

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

Medicamento já não autorizado

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Vistide 75 mg/ml concentrado para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém 75 mg de cidofovir anidro. Cada frasco para injectáveis contém 375 mg/5 ml de cidofovir anidro como substância activa.

Excipientes:

Cada frasco para injectáveis (5 ml) contém aproximadamente 2,5 mmol (ou 57 mg) de sódio como um dos excipientes.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Solução límpida.

O pH da formulação está ajustado para 7,4.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Vistide é indicado para o tratamento da retinite por citomegalovírus (CMV) em adultos com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA) e sem alteração da função renal. O Vistide só deve ser usado quando outros agentes terapêuticos são considerados inadequados.

### 4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser prescrita por um médico com experiência no tratamento da infecção pelo VIH.

Antes de cada administração de Vistide devem avaliar-se os níveis de creatinina sérica e de proteínas na urina. O Vistide tem de ser administrado juntamente com probenecida oral e solução salina intravenosa, como descrito abaixo (ver secção 4.4 para recomendações adequadas e secção 6.6 para informação sobre a obtenção do probenecida).

Posologia

*Adultos:*

Tratamento de indução: A dose recomendada de cidofovir é 5 mg/kg de peso corporal (em perfusão intravenosa a débito constante, durante 1 hora), administrada uma vez por semana, durante duas semanas consecutivas.

Tratamento de manutenção: Inicia-se duas semanas após completar o tratamento de indução, sendo a dose de cidofovir de manutenção recomendada 5 mg/kg de peso corporal (em perfusão intravenosa a débito constante, durante 1 hora), administrada de duas em duas semanas.

A suspensão do tratamento de manutenção com cidofovir deve ser considerada de acordo com as recomendações locais de tratamento de doentes infectados pelo VIH.

*População Idosa:*

A segurança e eficácia do Vistide não foram estabelecidas para o tratamento de doentes com CMV com mais de 60 anos. Uma vez que os indivíduos idosos têm frequentemente a função glomerular

diminuída, deve ser dada atenção especial à avaliação da função renal antes e durante a administração de Vistide.

*Insuficientes renais:*

A insuficiência renal [depuração da creatinina  $\leq 55$  ml/min ou  $\geq 2+$  proteinúria ( $\geq 100$  mg/dl)] é uma contra-indicação para o uso de Vistide (ver secções 4.3 e 4.4).

*Insuficientes hepáticos:*

A segurança e eficácia do Vistide não foram estabelecidas em indivíduos com doença hepática e por isso este deve ser utilizado com precaução neste grupo de doentes.

*População pediátrica:*

A segurança e eficácia de Vistide em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Vistide não é recomendado em crianças com idade inferior a 18 anos.

**Modo de administração**

*Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento:*

Recomenda-se tomar precauções adequadas, incluindo o uso de equipamento protector apropriado durante a preparação, administração e eliminação do Vistide. A preparação da solução reconstituída de Vistide deve ser feita numa câmara de fluxo de ar laminar. O pessoal que prepara a solução reconstituída deve usar luvas cirúrgicas, óculos de segurança e um avental de tipo cirúrgico fechado na frente e com punhos elásticos. Se o Vistide entrar em contacto com a pele, lavar abundantemente com água. (Ver secção 6.6.)

O Vistide é apenas para perfusão intravenosa. A dose, a frequência ou o débito de perfusão recomendados não devem ser excedidos. O Vistide deve ser diluído em 100 ml de solução salina 0,9% (normal) antes da administração. O volume total deve ser perfundido por via intravenosa no doente, a um débito constante, durante o período de 1 hora, usando uma bomba de perfusão padrão. Para minimizar a nefrotoxicidade potencial, deve ser administrado probenecida oral e deve fazer-se uma pré-hidratação com solução salina por via intravenosa com cada perfusão de Vistide (ver secção 4.4).

### **4.3 Contra-indicações**

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

A administração de cidofovir está contra-indicada em doentes que não possam tomar probenecida ou outros medicamentos contendo o grupo sulfa (ver secção 4.4 Prevenção da nefrotoxicidade).

O Vistide está contra-indicado em doentes com insuficiência renal (ver secção 4.2).

A administração concomitante de Vistide e outros fármacos potencialmente nefrotóxicos está contra-indicada (ver secção 4.4).

A injeção intraocular directa de Vistide é contra-indicada; à injeção directa pode associar-se uma significativa descida da pressão intraocular e alteração da visão.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

O Vistide foi formulado apenas para perfusão intravenosa, não podendo ser administrado por outras vias incluindo injeção intraocular ou por aplicação tópica. O Vistide deve ser perfundido apenas em veias com suficiente débito sanguíneo para permitir uma diluição e distribuição rápidas.

A segurança e eficácia de Vistide não foram demonstradas para doenças que não sejam a retinite por CMV em adultos com SIDA.

### Insuficiência renal/Hemodiálise

O tratamento com Vistide não deve ser iniciado em doentes com depuração da creatinina  $\leq 55$  ml/min ou  $\geq 2+$  proteinúria ( $\geq 100$  mg/dl), uma vez que se desconhece as doses óptimas de indução e manutenção para doentes com compromisso renal moderado a grave. Não foi estabelecida a eficácia e segurança de cidofovir nestas condições.

A hemodiálise de fluxo elevado demonstrou reduzir os níveis séricos de cidofovir em aproximadamente 75%. A fracção da dose eliminada durante a hemodiálise é  $51,9 \pm 11,0\%$ .

### Nefrotoxicidade

A nefrotoxicidade dependente da dose é o factor principal de toxicidade limitante da dose relacionado com a administração do cidofovir (ver secção 4.8). A segurança do cidofovir não foi avaliada em doentes que recebem outros fármacos potencialmente nefrotóxicos (por exemplo, tenofovir, aminoglicósidos, anfotericina B, foscarnet, pentamidina intravenosa, adefovir e vancomicina).

Vistide não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos contendo tenofovir disoproxil fumarato devido ao risco de síndrome de Fanconi (ver secção 4.5).

