

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vistide 75 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder 75 mg vannfritt cidofovir. Hvert hetteglass inneholder 375 mg/5 ml vannfritt cidofovir som virkestoff.

Hjelpestoffer:

Hvert hetteglass inneholder ca. 2,5 mmol (eller 57 mg) natrium per hetteglass (5 ml) som en del av hjelpestoffene.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske.

Klar oppløsning.

Formuleringen er justert til pH 7,4.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Vistide er indisert for behandling av cytomegalovirus (CMV) retinitt hos voksne med AIDS som ikke har nedsatt nyrefunksjon. Vistide bør kun brukes der annen behandling ikke er egnet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Preparatet skal forskrives av lege med erfaring i behandling av HIV infeksjoner.

Før hver administrering av Vistide skal serumkreatinin og protein-konsentrasjonen i urinen undersøkes. Vistide må gis sammen med peroralt probenecid og intravenøs natriumkloridoppløsning som beskrevet under (se veiledning under pkt. 4.4 og under pkt. 6.6 for informasjon om anskaffelse av probenecid).

Dosering

Voksne:

Induksjonsbehandling. Den anbefalte dosen er 5 mg/kg kroppsvekt en gang i uken i to etterfølgende uker (gitt som intravenøs infusjon med konstant hastighet over 1 time).

Vedlikeholdsbehandling. Vedlikeholdsbehandlingen begynner to uker etter avsluttet induksjonsbehandling. Anbefalt vedlikeholdsdose er 5 mg/kg kroppsvekt en gang hver 2. uke (gitt som intravenøs infusjon med konstant hastighet over 1 time).

Avslutning av vedlikeholdsbehandlingen bør vurderes i tråd med lokale anbefalinger for behandling av HIV-infiserte pasienter.

Eldre populasjon:

Sikkerhet og effekt av Vistide er ikke kartlagt for behandling av CMV sykdom hos pasienter over 60 år. Siden eldre ofte har redusert glomerulær funksjon, bør man være spesielt nøye med å undersøke nyrefunksjonen før og under behandling med Vistide.

Nyreinsuffisiens:

Nyreinsuffisiens [kreatininclearance \leq 55 ml/min eller \geq 2+ proteinuri (\geq 100 mg/dl)] er en kontraindikasjon for behandling med Vistide (se pkt. 4.3 og 4.4).

Leverinsuffisiens:

Sikkerhet og effekt av Vistide er ikke kjent for pasienter med leversykdommer. Vistide skal derfor brukes med forsiktighet hos denne pasientgruppen.

Pediatrik populasjon:

Sikkerhet og effekt av Vistide hos barn under 18 år er ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Vistide er ikke anbefalt til barn under 18 år.

Administrasjonsmåte

Forholdsregler for håndtering eller administrering av dette legemidlet:

Det anbefales å ta adekvate forholdsregler inkludert egnet sikkerhetsutstyr ved tilberedning, administrering og håndtering av rester av Vistide. Tilberedning av Vistide bør skje i avtrekksskap. Personalet som tilbereder oppløsningen bør bruke operasjonshansker, beskyttelsesfrakk og beskyttelsesbriller. Hvis Vistide kommer i kontakt med huden, vask godt og skylt rikelig med vann. (Se pkt. 6.6.)

Vistide er kun for intravenøs infusjon. Anbefalt dose, doseringsfrekvens og infusjonshastighet må ikke overskrides. Vistide skal fortynnes i 100 ml natriumkloridinfusjonsvæske 9 mg/ml før det gis. Infundér hele volumet intravenøst med en konstant hastighet over en periode på 1 time ved hjelp av en standard infusjonspumpe. For å redusere risiko for nefrotoksisitet skal peroralt probenecid og intravenøs prehydrering med natriumklorid gis i forbindelse med hver Vistide-infusjon (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

Administrasjon av cidofovir er kontraindisert hos pasienter som ikke kan få probenecid eller andre legemidler som inneholder sulfa (se pkt. 4.4, Forhindring av nefrotoksisitet).

Vistide er kontraindisert hos pasienter med nyreinsuffisiens (se pkt. 4.2).

Samtidig bruk av Vistide og andre potensielle nefrotoksiske midler er kontraindisert (se pkt. 4.4).

Direkte intraokulær injeksjon av Vistide er kontraindisert; direkte injeksjon kan være assosiert med en signifikant reduksjon i intraokulært trykk og synsforstyrrelser.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Vistide er kun ment til intravenøs infusjon og må ikke gis via andre metoder, inkludert intraokulært eller topisk. Vistide skal kun gis via intravenøs infusjon i vener med adekvat blodgjennomstrømning for å sikre rask fortynning og fordeling.

Sikkerhet og effekt av Vistide er ikke fastslått for andre sykdommer enn CMV-retinitt hos voksne med AIDS.

Nyreinsuffisiens/hemodialyse

Behandling med Vistide må ikke startes hos pasienter med kreatininclearance \leq 55 ml/min, eller \geq 2+ proteinuri (\geq 100 mg/dl), da de optimale induksjons og vedlikeholdsdosene for pasienter med moderat til alvorlig redusert nyrefunksjon ikke er kjent. Effektiviteten og sikkerheten for cidofovir ved disse betingelsene er ikke fastslått.

Høyhastighets hemodialyse har vist å redusere serumnivåene av cidofovir med ca. 75 %. Fraksjonen av dosen som ekstraheres ved hemodialyse er $51,9 \pm 11,0$ %.

Nefrotoksisitet

Doseavhengig nefrotoksisitet er den største dosebegrensende toksisiteten relatert til administrasjon av cidofovir (se pkt. 4.8). Sikkerheten av cidofovir er ikke vurdert hos pasienter som får andre kjente potensielt nefrotoksiske midler (for eksempel tenofovir, aminoglykosider, amfotericin B, foscarnet, intravenøs pentamidin og vankomycin).

