißen Blutkörperchen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Eiweiß im Urin, Erhöhung des Serumkreatinins (ein Messwert für die Bestimmung der Nierenfunktion), Haarausfall, Hautausschlag, Schwäche/Müdigkeit und Fieber.

Häufige Nebenwirkungen

(Diese können 1 bis 10 von 100 Anwendern betreffen.)

- Entzündung des Auges, verminderter Augeninnendruck, schweres oder angestregtes Atmen, Kurzatmigkeit, Durchfall und Schüttelfrost.

Sie müssen jeden Schmerz, Rötung oder Juckreiz des Auges oder eine Änderung des Sehvermögens sofort Ihrem Arzt melden, sodass Ihre Behandlung überprüft werden kann.

Weitere Reaktionen, die nach der Markteinführung berichtet wurden, waren u. a. Nierenversagen, Schäden an den Zellen der Nierenkanälchen, Entzündung der Bauchspeicheldrüse und Hörstörungen.

Möglichen Nebenwirkungen von Probenecid

Sehr häufige Nebenwirkungen, die möglicherweise im Zusammenhang mit Probenecid stehen

(Diese können mehr als 1 von 10 Anwendern betreffen.)

- Übelkeit, Erbrechen, Hautausschlag und Fieber.

Häufige Nebenwirkungen, die möglicherweise im Zusammenhang mit Probenecid stehen

(Diese können 1 bis 10 von 100 Anwendern betreffen.)

- Kopfschmerzen, Schwäche/Müdigkeit, Schüttelfrost und allergische Reaktionen.

Um das Risiko von Übelkeit und/oder Erbrechen im Zusammenhang mit der Einnahme von Probenecid zu verringern, **müssen Sie vor jeder Dosis etwas essen.** Ihr Arzt kann Ihnen unter Umständen auch empfehlen, andere Arzneimittel einzunehmen wie zum Beispiel Antiemetika (Arzneimittel gegen Erbrechen), Antihistaminika und/oder Paracetamol, um die Nebenwirkungen von Probenecid zu verringern.

Probenecid kann darüber hinaus weitere Nebenwirkungen einschließlich Appetitlosigkeit, Zahnfleischschmerzen, Hautrötung mit Hitzegefühl, Haarausfall, Benommenheit, Verringerung der roten Blutzellen und einen häufigen Harndrang verursachen. Es traten Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautentzündung, Juckreiz, Nesselfieber und selten schwere allergische Reaktionen und schwere Hautreaktionen auf. Berichte über eine Verringerung der weißen Blutzellen, Leberschäden, Nierenschäden und eine Zerstörung von roten Blutzellen liegen vor. Weiterhin traten eine Verringerung der Blutzellen sowie der Blutplättchen auf.

Daher sollte Ihr Arzt sich, bevor Sie Probenecid erhalten, in der aktuellen Fachinformation über die Unbedenklichkeit von Probenecid informieren. **Sie sollten auch die Packungsbeilage von Probenecid lesen.**

5. Wie ist Vistide aufzubewahren?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Nicht über 30°C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. Weitere Informationen

Was Vistide enthält

Der Wirkstoff von Vistide 75 mg/ml ist Cidofovir. Ein Milliliter enthält 75 mg wasserfreies Cidofovir. Eine Durchstechflasche enthält 375 mg/5 ml wasserfreies Cidofovir.

Die sonstigen Bestandteile sind:

- Natriumhydroxid
- Salzsäure
- Wasser für Injektionszwecke

Wie Vistide aussieht und Inhalt der Packung

Vistide wird in durchsichtigen Durchstechflaschen aus Glas als steriles Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung angeboten, in denen 375 mg des Wirkstoffs, wasserfreies Cidofovir, in 5 ml Wasser für Injektionszwecke (Konzentration: 75 mg/ml) enthalten sind. Die Lösung ist mit Natriumhydroxid (und, falls erforderlich, mit Salzsäure) auf einen bestimmten pH-Wert eingestellt und enthält keine Konservierungsmittel.

Pharmazeutischer Unternehmer

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

Hersteller

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

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Vistide-Durchstechflaschen müssen vor dem Gebrauch einer Sichtkontrolle unterzogen werden. Wenn sichtbare Teilchen (Schwebstoffe) oder Verfärbungen festgestellt werden, darf die Durchstechflasche nicht benutzt werden.

Es werden angemessene Vorsichtsmaßnahmen empfohlen, zu denen die Verwendung von geeigneten Sicherheitsausrüstungen für die Zubereitung, Verabreichung und Entsorgung von Vistide gehören. Die Zubereitung der verdünnten Vistide-Lösung muss in einer Laminar-Flow-Box vorgenommen werden. Personal, das die Lösung zubereitet, muss chirurgische Handschuhe, Schutzbrillen und vorne geschlossene chirurgische Kittel mit anliegenden Manschetten tragen. Falls die Haut mit Vistide in Kontakt kommt, ist sie zu waschen und gründlich mit Wasser zu spülen.

Die entsprechende Vistide-Dosis, muss aus der Durchstechflasche in einen Infusionsbeutel, der 100 ml einer 0,9%igen (physiologischen) Kochsalzlösung enthält, überführt werden. Der gesamte Inhalt des Beutels muss mit gleich bleibender Infusionsgeschwindigkeit über einen Zeitraum von 1 Stunde mit einer Standard-Infusionspumpe in eine Vene des Patienten verabreicht werden. Die empfohlene Dosis, Anwendungshäufigkeit oder Infusionsgeschwindigkeit darf nicht überschritten werden.

Die chemische Stabilität von Vistide, gemischt mit Kochsalzlösung, wurde in Glasflaschen, in Infusionsbeuteln aus Polyvinylchlorid-(PVC-)Verbindungen oder Ethylen/Propylen-Copolymer und in belüfteten intravenösen Verabreichungssets auf PVC-Basis nachgewiesen. Andere Arten von Infusionsbestecken und Infusionsbeuteln sind nicht untersucht worden.

Die Kompatibilität von Vistide mit Ringer-Lösung, Ringer-Laktat-Lösung oder bakteriostatischen Infusionslösungen ist nicht untersucht worden.

Aus mikrobiologischer Sicht muss das Arzneimittel sofort verwendet werden.

Nach einer Verdünnung unter kontrollierten und validierten aseptischen Verhältnissen konnte die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität bei 2 bis 8°C für bis zu 24 Stunden nachgewiesen werden. Ein Lagern über 24 Stunden hinaus oder Einfrieren wird nicht empfohlen. Gekühlte Infusionsbeutel müssen vor dem Gebrauch auf Raumtemperatur erwärmt werden.

Vistide wird in Einzeldosis-Durchstechflaschen geliefert. Angebrochene Durchstechflaschen müssen entsorgt werden.