Recomenda-se a suspensão dos fármacos potencialmente nefrotóxicos, pelo menos 7 dias antes do início do tratamento com o cidofovir.

Doentes tratados com 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg ou 10 mg/kg, sem administração concomitante de probenecida, desenvolveram evidência de danos celulares no túbulo proximal, incluindo glicosúria e diminuição do fosfato sérico, do ácido úrico e do bicarbonato, e elevação da creatinina sérica. Os sinais de nefrotoxicidade foram parcialmente reversíveis em alguns doentes. A utilização concomitante de probenecida é essencial para a redução da nefrotoxicidade pronunciada de cidofovir até um limite em que o rácio risco/benefício da terapêutica com cidofovir seja aceitável.

### Prevenção da nefrotoxicidade

A terapêutica deve ser acompanhada pela administração de probenecida por via oral e por pré-hidratação intravenosa adequada com solução salina (ver secção 6.6 para informação sobre a obtenção do probenecida), com cada dose de cidofovir. Todos os ensaios clínicos que avaliaram a eficácia foram efectuados usando probenecida concomitantemente com cidofovir. Devem ser administrados dois gramas de probenecida três horas antes da dose de cidofovir e deve ser administrado um grama às 2 horas e depois novamente às 8 horas após completar-se o período de perfusão de 1 hora de cidofovir (num total de 4 gramas). De forma a reduzir o potencial para náuseas e/ou vômitos associado à administração de probenecida, os doentes devem ser aconselhados a ingerir alimentos antes da administração de cada dose de probenecida. Pode ser necessário recorrer ao uso de anti-eméticos.

Em doentes que desenvolvam sintomas de alergia ou hipersensibilidade ao probenecida (por ex.: erupção cutânea, febre, arrepios e anafilaxia), deve ser considerado o uso profiláctico ou terapêutico de um anti-histamínico apropriado e/ou paracetamol.

A administração de cidofovir está contra-indicada em doentes incapazes de receber probenecida devido a uma hipersensibilidade clinicamente significativa à substância activa, ao fármaco ou a outros medicamentos contendo grupos sulfá. A utilização de cidofovir sem a administração concomitante de probenecida não foi clinicamente investigada. Não se recomenda um programa de dessensibilização ao probenecida.

Para além do probenecida, os doentes devem receber um litro de solução salina a 0,9% (normal) por via intravenosa, imediatamente antes de cada perfusão de cidofovir. Os doentes que possam tolerar uma carga adicional de fluidos podem receber até um total de 2 litros de solução salina a 0,9% por via intravenosa com cada dose de cidofovir. O primeiro litro de solução salina deve ser perfundido durante o período de 1 hora, imediatamente antes da perfusão de cidofovir e o segundo litro, caso seja administrado, deve ser perfundido durante um período de 1-3 horas, iniciando-se simultaneamente com a perfusão de cidofovir ou imediatamente após a perfusão de cidofovir.

Recomenda-se a hidratação intravenosa e a interrupção da terapêutica com cidofovir se a creatinina sérica atingir valores  $\geq 44 \mu\text{mol/l}$  ( $\geq 0,5 \text{ mg/dl}$ ), ou se se desenvolver uma proteinúria persistente  $\geq 2+$ . Em doentes com proteinúria  $\geq 2+$ , deve fazer-se a hidratação intravenosa e repetir-se a análise. Se, após a hidratação, o valor de proteinúria  $\geq 2+$  ainda se mantiver, a terapêutica com cidofovir deve ser suspensa. A administração continuada de cidofovir a doentes com uma proteinúria persistente  $\geq 2+$ , após hidratação intravenosa, pode originar sinais de agravamento das lesões tubulares proximais, incluindo glicosúria, diminuição dos fosfato sérico, ácido úrico e bicarbonato, e elevação da creatinina sérica.

A interrupção e possível suspensão são necessárias para alterações na função renal. Para os doentes que recuperem completamente da toxicidade renal associada ao cidofovir, o rácio do risco/benefício da reintrodução do cidofovir ainda não foi avaliado.

#### Monitorização dos doentes

A proteinúria parece ser um indicador precoce e sensível da nefrotoxicidade induzida pelo cidofovir. Nos doentes tratados com cidofovir devem determinar-se os níveis de creatinina sérica e de proteínas na urina em amostras colhidas nas 24 horas anteriores à administração de cada dose de cidofovir. Deve também ser efectuada a contagem diferencial de células brancas antes da administração de cada dose de cidofovir (ver secção 4.8).

#### Acontecimentos oculares

Os doentes a receber cidofovir devem ser aconselhados a efectuar exames oftalmológicos de acompanhamento regulares, pela possível ocorrência de uveíte/irite e hipotonia ocular. No caso de uveíte/irite, o cidofovir deve ser interrompido se não houver resposta ao tratamento com um corticosteroíde tópico ou se a condição se agravar, ou se a irite/uveíte voltar a ocorrer após o tratamento bem sucedido.

#### Outros

O cidofovir deve ser considerado um potencial carcinogénico nos seres humanos (ver secção 5.3).

A administração de cidofovir a doentes com diabetes mellitus deve fazer-se com precaução, devido ao potencial aumento de risco de desenvolvimento de hipotonia ocular.

Os doentes do sexo masculino devem ser informados de que o cidofovir provocou redução do peso dos testículos e hipospermia em animais. Embora não tenham sido observadas nos ensaios clínicos com cidofovir, estas alterações podem ocorrer em seres humanos e causar infertilidade. Os homens devem ser aconselhados a utilizar métodos de contracepção de barreira durante e até 3 meses após o tratamento com cidofovir (ver secções 4.6 e 5.3).

Devem continuar a ser utilizadas as precauções adequadas para prevenir a transmissão do VIH.

#### Excipientes

Este medicamento contém aproximadamente 2,5 mmol (ou 57 mg) de sódio por frasco para injectáveis, o que deve ser tido em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

Existe um risco de o tratamento concomitante de Vistide com outros medicamentos contendo tenofovir disoproxil fumarato poder dar origem a uma interacção farmacodinâmica e aumentar o risco de síndrome de Fanconi (ver secção 4.4).