Vistide skal ikke administreres samtidig med legemidler som inneholder tenofoviridisoproksilfumarat på grunn av risikoen for fanconis syndrom (se pkt. 4.5).

Det anbefales å avslutte behandling med potensielt nefrotoksiske midler minst 7 dager før behandling med cidofovir startes.

Pasienter som ble behandlet med 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg eller 10 mg/kg uten å få probenecid samtidig, viste tegn på proksimal tubulær celledskade, inkludert glukosuri, reduksjon av serumfosfat, urinsyre og bikarbonat, og forhøyede nivåer av serumkreatinin. Tegnene på nefrotoksisitet var delvis reversible hos noen pasienter. Samtidig bruk av probenecid er av vesentlig betydning for å redusere den uttalte nefrotoksisiteten til cidofovir til et nivå, som gjør at cidofovirbehandlingen får en akseptabel nytte/risiko balanse.

Forhindring av nefrotoksisitet

Samtidig med hver cidofovir dose må pasienten få oral probenecid og tilstrekkelig med intravenøst fysiologisk saltvann (se pkt. 6.6 for informasjon om anskaffelse av probenecid). I alle kliniske studier som er relevante for vurderingen av klinisk effekt, ble det gitt probenecid sammen med cidofovir. To gram probenecid skal gis 3 timer før cidofovir dose, samt 1 g 2 timer og 1 g 8 timer etter avsluttet cidofovir infusjon (totalt 4 g). For å redusere faren for kvalme og/eller brekninger/oppkast av probenecid, bør pasienten oppfordres til å spise mat før hver probenecid dose. Et antiemetikum kan være nødvendig.

Hos pasienter som utvikler symptomer på allergi eller overfølsomhet mot probenecid (f.eks. utslett, feber, frysninger og anafylaksi), bør man overveie å bruke profylaktisk eller terapeutisk antihistamin og/eller paracetamol.

Administrasjon av cidofovir er kontraindisert hos pasienter som ikke kan gis probenecid pga. klinisk signifikant overfølsomhet mot virkestoffet eller legemidlet eller mot andre legemidler som inneholder sulfa. Bruk av cidofovir uten samtidig behandling med probenecid er ikke undersøkt klinisk. Desensibilisering med probenecid anbefales ikke.

I tillegg til probenecid må pasienten gis totalt 1 liter natriumklorid infusjonsvæske 9 mg/ml intravenøst umiddelbart før hver cidofovir infusjon. Pasienter som tåler en større væskebelastning kan få totalt 2 liter 9 mg/ml natriumklorid infusjonsvæske i forbindelse med hver cidofovir dose. Den første literen bør gis intravenøst over en time umiddelbart før cidofovir infusjonen, og den andre literen, om den tilføres, bør infunderes over 1-3 timer begynnende enten samtidig med cidofovir eller umiddelbart etter avsluttet cidofovir infusjon.

Hvis serumkreatinin øker med $\geq 44 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 0,5 \text{ mg/dl}$), eller vedvarende proteinuri $\geq 2+$ oppstår, bør cidofovirbehandlingen stoppes og intravenøs hydrering startes. Hos pasienter som viser proteinuri $\geq 2+$, skal hydrering utføres og testen gjentas. Om resultatet etter hydrering igjen viser proteinuri $\geq 2+$, skal cidofovirbehandlingen avbrytes. En fortsettelse av cidofovir-administreringen til pasienter med vedvarende $\geq 2+$ proteinuri etter intravenøs hydrering, kan føre til ytterligere skader på proksimale tubuli, inkludert glykosuri, redusert serumfosfat, urinsyre og bikarbonat, og økt serumkreatinin.

Ved endring i nyrefunksjonen er opphold eller mulig avslutning av behandlingen nødvendig. For de pasientene som blir helt friske fra cidofovir-assosiert renal toksisitet, er nytte- og risiko balansen for reintroduksjon av cidofovir ennå ikke blitt vurdert.

Pasientoppfølging

Proteinuri ser ut til å være en tidlig og sensitiv indikator på cidofovirindusert nefrotoksisitet. Hos pasienter som får cidofovir må serumkreatinin- og urinproteinnivåene undersøkes i prøver som er tatt høyst 24 timer før hver cidofovir-dose. Differensialtelling av hvite blodceller bør også gjøres før hver cidofovir-dose (se pkt. 4.8).

Okulære hendelser

Pasienter som får cidofovir bør rådes til å ta regelmessige oftalmologiske undersøkelser for at mulige hendelser av uveitt/iritt og okulær hypotoni oppdages. Ved uveitt/iritt skal cidofovir seponeres hvis det ikke er respons på behandlingen med et utvortes kortikosteroid eller tilstanden forverres, eller hvis iritt/uveitt kommer tilbake etter vellykket behandling.

Øvrig

Cidofovir bør betraktes som et potensielt karcinogen hos menneske (se pkt. 5.3).

Forsiktighet må utvises ved bruk til pasienter med diabetes mellitus på grunn av den potensielt økte risiko for å utvikle okulær hypotoni.

Mannlige pasienter bør informeres om at cidofovir i dyreforsøk har gitt vektreduksjon av testiklene og hypospermi. Til tross for at disse forandringene ikke er påvist i kliniske studier, finnes en risiko for at dette kan ramme mennesker og forårsake infertilitet. Menn bør anbefales å benytte kondomer under og i 3 måneder etter behandling med cidofovir (se pkt. 4.6 og 5.3).

For å hindre overførsel av HIV bør tilstrekkelige forhåndsregler tas.

Hjelpestoffer

Dette legemiddelet inneholder ca. 2,5 mmol (eller 57 mg) natrium per hetteglass, som må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er en risiko for at samtidig behandling av Vistide med produkter som inneholder tenofoviridisoproksilfumarat kan forårsake en farmakodynamisk interaksjon og øke risikoen for fanconis syndrom (se pkt. 4.4).

Probenecid øker AUC for zidovudin. Pasienter som får begge legemidlene bør kontrolleres nøye for zidovudinindusert hematologisk toksisitet.

For andre NRTI legemidler som gis samtidig med probenecid, henvises det til de respektive preparatomtalene for gjeldende anbefalinger.

Interaksjoner mellom cidofovir/probenecid og anti-HIV-legemidler eller legemidler brukt til å behandle vanlige, kroniske virusinfeksjoner i denne populasjonen, slik som HCV- og HBV-relatert hepatitt, er ikke undersøkt i kliniske studier.

Probenecid er kjent for å øke eksponeringen av mange substanser (for eksempel paracetamol, aciklovir, ACE-hemmere (angiotensin-converting enzyme), aminosalisylsyre, barbiturater, benzodiazepiner, bumetanid, klofibrat, metotreksat, famotidin, furosemid, ikke-steroid antiinflammatoriske midler, teofyllin og zidovudin).

Når cidofovir/probenecid forskrives sammen med andre legemidler, er det derfor viktig at forskrivende lege tar hensyn til gjeldende preparatomtale for probenecid og de respektive preparatomtalene for de andre preparatene som administreres samtidig, for å få fullstendig informasjon om legemiddelinteraksjoner og annen informasjon om preparatet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/Prevensjon hos menn og kvinner:

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under og etter avsluttet behandling med cidofovir. Menn bør anbefales å benytte kondomer under og i 3 måneder etter behandling med cidofovir (se pkt. 4.4).

Graviditet:

Det er ingen data på bruk av cidofovir hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

Vistide er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming:

Det er ukjent om cidofovir/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med cidofovir.

Fertilitet:

Det finnes ingen data på fertilitet hos menn og kvinner ved bruk av cidofovir. Mannlige pasienter bør informeres om at cidofovir i dyreforsøk har gitt vektreduksjon av testiklene og hypospermi. Til tross for at disse forandringene ikke er påvist i kliniske studier, finnes en risiko for at dette kan ramme mennesker og forårsake infertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Cidofovir har ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Under cidofovirbehandling kan bivirkninger som asteni forekomme. Legen anbefales å diskutere dette med pasienten, og med utgangspunkt i sykdomstilstand og medisintoleranse, gi sin anbefaling i hvert enkelt tilfelle.

4.8 Bivirkninger

Tabellen under viser bivirkninger sett i kliniske studier eller som er rapportert etter markedsføring, klassifisert etter organklasser (SOC) og frekvens. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data). Bivirkninger som er rapportert etter markedsføring er oppført i kursiv.

Bivirkninger muligens eller trolig relatert til cidofovir basert på kliniske studier og rapporter etter markedsføring:

Organklasser	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige	Nøytropeni
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Hodepine
Øyesykdommer	
Vanlige	Irrit, uveitt, hypotoni i øyet (se pkt. 4.4)
Sykdommer i øre og labyrint	
Ikke kjent	<i>Hørselsforstyrrelser</i>
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige	Dyspné

Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Kvalme, oppkast
Vanlige	Diaré
Ikke kjent	<i>Pankreatitt</i>
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	Alopeci, utslett
Sykdommer i nyre- og urinveier	
Svært vanlige	Proteinuri, økning i serumkreatinin (se pkt. 4.4)
Vanlige	<i>Nyresvikt</i>
Mindre vanlige	<i>Fanconis syndrom</i>
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Asteni, feber
Vanlige	Frysninger

Rapporter om nyresvikt (samt tilstander som sannsynligvis skyldes nyresvikt, f.eks. økning i serumkreatinin, proteinuri, glykosuri) er mottatt etter markedsføring og noen av dem var fatale. Tilfeller av akutt nyresvikt etter kun en eller to doser cidofovir er rapportert.

Ved tegn på glykosuri, proteinuri/aminoaciduri, hypouricemi, hypofosfatemi og/eller hypokalemi bør muligheten for cidofovir-relatert Fanconis syndrom vurderes.

Tabellen under viser bivirkninger muligens eller trolig relatert til probenecid basert på kliniske studier:

Organklasser	Bivirkning
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Hodepine
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Kvalme, oppkast
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	Utslett
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Feber
Vanlige	Asteni, frysninger

I tillegg kan probenecid også gi andre bivirkninger inkludert anoreksi, smerter i tankkjøttet, rødming, alopeci, svimmelhet, anemi og pollakiuri. Overfølsomhetsreaksjoner med dermatitt, kløe, urticaria og, sjelden, anafylaksi, og Stevens-Johnson syndrom er sett. Det har vært rapporter om leukopeni, hepatisk nekrose, nefrotisk syndrom og aplastisk anemi. Hemolytisk anemi er også rapportert og kan muligens knyttes til G6DP mangel. Ved samtidig forskrivning av probenecid og cidofovir er det derfor viktig at forskrivende lege tar hensyn til gjeldende preparatomtale for probenecid for fullstendig informasjon om sikkerhetsprofilen og andre kjennetegn for preparatet.