Probenecida aumenta a AUC da zidovudina. Os doentes que estejam a tomar os dois medicamentos devem ser monitorizados regularmente para detecção de toxicidade hematológica induzida pela zidovudina.

Para outros fármacos NRTI administrados concomitantemente com probenecida, deve consultar-se o RCM para quaisquer recomendações apropriadas.

As interações do cidofovir/probenecida e fármacos anti-VIH ou fármacos utilizados para tratar infecções virais crônicas frequentes nesta população, tais como hepatite relacionada com o VHC ou VHB, não foram avaliadas nos ensaios clínicos.

O probenecida aumenta a exposição de muitos medicamentos (por ex. paracetamol, aciclovir, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, ácido aminossalicílico, barbitúricos, benzodiazepinas, bumetanida, clofibrato, metotrexato, famotidina, furosemida, anti-inflamatórios não esteróides, teofilina e zidovudina).

Deste modo, quando se prescreve simultaneamente cidofovir/probenecida com outros fármacos, é importante que os prescritores consultem o RCM actualizado de probenecida (ou uma fonte de referência ao fármaco apropriada) e a respectiva informação sobre a prescrição dos outros produtos co-administrados, para ter informação completa sobre interações entre os fármacos e outras características desse medicamento.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção masculina e feminina.

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante e após o tratamento com cidofovir. Os homens devem ser aconselhados a utilizar métodos de contraceção de barreira durante e até 3 meses após o tratamento com cidofovir (ver secção 4.4).

##### Gravidez:

A quantidade de dados sobre a utilização de cidofovir em mulheres grávidas é inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Vistide não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

##### Amamentação:

Desconhece-se se cidofovir/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com cidofovir.

##### Fertilidade:

Não foram realizados estudos com cidofovir relativos à fertilidade no homem ou na mulher. Os doentes do sexo masculino devem ser informados de que o cidofovir provocou redução do peso dos testículos e hipospermia em animais. Embora não tenham sido observadas nos ensaios clínicos com cidofovir, estas alterações podem ocorrer em seres humanos e causar infertilidade.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de cidofovir sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são desprezíveis. Podem ocorrer reacções adversas durante a terapêutica com cidofovir, tal como astenia. Aconselha-se o médico a discutir este assunto com o doente e a fazer as suas recomendações, caso a caso, com base nas condições da doença e na tolerância ao medicamento.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

A tabela abaixo lista as reacções adversas identificadas a partir de ensaios clínicos ou através da vigilância pós-comercialização, por classe de sistemas de órgãos (CSO) e frequência. As reacções adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) ou desconhecidas (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reacções adversas identificadas pela experiência pós-comercialização são incluídas em itálico.

**Reacções adversas possível ou provavelmente relacionadas com cidofovir, com base em ensaios clínicos e vigilância pós-comercialização**

<b>Classe de Sistema de Órgãos</b>	<b>Reacções adversas</b>
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	
Muito frequentes	Neutropenia
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Muito frequentes	Cefaleia
<b>Afecções oculares</b>	
Frequentes	Írite, uveíte, hipotonia ocular (ver secção 4.4)
<b>Afecções do ouvido e do labirinto</b>	
Desconhecida	<i>Compromisso auditivo</i>
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	
Frequentes	Dispneia
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Muito frequentes	Náuseas, vômitos
Frequentes	Diarreia
Desconhecida	<i>Pancreatite</i>
<b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Muito frequentes	Alopécia, erupção cutânea
<b>Doenças renais e urinárias</b>	
Muito frequentes	Proteinúria, aumento da creatinina sérica (ver secção 4.4)
Frequentes	<i>Falência renal</i>
Pouco frequentes	<i>Síndrome de Fanconi adquirido</i>
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Muito frequentes	Astenia, febre
Frequentes	Arrepios

As notificações de falência renal (assim como acontecimentos possivelmente causados pela falência renal, por ex. aumento da creatinemia, proteinúria, glicosúria), recebidas durante a vigilância pós-comercialização, incluíram algumas notificações fatais. Foram notificados casos de falência renal aguda após apenas uma ou duas doses de cidofovir.

O aparecimento de glicosúria, proteinúria/aminoacidúria, hipouricemia, hipofosfatemia e/ou hipocaliemia deve levar a ponderação de síndrome de Fanconi relacionado com cidofovir.

A tabela abaixo lista as reacções adversas possível ou provavelmente relacionadas com probenecida, com base na experiência dos ensaios clínicos:

<b>Classe de Sistema de Órgãos</b>	<b>Reacções adversas</b>
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Frequentes	Cefaleia
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Muito frequentes	Náuseas, vômitos
<b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Muito frequentes	Erupção cutânea
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Muito frequentes	Febre
Frequentes	Astenia, arrepios

Adicionalmente, probenecida pode também causar outras reacções adversas incluindo anorexia, dor gengival, ruborização, alopecia, tonturas, anemia e polaquíúria. Ocorreram reacções de hipersensibilidade com dermatite, prurido, urticária e, raramente, anafilaxia e síndrome de Stevens-Johnson. Tem havido notificações de leucopenia, necrose hepática, síndrome nefrótico e anemia aplásica. Tem também ocorrido anemia hemolítica que pode estar associada a deficiência em G6PDH. Deste modo, quando se prescreve simultaneamente probenecida com cidofovir, é importante que os prescritores consultem o RCM actualizado do probenecida (ou uma fonte de referência ao fármaco apropriada) para informação completa sobre o perfil de segurança e outras características desse medicamento.

#### **4.9 Sobredosagem**

Foram notificados dois casos de sobredosagem com cidofovir. Em ambos os casos a sobredosagem ocorreu durante a primeira dose de indução e não foi administrado cidofovir adicional. Um doente recebeu uma dose única de 16,4 mg/kg e o outro doente recebeu uma dose única de 17,3 mg/kg. Ambos os doentes foram hospitalizados e fizeram profilaxia com probenecida oral e hidratação durante 3 a 7 dias. Um dos doentes apresentou uma alteração transitória menor da função renal, enquanto o outro doente não apresentou alterações da função renal (ver secção 4.4).