4.9 Overdosering

To tilfeller av overdosering av cidofovir er rapportert. I begge tilfellene skjedde overdoseringen ved den første induksjonsdosen, og ingen ytterligere doser av cidofovir ble gitt. En pasient fikk en enkelt dose på 16,4 mg/kg og den andre fikk en enkelt dose på 17,3 mg/kg. Begge pasientene ble lagt inn på sykehus og fikk profylaktisk peroral probenecid samt en intensiv hydrering i 3 til 7 dager. Hos en av pasientene så man mindre forbigående svekkelse i nyrefunksjonen, mens nyrefunksjonen hos den andre pasienten var upåvirket (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiviralt middel til systemisk bruk, nukleosid og nukleotid eksklusiv reverstranskriptasehemmere, ATC kode J05AB12

Generelt

Cidofovir er en cytidinanalogue med såvel *in vitro* som *in vivo* aktivitet mot humant cytomegalovirus (HCMV). HCMV-stammer som er resistente mot ganciklovir, kan være følsomme for cidofovir.

Virkningsmekanisme

Cidofovir hemmer replikasjonen av HCMV gjennom selektiv hemming av virusets DNA-syntese. Biokjemiske data påviser selektiv hemming av HSV-1, HSV-2 og HCMV-DNA-polymeraser gjennom cidofovirdifosfat, cidofovirs aktive intracellulære metabolitt.

Cidofovirdifosfat hemmer disse viruspolymerasene ved konsentrasjoner som er 8 til 600 ganger lavere enn de som trengs for å hemme humane cellulære α -, β - og γ -DNA-polymeraser. Inkorporering av cidofovir i virusets DNA fører til redusert viral DNA-syntese.

Cidofovir tas opp i cellen via endocytose i væskefasen og blir fosforlyert til cidofovirmonofosfat og deretter cidofovirdifosfat. Cidofovirs lange antiviral effekt er koblet til metabolittens halveringstider; cidofovirdifosfat forblir intracellulært med en halveringstid på 17-65 timer, og en cidofovir fosfatkolin addukt har en halveringstid på 87 timer.

Antiviral aktivitet

Cidofovir er aktiv *in vitro* mot HCMV, et medlem av herpesvirus familien. Antiviral effekt sees ved konsentrasjoner som er signifikant lavere enn de som gir celledød.

Følsomheten for cidofovir *in vitro* vises i følgende tabell:

Hemmende effekt av cidofovir på virusforøkning i cellekultur	
Virus	IC ₅₀ (μ M)
CMV-isolat, vill type	0,7 (\pm 0,6)
CMV-isolat, ganciklovirresistent	7,5 (\pm 4,3)
CMV-isolat, foskarnetresistent	0,59 (\pm 0,07)

Effekten på HCMV *in vivo* ble bekreftet i kontrollerte kliniske studier med cidofovir der man behandlet CMV-retinitt hos pasienter med AIDS. I disse studiene ble det påvist signifikant hemming av progresjon av CMV-retinitt hos pasienter behandlet med cidofovir sammenliknet med pasienter i kontrollgruppen. Mediantiden til progresjon av retinitt i de to effektivitets studiene (GS-93-106 og GS-93-105) var 120 dager og inntraff aldri for de behandlede gruppene sammenliknet med henholdsvis 22 dager og 21 dager for de ubehandlede (utsatt behandling) gruppene.

I studie GS-93-107 som ble gjort på pasienter med residiv etter behandling med andre legemidler, var mediantiden til retinittprogresjon 115 dager.

Virusresistens

Etter *in vitro*-seleksjon av ganciklovirresistente isolater av HCMV, så man kryssresistens mellom ganciklovir og cidofovir med ganciklovirselekterte mutasjoner i DNA-polymerasegenet hos HCMV, men ikke med mutasjoner i UL97-genet. Ingen kryssresistens mellom foskarnet og cidofovir ble sett hos forkarnetselekterte mutanter. Cidofovirselekterte mutanter var muterte i DNA-polymerasegenet samt var kryssresistente mot ganciklovir, men følsomme for foskarnet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Cidofovir utskilles hovedsakelig uforandret via nyrene, gjennom en kombinasjon av glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Hos pasienter med normal nyrefunksjon fant man etter 24 timer 80 til 100 % av den intravenøse dosen i urinen i form av uforandret cidofovir. Ingen metabolitter av cidofovir kunne påvises i serum eller urin.

Serumkonsentrasjonen av cidofovir (middelverdi \pm SD) etter en times intravenøs infusjon av 5 mg cidofovir/kg med samtidig peroral probenecid var 19,6 (\pm 7,18) μ g/ml. Middelverdiene for total serumclearance, distribusjonsvolum ved steady state og terminal eliminasjonshalveringstid var henholdsvis 138 (\pm 36) ml/time/kg, 388 (\pm 125) ml/kg og 2,2 (\pm 0,5) timer. Doseuavhengig kinetikk ble vist med engangsdosering av cidofovir i doseintervallet 3 til 7,5 mg/kg.

In vitro proteinbinding

Plasma- eller serumproteinbinding av cidofovir *in vitro* var 10 % eller lavere ved cidofovidoser mellom 0,25 og 25 μ g/ml.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske dyreforsøk har vist at nefrotoksisitet er den viktigste dosebegrensende toksiske effekten av cidofovir. Bevis på en nyrebeskyttende effekt med probenecid kom fram i en 52 ukers studie på cynomolgusape, der 2,5 mg cidofovir/kg ble gitt intravenøst en gang i uken sammen med 1 g peroral probenecid.

Karcinogenisitet

I en 26 ukers intravenøs toksistetsstudie på rotte så man en signifikant økning i forekomst av mamma adenokarcinom hos hunnene og av Zymbal's kjertelkarcinom hos hunner og hanner ved subterapeutiske cidofovirnivåer i plasma. I en separat studie forårsaket subkutane injeksjoner av cidofovir 1 gang i uken i 19 etterfølgende uker mamma adenokarcinom hos hannrotter ved doser så lave som 0,6 mg/kg/uke. I begge studiene kunne tumorene konstateres etter 3 måneders dosering. Ingen tumorer ble observert hos cynomolgusapene som fikk intravenøse doser opp til 2,5 mg/kg/uke en gang i uken i 52 uker.

Mutagenisitet og reproduksjonstoksikologi

Studier har vist at cidofovir gir kromosombrudd ved 100 μ g/ml og er embryotoksisk hos rotter og kaniner.

Cidofovir viste ingen mutagene effekter ved doser opp til 5 mg/plate, med og uten metabolsk aktivering av rottelever S-9-fraksjon, i mikrobiologiske forsøk med *Salmonella typhimurium* for baseparsubstitusjoner eller "frameshift"-mutasjoner (Ames) og *Eschereschia coli* for reverse mutasjoner.

En økning av dannelsen av polykromatiske erythrocytter med mikrokjerner er vist *in vivo* hos mus som fikk en høy, toksisk dose cidofovir intraperitonealt (\geq 2 000 mg/kg).

Cidofovir induserte kromosomale avvik i humane perifere blodlymfocytter *in vitro* uten metabolsk aktivering (S-9-fraksjon). Fire cidofovirnivåer (12,5 til 100 μ g/ml) ble testet, og andelen skadete metafaser og antallet avvik pr. celle økte konsentrasjonsavhengig.

Mannlige pasienter bør informeres om at cidofovir i dyreforsøk har gitt vektreduksjon av testiklene og hypospermi. Ingen negative effekter på fertilitet og almann forplantningsevne ble sett hos hannrotter etter intravenøse injeksjoner med cidofovir en gang i uken i 13 etterfølgende uker med doser opp til 15 mg/kg/uke. Hunnrotter som fikk en intravenøs dose på 1,2 mg/kg/uke eller høyere i opp til 6 uker før parring og i 2 uker etter, fikk mindre kull og færre levende fødte pr. kull, samt økt antall tidlige resorpsjoner pr. kull. Ved undersøkelse av peri- og postnatal utvikling, der hunnrotter fikk subkutane injeksjoner med cidofovir opp til 1,0 mg/kg/dag en gang pr. dag fra og med den 7. drektighetsdagen fram til og med den 21. dagen post partum (ca. 5 uker), framkom ingen negative effekter på

avkommets overlevelse, vekst, oppførsel, kjønnsmodning eller forplantningsevne. Daglige intravenøse doser på 1,5 mg cidofovir/kg/dag til drektige rotter eller 1,0 mg/kg/dag til drektige kaniner under organogenesen medførte redusert fostervekt. En signifikant økt forekomst av eksterne, bløtdels- og skjelettmisdannelse på foster ble registrert hos kaniner ved 1,0 mg/kg/dag. Denne dosen var også toksisk for mordyret. Dosenivåene der ingen embryotoksisk effekt ble sett var 0,5 mg/kg/dag hos rotter og 0,25 mg/kg/dag hos kaniner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumhydroksid
Saltsyre
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler eller tilsetningsløsninger enn dem som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Fra et mikrobiologisk synspunkt, må produktet brukes umiddelbart

Kjemisk og fysisk stabilitet er vist i inntil 24 timer ved 2 °C–8 °C når fortynningen har skjedd under kontrollerte og godkjente aseptiske forhold.

Oppbevaring i lengre perioder enn 24 timer eller oppbevaring i fryser anbefales ikke. La oppløsninger som er oppbevart i kjøleskap få romtemperatur før de brukes.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Oppbevaringsbetingelser for fortynnet legemiddel se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 ml hetteglass med et nominelt fyllvolum på 5 ml. Hetteglass/propp består av: Type I klart borosilikatglass, grå butylpropper med teflonoverflate samt aluminiumsførsegling med plastikkflik som brytes ved åpning. Hver pakke inneholder ett 5 ml hetteglass.

Vistide er pakket i engangs hetteglass. Hetteglass der deler av innholdet er brukt skal kastes.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Metode for preparering og administrering

Hetteglassene med Vistide skal undersøkes visuelt før bruk, med tanke på utfelling og misfarging.

Overfør med en sprøyte, under aseptiske forhold, ønsket volum Vistide fra hetteglasset til en infusjonspose med 100 ml natriumkloridinfusjonsvæske 9 mg/ml og bland godt. Infunder hele volumet intravenøst med en konstant hastighet over en periode på 1 time ved hjelp av en standard infusjonspumpe. Vistide bør administreres av helsepersonell som har adekvat erfaring med behandling av AIDS-pasienter.

Kjemisk og fysisk stabilitet av Vistide oppløst i fysiologisk saltvann er undersøkt i glassflasker, infusjonsposer av enten polyvinylklorid (PVC) eller etylen/propylen kopolymerisert plast, samt i PVC-baserte ventilerte infusjonssett. Andre typer intravenøse slangesett og infusjonsposer er ikke undersøkt.

Kompatibilitet med Ringeracetat infusjonsvæske, Ringer-laktat infusjonsvæske eller bakteriostatiske infusjonsvæsker er ikke undersøkt.