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antivíricos para uso sistémico, nucleósidos e nucleótidos com exclusão dos inibidores da transcriptase reversa, código ATC: J05AB12.

##### Geral

O cidofovir é um análogo da citidina com actividade *in vitro* e *in vivo* contra o citomegalovírus humano (CMVH). As estirpes de CMVH resistentes ao ganciclovir podem ser sensíveis ao cidofovir.

##### Mecanismo de acção

O cidofovir suprime a replicação do CMVH por inibição selectiva da síntese do ADN viral. Dados bioquímicos suportam a inibição selectiva das polimerases ADN do VHS-1, VHS-2 e do CMVH pelo difosfato de cidofovir, o metabolito intracelular activo do cidofovir.

O difosfato de cidofovir inibe estas polimerases virais em concentrações que são 8 a 600 vezes inferiores às necessárias para inibir as ADN polimerases celulares humanas alfa, beta e gama. A incorporação do cidofovir no ADN viral resulta na redução da taxa de síntese de ADN viral.

O cidofovir entra na célula por endocitose de fase fluida e é fosforilado a monofosfato de cidofovir e subsequentemente a difosfato de cidofovir. Os efeitos antivíricos prolongados do cidofovir estão relacionados com as semi-vidas dos seus metabolitos; o difosfato de cidofovir permanece no interior das células com uma semi-vida de 17-65 horas e o aducto fosfato de cidofovir-colina tem uma semi-vida de 87 horas.

##### Actividade antivírica

O cidofovir é activo *in vitro* contra o CMVH, um membro da família herpesviridae. A actividade antivírica é observada em concentrações significativamente inferiores às concentrações que causam morte celular.



A sensibilidade *in vitro* ao cidofovir é mostrada na tabela seguinte:

Inibição da multiplicação vírica pelo cidofovir em culturas de células	
Vírus	IC <sub>50</sub> (µM)
isolados de CMV tipo selvagem	0,7 (± 0,6)
isolados de CMV resistentes ao ganciclovir	7,5 (± 4,3)
isolados de CMV resistentes ao foscarnet	0,59 (± 0,07)

A actividade *in vivo* do cidofovir contra o CMVH foi confirmada em ensaios clínicos controlados com cidofovir para tratamento da retinite por CMV em doentes com SIDA, em que foi demonstrado um retardamento estatisticamente significativo do tempo de progressão da retinite por citomegalovírus nos doentes que receberam cidofovir, quando comparados com os doentes dos grupos de controlo. Os tempos médios para a progressão da retinite nos dois estudos de eficácia (estudo GS-93-106 e GS-93-105) foram, respectivamente, 120 dias e ausência de progressão para retinite nos grupos de doentes que receberam tratamento, *versus* 22 dias e 21 dias nos doentes não tratados (tratamento adiado).

No estudo GS-93-107 efectuado em doentes com recidiva após tratamento com outros agentes o tempo médio para a progressão da retinite foi 115 dias.

#### Resistência vírica

Após a selecção *in vitro* de isolados de CMVH resistentes ao ganciclovir, observou-se resistência cruzada entre o ganciclovir e o cidofovir com mutações selectivas provocadas pelo ganciclovir no gene da ADN polimerase do CMVH, mas não com mutações no gene UL97. Não se observou resistência cruzada entre o foscarnet e o cidofovir com mutantes seleccionados pelo foscarnet. Os mutantes seleccionados pelo cidofovir tinham uma mutação no gene da ADN polimerase e apresentavam resistência cruzada ao ganciclovir, mas eram sensíveis ao foscarnet.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A principal via de eliminação do cidofovir foi a excreção renal do fármaco inalterado, por filtração glomerular e por secreção tubular. Em doentes com função renal normal, 80 a 100% da dose intravenosa foi recuperada na urina em 24 horas, sob a forma de cidofovir inalterado. Não foram detectados metabolitos do cidofovir no soro ou na urina dos doentes.

Ao fim de uma hora de perfusão do cidofovir 5 mg/kg, administrado concomitantemente com probenecida oral, a concentração sérica média (± DP) de cidofovir era 19,6 (± 7,18) µg/ml. Os valores médios de depuração sérica total, volume de distribuição no estado estacionário e semi-vida terminal de eliminação foram, respectivamente 138 (± 36) ml/h/kg, 388 (± 125) ml/kg e 2,2 (± 0,5) h. A cinética independente da dose foi demonstrada com doses únicas de cidofovir administradas no intervalo de doses de 3 a 7,5 mg/kg.

#### Ligação às proteínas *in vitro*

A ligação *in vitro* do cidofovir às proteínas do plasma ou do soro foi de 10% ou inferior no intervalo de concentrações de cidofovir de 0,25 a 25 µg/ml.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos pré-clínicos em animais demonstraram que a nefrotoxicidade é o principal factor de toxicidade limitante da dose de cidofovir. O efeito nefroprotector do probenecida foi posto em evidência num estudo de 52 semanas realizado em macacos cynomolgus aos quais se administrava 2,5 mg/kg de cidofovir por via intravenosa, uma vez por semana, com 1 g de probenecida por via oral.

#### Carcinogénese

Num estudo de toxicidade por via intravenosa, em ratos, com duração de 26 semanas, observou-se um aumento significativo na incidência de adenocarcinoma mamário em fêmeas, e de carcinomas da

glândula de Zymbal em machos e fêmeas, com níveis plasmáticos subterapêuticos de cidofovir. Num estudo separado, injeções subcutâneas semanais de cidofovir durante 19 semanas consecutivas deram origem a adenocarcinomas mamários em ratos fêmeas após doses baixas, da ordem dos 0,6 mg/kg/semana. Em ambos os estudos os tumores foram observados durante os primeiros 3 meses de administração. Não foram observados tumores em macacos *cynomolgus* que receberam cidofovir intravenosamente uma vez por semana, durante 52 semanas em doses até 2,5 mg/kg/semana.