Håndtering

Det anbefales å ta adekvate forholdsregler inkludert egnet sikkerhetsutstyr ved tilberedning, administrering og håndtering av rester av Vistide. Tilberedning av Vistide bør skje i avtrekksskap. Personalet som tilbereder oppløsningen bør bruke operasjonshansker, beskyttelsesfrakk og beskyttelsesbriller. Hvis Vistide kommer i kontakt med huden, vask godt og skylle rikelig med vann. Rester av Vistide og andre utensiler brukt under tilberedning og administrering skal plasseres i lekkasje- og punkteringstette beholdere for avfallshåndtering. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Anskaffelse av probenecid

Probenecid leveres ikke sammen med Vistide og må skaffes via innehaveren av markedsføringstillatelsen for probenecid. Hvis det imidlertid er vanskelig å skaffe probenecid, skal den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for Vistide kontaktes for informasjon (se også pkt. 4.2 og 4.4).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/97/037/001/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse : 23. april 1997
Dato for siste fornyelse : 23. april 2007

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK SOM ER PÅLAGT INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.)

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKERHET OG EFFEKT AV LEGEMIDLET**

Ikke relevant.

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

A. MERKING

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Ytterkartong

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vistide 75 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske
Cidofovir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml inneholder 75 mg vannfritt cidofovir. Hvert hetteglass inneholder 375 mg/5 ml vannfritt cidofovir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumhydroksid
Saltsyre
Vann til injeksjonsvæsker

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hetteglass
375 mg/5 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Kun til intravenøs bruk.
Må fortynnes før bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/97/037/001/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Vistide 75 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske
Cidofovir
Kun til intravenøs bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Må fortynnes før bruk.
Må ikke gis som intraokulær injeksjon.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

375 mg/5 ml

6. ANNET

EU/1/97/037/001/NO

B. PAKNINGSVEDLEGG

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Vistide 75 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske Cidofovir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Vistide er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Vistide
3. Hvordan du bruker Vistide
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Vistide
6. Ytterligere informasjon

1. Hva Vistide er, og hva det brukes mot

Vistide brukes ved behandling av cytomegalovirus (CMV) retinitt (netthinnebetennelse) hos pasienter med ervervet immunsvikt (AIDS). Vistide vil ikke kurere din CMV-retinitt, men vil forbedre tilstanden din ved å forsinke sykdomsforløpet.

Sikkerhet og effekt av Vistide er ikke fastslått for andre sykdommer enn CMV-retinitt hos pasienter med AIDS.

Vistide må gis av helsepersonell (lege eller sykepleier) i et sykehus.

Hva er CMV retinitt?

CMV-retinitt er en øyeinfeksjon forårsaket av et virus kalt cytomegalovirus (CMV). CMV angriper øyets netthinne og kan føre til synstap og til slutt blindhet. Pasienter med AIDS har høy risiko for å utvikle CMV-retinitt eller andre former for CMV-sykdommer som for eksempel kolitt (tykktarmsbetennelse). Behandling av CMV-retinitt er nødvendig for å redusere risikoen for blindhet.

Vistide er et antiviralt legemiddel som blokkerer replikasjonen av CMV ved å interferere med virusets DNA produksjon.

2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Vistide

Bruk ikke Vistide hvis du

- Er allergisk (*overfølsom*) overfor cidofovir eller et av de andre innholdsstoffene i Vistide.
- Dersom du noen gang har hatt en nyresykdom.
- Hvis du ikke kan behandles med legemidlet probenecid p.g.a. alvorlig allergi mot probenecid eller andre sulfapreparater (f.eks sulfametoksazol).

Rådfør deg med legen din hvis noe av dette gjelder deg. **Du skal ikke ha Vistide.**

Vis forsiktighet ved bruk av Vistide

- **Nyreskade er den viktigste bivirkningen av Vistide.** For å redusere risikoen for nyreskade, vil du få **saltvann intravenøst** før hver dose med Vistide og **probenecid tabletter** før og etter hver dose med Vistide (se pkt. 3 nedenfor for mer informasjon). Legen din vil sannsynligvis også be deg om å drikke rikelig med væske. Før hver dose med Vistide vil nyrefunksjonen din bli kontrollert. Dersom det oppstår endringer i nyrefunksjonen, vil legen vurdere om behandlingen skal avbrytes.
- **Informér legen din hvis du har diabetes mellitus (sukkersyke).** Vistide bør brukes med forsiktighet hos diabetespasienter grunnet risiko for utvikling av undertrykk i øyet (*øyehypotoni*).
- **Under behandling med Vistide bør du bli fulgt opp med regelmessige øyeundersøkelser** for mulig øyeirritasjon, betennelse eller hevelser. **Hvis du opplever smerter, rødhet eller kløe i øyet eller ved synsforandringer, si i fra til legen din omgående.**
- Vistide medførte redusert testikkelvekt og lavt spermieantall (*hypospermi*) hos dyr. Selv om tilsvarende ikke er registrert i studier med Vistide på mennesker, kan slike endringer oppstå og medføre infertilitet. **Menn bør anbefales å benytte kondomer under og i 3 måneder etter behandling med Vistide.**
- Vistide brukes ikke i behandling av HIV infeksjon. Vistide vil ikke hindre overføring av HIV-infeksjon til andre mennesker, så **du må fortsette å ta forholdsregler for å unngå å smitte andre.**

Bruk av Vistide hos barn

Det er ikke gjort studier med Vistide på barn. **Dette legemidlet skal derfor ikke gis til barn.**

Bruk av andre legemidler sammen med Vistide

- **Informér legen din hvis du bruker eller nylig har brukt andre legemidler.** Dette gjelder også reseptfrie legemidler siden disse kan interagere med Vistide eller probenecid.

Det er svært viktig å informere legen din hvis du mottar andre legemidler som kan skade nyrene dine.

Disse inkluderer:

- legemidler som inneholder tenofovir, brukt til å behandle HIV-1 infeksjon og/eller kronisk hepatitt B-infeksjon
- aminoglykosider, pentamidin eller vankomycin (for bakterielle infeksjoner)
- amfotericin B (for soppinfeksjon)
- foscarnet (for virusinfeksjon)
- adefovir (for HBV-infeksjon)

Bruk av disse legemidlene må stoppes **minst 7 dager** før behandling med Vistide.