#### Mutagenicidade e toxicidade reprodutiva

Estudos efectuados demonstraram que o cidofovir é clastogénico *in vitro* em doses de 100 µg/ml e é embriotóxico em ratos e coelhos.

Não foi evidenciada resposta mutagénica pelo cidofovir em doses até 5 mg/placa, na presença e ausência de activação metabólica pela fracção S-9 do fígado de rato, em ensaios microbiológicos envolvendo *Salmonella typhimurium* para a substituição de pares de bases ou mutações “frameshift” (mutações com inserção ou deleção de nucleótidos) (Ames) e *Escherichia coli* para mutações reversas.

Foi observado um aumento na formação de eritrócitos policromáticos micronucleados *in vivo*, em ratinhos que receberam uma dose tóxica elevada de cidofovir por via intraperitoneal ( $\geq 2.000$  mg/kg).

O cidofovir induziu aberrações cromossómicas em linfócitos de sangue periférico humano, *in vitro*, sem activação metabólica (fracção S-9). Nos quatro níveis testados de cidofovir (de 12,5 a 100 µg/ml), a percentagem de metafases danificadas e o número de aberrações por célula aumentou de forma dependente da concentração.

Os doentes do sexo masculino devem ser informados de que o cidofovir provocou redução do peso dos testículos e hipospermia em animais. Não foram observados efeitos adversos sobre a fertilidade ou reprodução em geral após injeções semanais intravenosas de cidofovir em ratos machos durante 13 semanas consecutivas, com doses até 15 mg/kg/semana. Em ratos fêmeas que receberam intravenosamente uma vez por semana 1,2 mg/kg/semana ou valores superiores, até 6 semanas antes do acasalamento e por 2 semanas após o acasalamento, foi observada redução no tamanho da ninhada e no número de nados vivos por ninhada, assim como um aumento nas reabsorções precoces por ninhada. Estudos de desenvolvimento peri- e pós-natal em ratos fêmea que receberam injeções subcutâneas de cidofovir uma vez ao dia em doses até 1,0 mg/kg/dia, entre o dia 7 da gestação e o dia 21 pós-parto (aproximadamente 5 semanas), não demonstraram efeitos adversos sobre a viabilidade, crescimento, comportamento, maturação sexual ou capacidade reprodutora das crias. A administração diária de cidofovir por via intravenosa, durante o período da organogénese provocou a redução do peso corporal fetal, quando administrado a ratos fêmeas grávidas, em doses de 1,5 mg/kg/dia e a coelhas grávidas em doses de 1,0 mg/kg/dia. Ocorreu um aumento significativo de incidência de anomalias fetais a nível externo, tecidos moles e esquelético, em coelhos, com doses de 1,0 mg/kg/dia, as quais também foram tóxicas para as mães. As doses com que não se observaram efeitos embriotóxicos foram de 0,5 mg/kg/dia em ratos e de 0,25 mg/kg/dia em coelhos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Hidróxido de sódio  
Ácido clorídrico  
Água para preparações injectáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos ou diluentes, excepto os mencionados na secção 6.6.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente.

Foi demonstrada a estabilidade química e física, durante a utilização, até 24 horas a 2-8°C, quando a diluição foi realizada sob condições assépticas controladas e validadas. A conservação por mais de 24 horas ou a congelação não são recomendadas. Antes da utilização deve deixar-se que as soluções refrigeradas voltem à temperatura ambiente.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C. Não refrigerar ou congelar.

Condições de conservação do medicamento diluído, ver secção 6.3.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injectáveis de vidro transparente de 5 ml, com um volume de enchimento nominal de 5 ml. Os componentes do recipiente/sistema de fecho incluem: frascos de vidro claro borosilicatado tipo I, tampas butílicas cinzentas revestidas a Teflon e cápsulas de alumínio com aba plástica tipo “flip-off”. Cada embalagem contém um frasco para injectáveis de 5 ml.

O Vistide apresenta-se em frascos para injectáveis de utilização única. Os frascos para injectáveis parcialmente utilizados devem ser eliminados.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

#### Modo de preparação e administração

Os frascos para injectáveis de Vistide devem ser inspeccionados visualmente antes da administração, para detectar partículas em suspensão e alterações de cor.

Com uma seringa e sob condições assépticas, retirar do frasco para injectáveis a dose apropriada de Vistide para uma bolsa de perfusão contendo 100 ml de solução salina a 0,9% (normal) e misturar bem. O volume total deve ser perfundido por via intravenosa no doente, a um débito constante, durante o período de 1 hora, usando uma bomba de perfusão padrão. O Vistide deve ser administrado por profissionais de saúde com experiência adequada no tratamento de doentes com SIDA.

A estabilidade química e física de Vistide misturado com solução salina foi demonstrada em frascos de vidro, em bolsas para perfusão compostas quer por cloreto de polivinil (PVC) ou por copolímero etileno/propileno, e em sistemas ventilados de administração IV, em PVC. Não foram estudados outros tipos de sistemas de administração IV e de bolsas para perfusão.

Não foi avaliada a compatibilidade com solução de Ringer, solução de lactato de Ringer ou fluidos de perfusão bacteriostáticos.

#### Manipulação e eliminação

Recomenda-se tomar precauções adequadas, incluindo o uso de equipamento protector apropriado durante a preparação, administração e eliminação do Vistide. A preparação da solução reconstituída de Vistide deve ser feita numa câmara de fluxo de ar laminar. O pessoal que prepara a solução reconstituída deve usar luvas cirúrgicas, óculos de segurança e um avental de tipo cirúrgico fechado na frente e com punhos elásticos. Se o Vistide entrar em contacto com a pele, lavar abundantemente com água. O excesso de Vistide e todos os outros materiais usados na preparação da mistura e na administração devem ser colocados num contentor à prova de furo ou vazamento, para posterior eliminação. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

#### Obtenção de probenecida

O probenecida não é fornecido juntamente com o Vistide, e deve ser obtido através do Titular de Autorização de Introdução no Mercado do probenecida. Contudo, em caso de dificuldade de obtenção do probenecida, o representante local da Autorização de Introdução no Mercado do Vistide deve ser contactado para o fornecimento de informações (ver também secções 4.2 e 4.4).

#### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Gilead Sciences International Limited  
Cambridge  
CB21 6GT  
Reino Unido

#### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/97/037/001

#### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 23 de Abril 1997

Data da última renovação: 23 de Abril 2007

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

**ANEXO II**

- A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação de lote

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

**B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

• **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

Medicamento já não autorizado

**A. ROTULAGEM**

Medicamento já não autorizado



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****Cartonagem****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Vistide 75 mg/ml concentrado para solução para perfusão  
Cidofovir

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

Cada ml contém 75 mg de cidofovir anidro. Cada frasco para injectáveis contém 375 mg/5 ml de cidofovir anidro.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Hidróxido de sódio  
Ácido clorídrico  
Água para preparações injectáveis

Consulte o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

1 frasco para injectáveis  
375 mg/5 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Apenas para via intravenosa.  
Diluir antes de usar.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C. Não refrigerar ou congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Gilead Sciences Intl Ltd  
Cambridge  
CB21 6GT  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/97/037/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Frasco para injectáveis

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Vistide 75 mg/ml concentrado para solução para perfusão  
Cidofovir  
Apenas para via intravenosa.

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Diluir antes de usar.  
Não deve ser administrado por injeção intraocular

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

375 mg/5 ml

**6. OUTRAS**

EU/1/97/037/001

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

Medicamento já não autorizado

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

### Vistide 75 mg/ml concentrado para solução para perfusão Cidofovir

#### Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

#### Neste folheto:

1. O que é Vistide e para que é utilizado
2. Antes de utilizar Vistide
3. Como utilizar Vistide
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Vistide
6. Outras informações

#### 1. O que é Vistide e para que é utilizado

O Vistide é utilizado para tratar uma infecção nos olhos chamada **retinite por citomegalovírus em doentes com SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)**. O Vistide não curará a sua retinite por CMV, mas pode melhorar o seu estado por retardar a progressão da doença.

A segurança e eficácia de Vistide não foram demonstradas para doenças que não sejam a retinite por CMV em doentes com SIDA.

O Vistide deve ser administrado por um profissional de saúde (médico ou enfermeiro) em ambiente hospitalar.

#### O que é a retinite por CMV?

A retinite por CMV é uma infecção nos olhos causada por um vírus chamado citomegalovírus (CMV). O CMV ataca a retina e pode provocar perda de visão e eventualmente cegueira. Os doentes com SIDA correm um elevado risco de desenvolver retinite por CMV, ou outras doenças causadas por CMV, tais como colite (uma doença inflamatória intestinal). O tratamento da retinite por CMV é necessário para reduzir o risco potencial de cegueira.

O Vistide é um medicamento antivírico que bloqueia a replicação do CMV por interferência com a produção de ADN viral.

#### 2. Antes de utilizar Vistide

##### Não utilize Vistide

- **Se tem alergia (*hipersensibilidade*)** ao cidofovir ou a qualquer outro componente de Vistide
- **Se sofreu alguma vez de doença renal.**
- **Caso não possa tomar o medicamento probenecida** devido a forte alergia ao probenecida ou a outros medicamentos contendo o grupo sulfa (ex. sulfametoxazol).

Se algum destes pontos se aplicar a si, fale com o seu médico. **Não lhe deve ser administrado Vistide.**

### **Tome especial cuidado com Vistide**

- **As lesões renais são o principal efeito indesejável resultante do tratamento com Vistide.** Para reduzir o risco de lesões renais, irá receber **fluidos por via intravenosa (solução salina normal)** antes de cada dose de Vistide e **probenecida em comprimidos** antes e após cada dose de Vistide (ver secção 3 abaixo para mais informações). O seu médico pode também instruí-lo a beber muitos líquidos. O seu médico irá monitorizar a sua função renal antes da administração de cada dose de Vistide. O seu tratamento com Vistide pode ser interrompido pelo seu médico se ocorrerem alterações da função renal.
- **Informe o seu médico se sofrer de diabetes mellitus.** O Vistide deve ser usado com precaução em doentes diabéticos devido ao potencial aumento de risco de desenvolver baixa pressão nos olhos (*hipotonia ocular*).
- **Durante o tratamento com Vistide, deve fazer exames regulares aos olhos** para detecção de possível irritação, inflamação ou edema nos olhos. **Se sentir dor, vermelhidão ou comichão nos olhos ou alterações na visão, informe de imediato o seu médico.**
- O Vistide provocou redução no peso dos testículos e baixa quantidade de espermatozóides (*hipospermia*) em animais. Embora não tenham sido observadas nos ensaios realizados com Vistide em seres humanos, estas alterações podem ocorrer em seres humanos e causar infertilidade. **Os homens devem utilizar métodos de contracepção de barreira durante e até 3 meses após o tratamento com Vistide.**
- Vistide não é utilizado para o tratamento de infeções causadas pelo VIH. Vistide não irá impedir a transmissão da infeção pelo VIH a outros, portanto **deve continuar a tomar precauções para evitar infectar outras pessoas.**

### **Utilização em crianças**

O Vistide não foi estudado em crianças. Como tal, **este medicamento não deve ser utilizado em crianças.**

### **Ao utilizar Vistide com outros medicamentos**

- **Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos,** incluindo medicamentos obtidos sem receita médica, uma vez que estes podem interagir com Vistide ou probenecida.

**É muito importante que informe o seu médico se estiver a tomar outros medicamentos que possam causar lesões nos seus rins.**

Estes incluem:

- medicamentos contendo tenofovir, utilizado para tratar a infeção por VIH-1 e/ou infeção crónica pelo vírus da hepatite B.
- aminoglicosídeos, pentamidina ou vancomicina (para infeções bacterianas)
- anfotericina B (para infeções fúngicas)
- fosfocarneto (para infeções virais)
- adefovir (para infeção pelo VHB)

A administração destes medicamentos tem de ser interrompida **pelo menos 7 dias** antes do início do tratamento com o Vistide.