- Probenecid kan påvirke andre legemidler som er vanlig å bruke i behandling av AIDS og AIDS-relaterte sykdommer, som f.eks zidovudin (AZT). Hvis du tar zidovudin, bør du diskutere med legen din om enten å midlertidig avbryte zidovudinbehandlingen eller redusere zidovudin-dosen med 50 % de dagene Vistide og probenecid gis.
- Potensialet for interaksjoner mellom Vistide og anti-HIV protease inhibitorer er ikke undersøkt.

Inntak av Vistide sammen med mat og drikke

Mat bør inntas før du gis Vistide. Legen din vil sannsynligvis også be deg om å drikke rikelig med væske før du mottar Vistide.

Graviditet og amming

- **Du bør ikke behandles med Vistide hvis du er gravid.** Hvis du blir gravid mens du mottar dette legemidlet, må du informere legen din umiddelbart. Vistide har vist å gi skade på dyrefoster og bør ikke brukes under graviditet hvis ikke den potensielle fordel oppveier risikoen for fosteret. **Hvis du kan bli gravid må du bruke sikker prevensjon** for å hindre at du blir gravid under behandling med Vistide og i 1 mnd etterpå.
- **Du bør ikke behandles med Vistide hvis du ammer.** Det er ukjent om Vistide går over til spedbarnet via morsmelk. Siden mange legemidler går over i morsmelk, bør ammende kvinner avbryte behandlingen med Vistide eller slutte å amme hvis de fortsetter å få Vistide.
- **Generelt bør kvinner som har HIV ikke amme** for å unngå å overføre HIV til barnet via morsmelken.

Kjøring og bruk av maskiner

Vistide kan gi kortvarige bivirkninger som tretthet eller slapphet. **Hvis du kjører eller bruker maskiner, diskuter dette med legen din** for å få råd om disse aktiviteter bør stoppes basert på din tilstand og din toleranse av behandlingen.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Vistide

Dette legemidlet inneholder 2,5 mmol (eller 57 mg) natrium per hetteglass, som må tas i betraktning hvis du er på en kontrollert natriumdiett.

3. Hvordan du bruker Vistide

Vistide gis som intravenøs infusjon (et drypp inn i en vene). Det må **ikke** gis via andre metoder, inkludert intraokulært (direkte injeksjon inn i øyet) eller topisk (på huden). Vistide må gis av en lege eller sykepleier med erfaring innen behandling av mennesker med AIDS.

Legen eller sykepleieren vil overføre den riktige dosen av Vistide fra hetteglasset til en infusjonspose med 100 ml 0,9 % (fysiologisk) saltoppløsning. Hele innholdet i posen vil bli gitt som intravenøst drypp med jevn hastighet over en periode på 1 time ved hjelp av en standard infusjonspumpe. Den anbefalte dose, doseringshyppighet og infusjonshastighet må ikke overskrides. Nederst i dette pakningsvedlegget finnes det ytterligere informasjon for helsepersonell om hvordan Vistide skal administreres.

For å redusere risikoen for nyreskade skal probenecid tabletter og infusjon av saltoppløsning gis ved hver Vistide-infusjon. (Se underpkt. "Hvordan du tar probenecid med Vistide" og "Hvordan intravenøs væske gis før Vistide" nedenfor.)

Dose hos voksne

Dosen du trenger er utregnet basert på din kroppsvekt.

Start (induksjons)-behandling

Den anbefalte dosen av Vistide for pasienter med normal nyrefunksjon er 5 mg per kg kroppsvekt **en gang i uken i to etterfølgende uker.**

Vedlikeholdsbehandling

Vedlikeholdsbehandlingen begynner to uker etter avsluttet induksjonsbehandling. Anbefalt vedlikeholdsdose for pasienter med normal nyrefunksjon er 5 mg per kg kroppsvekt **en gang hver 2. uke**.

Dosejustering

Hvis du har problemer med nyrene, er Vistide muligens ikke egnet behandling for deg. Urinprøver og/eller blodprøver vil bli tatt før hver infusjon med Vistide for å kontrollere nyrefunksjonen. For pasienter med påvist nedsatt nyrefunksjon, kan doseringen med Vistide avbrytes eller stoppes etter individuell vurdering av ditt tilfelle.

Hvis du ved et uhell har fått mer Vistide enn foreskrevet til deg, **informér din lege umiddelbart**.

Hvordan du tar probenecid med Vistide

Probenecid tabletter gis for å redusere risikoen for nyreskade. Du må ta 3 doser med probenecid tabletter oralt daglig på samme dag som Vistide som vist i følgende tabell.

Tidspunkt	Dose
3 timer før Vistide infusjon	2 g probenecid
2 timer etter Vistide infusjon	1 g probenecid
8 timer etter Vistide infusjon	1 g probenecid
Totalt	4 g probenecid

Probenecid gis kun på samme dag som Vistide.

Hvordan intravenøs væske gis for Vistide

Fysiologisk saltvann gis for å redusere risikoen for nyreskade. Du vil få totalt 1 liter 0,9 % saltoppløsning intravenøst (som et drypp inn i en vene) før hver Vistide dose. Saltvannsinfusjonen bør gis intravenøst over 1 time umiddelbart før Vistide infusjonen. Hvis du tåler en større væskebelastning, kan legen gi deg ytterligere 1 liter natriumkloridløsning. Hvis administrert, bør den andre literen gis over 1-3 timer enten samtidig med Vistide eller umiddelbart etter. Legen din vil også be deg om å drikke mye væske.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Vistide forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Disse bivirkningene vil normalt forsvinne når behandlingen med Vistide avbrytes. **Kontakt straks lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakkingsvedlegget.**

De mest vanlige bivirkningene observert med Vistide er skade på nyrene.