- O probenecida pode interagir com outros medicamentos habitualmente utilizados no tratamento da SIDA e de doenças relacionadas com a SIDA, tais como a zidovudina (AZT). Se estiver a tomar zidovudina, deve discutir com o seu médico se deve parar temporariamente a zidovudina ou diminuir a dose de zidovudina em 50% nos dias em que for administrado Vistide e probenecida.
- Não foi estudado o potencial de interacção entre o Vistide e os inibidores da protease anti-VIH.

#### **Ao utilizar Vistide com alimentos e bebidas**

**Deve comer** antes de lhe ser administrado Vistide. O seu médico pode instruí-lo a beber muitos líquidos antes de lhe ser administrado Vistide.

#### **Gravidez e aleitamento**

- **Não lhe deve ser administrado Vistide caso esteja grávida.** Caso fique grávida enquanto está a tomar este medicamento, deve informar imediatamente o seu médico. Demonstrou-se que o Vistide provoca danos em fetos de animais e não deve ser utilizado durante a gravidez a não ser que os potenciais benefícios justifiquem os riscos para o feto. **Se pode engravidar, deve utilizar um método contraceptivo eficaz** para impedir que engravide durante o tratamento com Vistide e até 1 mês após.
- **Não lhe deve ser administrado Vistide caso esteja a amamentar.** Desconhece-se se o Vistide é passado ao bebé no leite humano. Uma vez que muitos medicamentos passam para o leite humano, as mães que amamentam devem parar o Vistide ou interromper a amamentação caso continuem com o tratamento com Vistide.
- **No geral, as mulheres infectadas pelo VIH não devem amamentar** de forma a evitar a transmissão de VIH para os seus recém-nascidos através do leite.

#### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

O Vistide pode provocar efeitos secundários de curta duração, tais como fadiga ou fraqueza. **Se conduz veículos ou utiliza máquinas, discuta com o seu médico** se tais actividades devem ser interrompidas devido ao estado da sua doença e à sua tolerância ao medicamento.

#### **Informações importantes sobre alguns componentes de Vistide**

Este medicamento contém 2,5 mmol (ou 57 mg) de sódio por frasco para injectáveis, o que deve ser tido em consideração se seguir uma dieta com ingestão controlada de sódio.

### **3. Como utilizar Vistide**

**O Vistide é administrado por perfusão intravenosa (gota a gota numa veia), não** podendo ser administrado por outras vias incluindo injeção intraocular (injeção directa nos olhos) ou por aplicação tópica (na pele). O Vistide deve ser administrado por um médico ou enfermeiro com experiência apropriada no tratamento de pessoas com SIDA.

O médico ou enfermeiro irá transferir a dose apropriada de Vistide do frasco para injectáveis para a bolsa de perfusão, que contém 100 ml de solução salina a 0,9% (normal). O volume total da bolsa vai-lhe ser perfundido por via intravenosa a um débito constante durante o período de 1 hora, utilizando-se uma bomba de perfusão padrão. A dosagem recomendada, a frequência do uso e o débito da perfusão não devem ser ultrapassados. No final deste folheto, existe mais informação para profissionais de saúde sobre como administrar Vistide.

**Para diminuir o risco potencial de lesões renais, deve ser administrado probenecida em comprimidos e, fluidos por via intravenosa (solução salina), com cada perfusão de Vistide.** (Ver sub-seções “Como tomar probenecida com o Vistide” e “Como se administram fluidos por via intravenosa antes de tomar o Vistide” abaixo.)

### **Dose em adultos**

A dose que irá precisar é calculada com base no seu peso corporal.

#### **Tratamento inicial (de indução)**

A dose recomendada de Vistide para doentes com função renal normal é 5 mg por kg de peso corporal administrada **uma vez por semana, em duas semanas consecutivas.**

#### **Tratamento de manutenção**

Tem início duas semanas após o término do tratamento de indução, a dose recomendada de manutenção de Vistide em doentes com função renal normal é 5 mg por kg de peso corporal administrada **uma vez de duas em duas semanas.**

#### **Ajuste da dose**

**Se tem problemas renais,** é possível que o Vistide não seja o tratamento apropriado para si. Amostras da sua urina e/ou sangue serão colhidas antes de cada perfusão de Vistide para avaliar a sua função renal. Os doentes que demonstrem sinais de redução da função renal podem ter de interromper ou parar a sua terapêutica com Vistide, dependendo da situação individual.

Caso lhe tenha sido administrado acidentalmente mais Vistide do que o que lhe foi receitado, **informe imediatamente o seu médico.**

### **Como tomar probenecida com o Vistide**

**Os comprimidos de probenecida são administrados a fim de diminuir o risco de lesões renais.**

Deve tomar 3 doses de probenecida comprimidos oralmente no mesmo dia que Vistide, como demonstrado na tabela seguinte:

<b>Tempo</b>	<b>Dose</b>
3 horas antes do início da perfusão de Vistide	2 g de probenecida
2 horas após o final da perfusão de Vistide	1 g de probenecida
8 horas após o final da perfusão de Vistide	1 g de probenecida
<b>Total</b>	<b>4 g de probenecida</b>

O probenecida é tomado apenas no dia em que Vistide é administrado.

### **Como se administram fluidos por via intravenosa antes de tomar o Vistide**

**A solução salina é administrada a fim de diminuir o risco de lesões renais.** Deve receber um total de um litro de solução salina a 0,9% (normal) por via intravenosa (gota a gota numa veia) antes de cada dose de Vistide. A solução salina deve ser perfundida ao longo de um período de 1 hora, imediatamente antes da perfusão de Vistide. Caso seja capaz de tolerar uma carga adicional de fluido, o seu médico poderá administrar-lhe um segundo litro de fluido. Caso seja administrado o segundo litro de solução salina, deve ser iniciado quer no começo da perfusão de Vistide, quer imediatamente depois dela, sendo perfundido ao longo de um período de 1 a 3 horas. O seu médico também poderá dizer-lhe para beber líquidos em quantidade abundante.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, **fale com o seu médico ou farmacêutico.**



#### 4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, Vistide pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Estes efeitos secundários normalmente desaparecem quando o tratamento com Vistide termina. **Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe imediatamente o seu médico ou farmacêutico.**

Os efeitos secundários observados com maior frequência com o Vistide foram lesões renais.

##### **Efeitos secundários muito frequentes**

*(Estes podem afectar mais de 1 utilizador em 10)*

- diminuição do número de glóbulos brancos, dor de cabeça, náuseas, vômitos, proteínas na urina, aumento da creatinina no sangue (uma avaliação da função renal), perda de cabelo, erupção cutânea, fraqueza/fadiga e febre.

##### **Efeitos secundários frequentes**

*(Estes podem afectar entre 1 e 10 utilizadores em 100)*

- inflamação do olho, redução da pressão nos olhos, dificuldade em respirar ou respiração ofegante, falta de ar, diarreia e arrepios.

**Quaisquer dores, vermelhidão ou comichão no olho ou alterações à sua visão deverão ser imediatamente descritas ao seu médico,** de modo a que o tratamento seja revisto.

As reacções adicionais comunicadas pela experiência pós-comercialização incluem insuficiência renal, lesão nas células tubulares do rim, inflamação do pâncreas e compromisso auditivo.

##### **Efeitos secundários possíveis de probenecida**

##### **Efeitos secundários muito frequentes possivelmente relacionados com probenecida**

*(Estes podem afectar mais de 1 utilizador em 10)*

- náuseas, vômitos, erupção cutânea e febre.

##### **Efeitos secundários frequentes possivelmente relacionados com probenecida**

*(Estes podem afectar entre 1 e 10 utilizadores em 100)*

- dor de cabeça, fraqueza/fadiga, arrepios e reacções alérgicas.

A fim de diminuir o risco de náuseas e/ou vômitos associados com a toma de probenecida, **deve comer antes de cada dose.** O seu médico pode aconselhá-lo a tomar outros medicamentos como anti-eméticos (medicamentos anti-enjoo), anti-histamínicos e/ou paracetamol para reduzir os efeitos secundários do probenecida.

Probenecida pode também causar outros efeitos secundários incluindo perda de apetite, feridas nas gengivas, ruborização, perda de cabelo, tonturas, baixa contagem de glóbulos vermelhos e aumento da frequência urinária (urinar). Ocorreram reacções alérgicas com inflamação da pele, comichão, urticária e, raramente, reacções alérgicas graves e reacções cutâneas graves. Têm havido notificações de diminuição do número de glóbulos brancos, toxicidade hepática, toxicidade renal e destruição de células sanguíneas vermelhas. Ocorreram também reduções na contagem de células sanguíneas e plaquetas.

Deste modo, antes de lhe dar probenecida o seu médico deve consultar a informação de prescrição actual relativamente à segurança de probenecida. **Deve igualmente ler o folheto informativo de probenecida.**

## 5. Como conservar Vistide

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Vistide após o prazo de validade impresso no rótulo.

Não conservar acima de 30°C. Não refrigerar ou congelar.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## 6. Outras informações

### Qual a composição de Vistide

A substância activa do Vistide 75 mg/ml é o **cidofovir**. Cada ml contém 75 mg de cidofovir anidro. Cada frasco para injectáveis contém 375 mg/5 ml de cidofovir anidro.

### Os outros componentes são

- Hidróxido de sódio
- Ácido clorídrico
- Água para preparações injectáveis

### Qual o aspecto de Vistide e conteúdo da embalagem

O Vistide é fornecido como um concentrado estéril para solução para perfusão, em frascos para injectáveis de vidro transparente, contendo 375 mg de substância activa, cidofovir anidro, formulados em 5 ml água para preparações injectáveis numa concentração de 75 mg/ml. A formulação tem o seu pH ajustado com hidróxido de sódio (e ácido clorídrico, se necessário) e não contém conservantes.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Gilead Sciences International Limited  
Cambridge  
CB21 6GT  
Reino Unido

### Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

### 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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

### **Este folheto foi aprovado pela última vez em**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia do Medicamento <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde:

Os frascos para injectáveis de Vistide devem ser inspeccionados visualmente antes da administração. Se forem observadas partículas ou descoloração, o frasco para injectáveis não deve ser utilizado.

Devem ser tomadas precauções adequadas, incluindo o uso de equipamento protector apropriado durante a preparação, administração e eliminação do Vistide. A preparação da solução diluída de Vistide deve ser feita numa câmara de fluxo de ar laminar. O pessoal que prepara a solução deve usar luvas cirúrgicas, óculos de segurança e um avental de tipo cirúrgico fechado na frente e com punhos elásticos. Se o Vistide entrar em contacto com a pele, lavar abundantemente com água.

A dose apropriada de Vistide deve ser transferida do frasco para injectáveis para a bolsa de perfusão que contém 100 ml de solução salina a 0,9% (normal). O volume total da bolsa deve ser perfundido por via intravenosa na veia do doente a um débito constante durante o período de 1 hora, utilizando-se uma bomba de perfusão padrão. A dosagem recomendada, a frequência do uso e o débito da perfusão não devem ser ultrapassados.

A estabilidade química de Vistide misturado com solução salina foi demonstrada em frascos de vidro, em bolsas para perfusão, compostas quer por cloreto de polivinil (PVC) ou por copolímero etileno/propileno e em sistemas de administração IV ventilados em PVC. Não foram estudados outros tipos de sistemas de administração IV e de bolsas para perfusão.

A compatibilidade do Vistide com soluções de Ringer, solução de lactato de Ringer ou fluidos de perfusão bacteriostáticos não foi avaliada.

**Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente.**

**Foi demonstrada a estabilidade química e física, durante a utilização, até 24 horas a 2-8°C, quando a diluição foi realizada sob condições assépticas controladas e validadas.** Não se recomenda o armazenamento ou congelação por mais de 24 horas. Antes da utilização deve permitir-se que as bolsas de perfusão refrigeradas atinjam a temperatura ambiente.

O Vistide apresenta-se em frascos para injectáveis de utilização única. Os frascos parcialmente utilizados devem ser eliminados.