Svært vanlige bivirkninger

(Disse kan påvirke mer enn 1 av 10 brukere)

- lavt antall hvite blodlegemer, hodepine, kvalme, oppkast, protein i urinen, øket serum kreatinin (et mål på nyrefunksjonen), hårtap, utslett, slapphet/tretthet og feber.

Vanlige bivirkninger

(Disse kan påvirke 1 til 10 av 100 brukere)

- betennelse i øyet, redusert trykk i øynene, vanskeligheter med eller tungt for å puste, kortpustethet, diaré og frysninger.

Enhver smerte, rødhet eller kløe i øyet eller forandringer i ditt syn må rapporteres umiddelbart til din lege slik at din behandling kan vurderes.

Etter markedsføring er det i tillegg rapportert om nyresvikt, skade på nyrenes tubulære celler, betennelse i pankreas (bukspyttkjertelen) og hørselsforstyrrelser.

Mulige bivirkninger av probenecid?

Svært vanlige bivirkninger som muligens er forbundet med probenecid

(Disse kan påvirke mer enn 1 av 10 brukere)

- kvalme, oppkast, utslett og feber.

Vanlige bivirkninger som muligens er forbundet med probenecid

(Disse kan påvirke 1 til 10 av 100 brukere)

- hodepine, svakhet/utmattelse, frysninger og allergiske reaksjoner.

For å redusere risikoen for kvalme og/eller oppkast forbundet med probenecid, **bør du spise mat før hver dose probenecid**. Legen din kan gi deg andre legemidler slik som antiemetika (kvalmestillende), antihistaminer og/eller paracetamol for å redusere bivirkningene av probenecid.

Probenecid kan også gi andre bivirkninger som appetittløshet, sårt tannkjøtt, rødming, hårtap, svimmelhet, redusert antall røde blodlegemer og hyppigere vannlating. Allergiske reaksjoner med betennelse i huden, kløe, elveblest og, sjelden, alvorlige allergiske reaksjoner og alvorlige hudreaksjoner er sett. Det er rapportert om redusert antall hvite blodlegemer, levertoksisitet, nyretoksisitet og ødeleggelse av røde blodlegemer. Reduksjon i antall blodlegemer og blodplater er også sett.

Før du gis probenecid bør legen din derfor konsultere gjeldende preparatomtale for sikkerhetsinformasjon om probenecid. **Du bør også lese pakningsvedlegget til probenecid.**

5. Hvordan du oppbevarer Vistide

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Vistide etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten.

Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Ytterligere informasjon

Sammensetning av Vistide

Virkestoffet i Vistide 75 mg/ml er cidofovir. Hver ml inneholder 75 mg vannfritt cidofovir. Hvert hetteglass inneholder 375 mg/5 ml vannfritt cidofovir.

Andre innholdsstoffer er:

- Natriumhydroksid
- Saltsyre
- Vann til injeksjonsvæsker

Hvordan Vistide ser ut og innholdet i pakningen

Vistide leveres som et sterilt konsentrat til infusjonsvæske i klare hetteglass. Hvert hetteglass inneholder 375 mg av virkestoffet, vannfritt cidofovir, i 5 ml vann til injeksjonsvæsker, som gir en konsentrasjon på 75 mg/ml. Formuleringen er pH-justert med natriumhydroksid (og saltsyre hvis nødvendig) og inneholder ikke konserveringsmiddel.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Storbritannia

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://ema.europa.eu/>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Hetteglass med Vistide kontrolleres visuelt før bruk. Dersom oppløsningen inneholder synlige partikler eller er misfarget, skal hetteglasset ikke brukes.

Det anbefales å ta adekvate forholdsregler inkludert bruk av egnet sikkerhetsutstyr ved tilberedning, administrering og håndtering av rester av Vistide. Tilberedning av Vistide bør skje i avtrekksskap. Personalet bør bruke operasjonshansker, beskyttelsesfrakk og beskyttelsesbriller. Hvis Vistide kommer i kontakt med huden, vask godt og skyll rikelig med vann.

Den riktige dosen av Vistide skal overføres fra hetteglasset til en infusjonspose med 100 ml 0,9 % (fysiologisk) saltoppløsning. Hele innholdet i posen skal gis som drypp inn i pasientens vene med jevn hastighet over en periode på 1 time ved bruk av en standard infusjonspumpe. Den anbefalte dose, doseringshyppighet og infusjonshastighet må ikke overskrides.

Den kjemiske stabiliteten av Vistide oppløst i fysiologisk saltvann er undersøkt i glassflasker, infusjonsposer av enten polyvinylklorid (PVC) eller etylen/propylen kopolymerisert plast, samt i PVC-baserte ventilerte infusjonssett. Andre typer intravenøse slangesett og infusjonsposer er ikke undersøkt.

Vistides kompatibilitet med Ringeracetat infusjonsvæske, Ringer-laktat infusjonsvæske eller bakteriostatisk infusjonsvæsker er ikke undersøkt.

Fra et mikrobiologisk synspunkt, bør produktet brukes umiddelbart.

Kjemisk og fysisk stabilitet er vist i inntil 24 timer ved 2–8°C når fortynningen har skjedd under kontrollerte og godkjente aseptiske forhold. Oppbevaring i lengre perioder enn 24 timer eller oppbevaring i fryser anbefales ikke. La oppløsninger som er oppbevart i kjøleskap få romtemperatur før de brukes.

Vistide leveres i engangs hetteglass. Hetteglass der deler av innholdet er brukt skal kastes.

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg