

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vistide 75 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține cidofovir anhidru 75 mg. Fiecare flacon conține cidofovir anhidru 375 mg/5 ml ca substanță activă.

Excipienți:

Fiecare flacon conține aproximativ 2,5 mmol (sau 57 mg) sodiu per flacon (5 ml), intrând în compoziția excipienților.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție limpede.

Compoziția este ajustată pentru a rezulta un pH de 7,4.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Vistide este indicat pentru tratamentul retinitei cu CMV la adulți cu sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA) și fără disfuncție renală. Vistide trebuie utilizat numai dacă alte medicamente nu sunt considerate adecvate.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie prescris de un medic cu experiență în tratamentul infecțiilor cu HIV.

Înainte de fiecare administrare a Vistide, trebuie investigate valorile creatininemiei și proteinuria. Vistide trebuie administrat împreună cu probenecid oral și soluție salină intravenoasă, conform descrierii de mai jos (vezi pct. 4.4 pentru recomandări adecvate, iar pentru modalitatea de procurare de probenecid, pct. 6.6).

Doze

Adulți

Tratamentul de inducție. Doza recomandată de cidofovir este 5 mg/kg (administrat în perfuzie intravenoasă cu o viteză constantă timp de o oră), administrată o dată pe săptămână, timp de două săptămâni consecutive.

Tratamentul de întreținere. Începând de la două săptămâni după finalizarea tratamentului de inducție, doza de întreținere recomandată de cidofovir este de 5 mg/kg (administrat în perfuzie intravenoasă cu o viteză constantă timp de o oră), administrată o dată la două săptămâni.

Întreprerea tratamentului de întreținere cu cidofovir se va decide în conformitate cu recomandările locale privind abordarea clinică a pacienților infectați cu HIV.

Vârstnici

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea Vistide în tratamentul bolii CMV la pacienții cu vârste peste 60 de ani. Deoarece persoanele vârstnice au frecvent funcție glomerulară redusă, trebuie acordată o atenție specială evaluării funcției renale înainte și în timpul administrării Vistide.

Insuficiența renală

Insuficiența renală [clearance-ul creatininei ≤ 55 ml/min sau proteinurie $\geq 2+$ (≥ 100 mg/dl)] reprezintă o contraindicație pentru utilizarea Vistide (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Insuficiența hepatică

La pacienții cu afectare hepatică nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea Vistide, astfel încât trebuie utilizat cu precauție la acest grup de pacienți.

Copii și adolescenți

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea Vistide la copii cu vârsta sub 18 ani. Nu există date disponibile. Vistide nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Mod de administrare

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului:

Se recomandă măsuri de precauție adecvate, incluzând utilizarea echipamentului de siguranță adecvat pentru prepararea, administrarea și eliminarea Vistide. Prepararea soluției reconstituite de Vistide trebuie efectuată într-o hotă de siguranță biologică, cu flux laminar. Persoana care prepară soluția reconstituită trebuie să poarte mănuși chirurgicale, ochelari de protecție și un halat de tip chirurgical, închis în față, cu manșete strânse. Dacă Vistide vine în contact cu tegumentele, acestea trebuie spălate și clătite cu apă din abundență. (Vezi pct. 6.6.)

Vistide este destinat numai administrării sub formă de perfuzie intravenoasă. Doza, frecvența administrării și viteza de perfuzie recomandate nu trebuie depășite. Anterior administrării, Vistide trebuie diluat în 100 ml soluție salină izotonă 0,9%. Întregul volum trebuie perfuzat pacientului, intravenos, cu o viteză constantă timp de o oră, utilizând o pompă standard de perfuzie. Pentru a minimaliza potențialul de nefrotoxicitate, înaintea fiecărei perfuzii de Vistide trebuie administrate probenecid pe cale orală și hidratare intravenoasă cu soluție salină izotonă 0,9% (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Administrarea cidofovir este contraindicată la pacienți care nu pot fi tratați cu probenecid sau alte medicamente conținând derivați sulfatați (vezi pct. 4.4 Prevenirea nefrotoxicității).

Vistide este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

Este contraindicată administrarea concomitentă de Vistide și alte medicamente potențial nefrotoxice (vezi pct. 4.4).

Este contraindicată injectarea directă intraoculară a Vistide; injectarea directă poate fi asociată cu scăderea semnificativă a presiunii intraoculare și afectarea vederii.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Forma farmaceutică a Vistide este destinată numai administrării sub formă de perfuzie intravenoasă și nu trebuie să fie administrată prin alte metode, incluzând injectarea intraoculară sau administrarea topică. Vistide trebuie administrat perfuzabil în vene cu un flux sangvin adecvat pentru a permite diluția și distribuția rapidă.

Siguranța și eficacitatea Vistide nu au fost demonstrate pentru alte boli decât retinita cu CMV la adulți cu SIDA.

Insuficiența renală/Hemodializa

Tratamentul cu Vistide nu trebuie inițiat la pacienții cu clearance-ul creatininei ≤ 55 ml/min sau proteinurie $\geq 2+$ (≥ 100 mg/dl), deoarece nu se cunosc dozele optime de inducție și de întreținere pentru pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă. În astfel de cazuri, nu s-au stabilit eficacitatea și siguranța cidofovirului.

A fost demonstrat că hemodializa cu flux rapid reduce concentrațiile plasmatiche de cidofovir cu aproximativ 75%. Fracțiunea din doză îndepărtată în timpul hemodializei este de $51,9 \pm 11,0\%$.

Nefrotoxicitatea

Nefrotoxicitatea dependentă de doză este toxicitatea majoră care limitează doza de cidofovir administrată (vezi pct. 4.8). Siguranța cidofovirului nu a fost evaluată la pacienți care au fost tratați cu alte substanțe cu potențial nefrototoxic cunoscut (de exemplu: tenofovir, aminoglicozide, amfotericină B, foscarnet, pentamidină intravenos, adefovir și vancomicină).

Vistide nu trebuie administrat concomitent cu medicamente care conțin fumarat de tenofovir disoproxil, datorită riscului apariției sindromului Fanconi (vezi pct. 4.5).

Este recomandată întreruperea administrării medicamentelor potențial nefrotactice cu cel puțin 7 zile înainte de debutul tratamentului cu cidofovir.

Pacienții tratați cu 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg sau 10 mg/kg, fără administrare concomitentă de probenecid, au dezvoltat semne de afectare celulară tubulară proximală, incluzând glicozurie și scăderea valorilor serice ale fosfatului, acidului uric și bicarbonatului și creșteri ale creatininei serice. Semnele de nefrotoxicitate au fost parțial reversibile, la unii pacienți. Utilizarea concomitentă de probenecid este esențială pentru reducerea nefrotoxicității pronunțate a cidofovirului, într-o măsură care permite o balanță beneficiu/risc acceptabilă pentru tratamentul cu cidofovir.

Prevenirea nefrotoxicității

Tratamentul trebuie însoțit de administrarea probenecidului pe cale orală și de prehidratare salină intravenoasă adecvată (vezi pct. 6.6 pentru informații referitoare la obținerea de probenecid) la fiecare doză de cidofovir. Toate studiile clinice de evaluare a eficacității clinice au fost efectuate folosindu-se probenecid concomitent cu cidofovir. Trebuie administrate 2 grame de probenecid cu 3 ore înaintea administrării cidofovirului și un gram la 2 ore și din nou la 8 ore după terminarea perfuziei cu durata de o oră (în total 4 grame). Pacienții trebuie sfătuiți să mănânce înainte de fiecare doză de probenecid, pentru a scădea riscul apariției de greață și/sau vărsături asociate tratamentului cu probenecid. Poate fi necesară utilizarea de antiemetice.

Pentru pacienții care dezvoltă reacții alergice sau de hipersensibilitate la probenecid (de exemplu: erupții cutanate tranzitorii, febră, frisoane și anafilaxie) trebuie avută în vedere administrarea profilactică sau terapeutică de antihistaminice și/sau paracetamol, după caz.

Administrarea cidofovirului este contraindicată la pacienții care nu pot primi probenecid, datorită unei hipersensibilități semnificative clinic la substanța activă, la medicament sau la alte medicamente conținând derivați sulfatați. Nu a fost studiată clinic utilizarea cidofovirului fără administrarea concomitentă a probenecidului. Nu se recomandă efectuarea unui program de desensibilizare la probenecid.

În plus față de probenecid, pacienții trebuie să primească, în total, un litru de soluție salină izotonă 0,9% intravenos imediat înaintea fiecărei perfuzii de cidofovir. Pacienții care pot tolera încărcarea suplimentară cu lichide pot primi până la 2 litri de soluție salină izotonă 0,9% intravenos la fiecare doză de cidofovir. Primul litru de soluție salină izotonă 0,9% trebuie perfuzat pe durata de 1 oră imediat înaintea perfuziei de cidofovir, iar al doilea litru, dacă se administrează, va fi perfuzat pe durata a 1-3 ore începând simultan cu perfuzia de cidofovir sau imediat după perfuzia cu cidofovir.

Tratamentul cu cidofovir trebuie oprit și este recomandată instituirea hidratării intravenoase dacă creatininemia crește cu $\geq 44 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 0,5 \text{ mg/dl}$) sau în cazul instalării unei proteinurii persistente de $\geq 2+$. La pacienții cu proteinurie $\geq 2+$ trebuie instituită hidratarea intravenoasă și repetată testarea. În cazul în care consecutiv hidratării proteinuria de $\geq 2+$ persistă, tratamentul cu cidofovir trebuie oprit. Continuarea administrării de cidofovir la pacienții cu proteinurie persistentă $\geq 2+$ după hidratare intravenoasă poate conduce la evidențierea afectării tubulare proximale, inclusiv glicozurie, scăderea valorilor serice ale fosfatului, acidului uric și bicarbonatului, cu creșteri ale creatininemiei.

Este necesară întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului în cazul unor modificări ale funcției renale. Nu a fost încă evaluată balanța beneficiu/risc în cazul reintroducerii tratamentului cu cidofovir la pacienții care au fost recuperați complet după toxicitate renală asociată tratamentului cu cidofovir.

Supravegherea pacienților

Proteinuria pare să fie un indicator timpuriu și sensibil pentru nefrotoxicitatea indusă de cidofovir. La pacienții cărora li se administrează cidofovir trebuie evaluate valorile creatininemiei și ale proteinuriei în probe prelevate în ultimele 24 de ore anterioare administrării fiecărei doze de cidofovir. De asemenea, trebuie efectuată numărătoarea diferențiată a globulelor albe sanguine înainte de administrarea fiecărei doze de cidofovir (vezi pct. 4.8).

Evenimente oculare

Pacienții cărora li se administrează cidofovir trebuie îndrumați să urmeze un control oftalmologic la intervale regulate având în vedere posibila apariție a uveitei/iritei sau hipotoniei oculare. În caz de uveită/irită, administrarea cidofovirului trebuie întreruptă, dacă nu se observă un răspuns la tratamentul cu corticosteroizi topici, dacă afecțiunea se agravează sau dacă irita/uveita reapare după un tratament reușit.

Altele

Cidofovirul trebuie considerat un medicament cu potențial carcinogen la om (vezi pct. 5.3).

Trebuie evaluată cu precauție opțiunea de a administra cidofovir la pacienții cu diabet zaharat, datorită riscului potențial crescut de hipotonie oculară.

Pacienții de sex masculin trebuie informați că cidofovirul a determinat scăderea greutății testiculelor și hipospermie la animale. Deși nu s-au observat în studiile clinice cu cidofovir, este posibil ca astfel de modificări să apară la oameni și să determine infertilitate. Bărbații trebuie sfătuiți să folosească metode contraceptive de tip barieră în timpul tratamentului și 3 luni după tratamentul cu cidofovir (vezi pct. 4.6 și 5.3).

Trebuie continuate precauțiile corespunzătoare pentru prevenirea transmiterii HIV.

Excipienți

În cazul pacienților care urmează un regim alimentar hiposodat trebuie avut în vedere faptul că acest medicament conține aproximativ 2,5 mmol (sau 57 mg) sodiu per flacon.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Există riscul ca tratamentul concomitent cu Vistide și medicamente care conțin fumarat de tenofovir disoproxil să determine interacțiuni farmacodinamice și să crească riscul apariției sindromului Fanconi (vezi pct. 4.4).

Probenecid crește ASC pentru zidovudină. Pacienții tratați cu ambele medicamente trebuie supravegheați îndeaproape pentru depistarea toxicității hematologice induse de zidovudină.

În cazul altor medicamente INRT administrate concomitent cu probenecid, trebuie consultate informațiile de prescriere respective, pentru recomandări adecvate.

În studiile clinice, nu au fost investigate interacțiunile cidofovirului/probenecidului cu medicamente anti-HIV sau cu medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor virale cronice obișnuite în această populație, cum sunt hepatitele cu virus C (HVC) sau B (HVB).

Se știe că probenecidul crește expunerea sistemică a multor substanțe (de exemplu: paracetamol, aciclovir, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, acid aminosalicilic, barbiturice, benzodiazepine, bumetanidă, clofibrat, metotrexat, famotidină, furosemid, antiinflamatoare nesteroidiene, teofilină și zidovudină).

De aceea, în cazul prescrierii concomitente de cidofovir/probenecid și alte medicamente, este important ca medicul care face prescripția să consulte versiunea curentă a Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru probenecid (sau o sursă bibliografică adecvată), precum și informațiile referitoare la celelalte medicamente administrate concomitent; acest lucru este important pentru a obține informații complete privind interacțiunile cu alte medicamente și alte caracteristici ale medicamentelor.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul și după tratamentul cu cidofovir. Bărbații trebuie sfătuiți să utilizeze metode contraceptive de tip barieră în timpul tratamentului și 3 luni după terminarea tratamentului cu cidofovir (vezi pct. 4.4).

Sarcina

Datele provenite din utilizarea cidofovirului la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Vistide nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă cidofovirul/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu cidofovir.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii privind efectele cidofovirului asupra potențialului fertil la bărbați sau femei. Pacienții de sex masculin trebuie informați că cidofovirul a determinat scăderea greutății testiculelor și hipospermie la animale. Deși nu s-au observat în studiile clinice cu cidofovir, este posibil ca astfel de modificări să apară la oameni și să determine infertilitate.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Cidofovirul are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Reacțiile adverse, cum ar fi astenia, pot să apară în timpul tratamentului cu cidofovir. Medicul este sfătuit să discute cu pacientul acest aspect și pe baza severității afecțiunii și a gradului de toleranță la medicament, să facă recomandările adecvate pentru fiecare caz.

4.8 Reacții adverse

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse observate în studiile clinice sau raportate după punerea pe piață a medicamentului; reacțiile sunt enumerate folosind clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Reacțiile adverse raportate după punerea pe piață a medicamentului sunt prezentate în italic.

Reacții adverse posibil sau probabil determinate de cidofovir, observate în cursul studiilor clinice și după punerea pe piață a medicamentului

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente	neutropenie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	cefalee
Tulburări oculare	
Frecvente	irită, uveită, hipotonie oculară (vezi pct. 4.4)
Tulburări acustice și vestibulare	
Cu frecvență necunoscută	<i>diminuarea acuității auditive</i>
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente	dispnee
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	greață, vărsături
Frecvente	diaree
Cu frecvență necunoscută	<i>pancreatită</i>
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	alopecie, erupții cutanate tranzitorii
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Foarte frecvente	proteinurie, creșterea creatininemiei (vezi pct. 4.4)
Frecvente	<i>insuficiență renală</i>
Mai puțin frecvente	<i>sindrom Fanconi dobândit</i>
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	astenie, febră
Frecvente	frisoane

După punerea pe piață a medicamentului au fost raportate cazuri de insuficiență renală (plus evenimente posibil determinate de insuficiența renală, cum sunt creșterea creatininemiei, proteinuria, glicozuria), iar unele dintre acestea au fost fatale. De asemenea, au fost raportate cazuri de insuficiență renală acută după numai una sau două doze de cidofovir.

În cazul apariției glicozuriei, a proteinuriei/aminoaciduriei, a hipouricemiei, a hipofosfatemiei și/sau a hipopotasemiei, trebuie luată în considerare posibilitatea existenței unui sindrom Fanconi determinat de cidofovir.

Următorul tabel prezintă reacțiile adverse posibil sau probabil determinate de probenecid, observate în cursul studiilor clinice:

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	cefalee
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	greață, vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	erupții cutanate tranzitorii
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	febră
Frecvente	astenie, frisoane

În plus, probenecidul poate determina și alte reacții adverse, inclusiv anorexie, durere gingivală, eritem facial, alopecie, amețeli, anemie și polakiurie. Au fost observate reacții de hipersensibilitate, manifestate prin dermatită, prurit, urticarie și, rar, reacție anafilactică și sindrom Stevens-Johnson. Au fost raportate leucopenie, necroză hepatică, sindrom nefrotic și anemie aplastică. Au fost observate cazuri de anemie hemolitică, posibil în asociere cu deficitul de G6PD. De aceea, în cazul prescrierii concomitente de probenecid și cidofovir, este important ca medicul să consulte versiunea curentă a RCP (sau o sursă bibliografică adecvată) pentru probenecid, pentru a obține informații complete privind siguranța și alte caracteristici ale acestui medicament.

4.9 Supradozaj

Au fost raportate două cazuri de supradozaj cu cidofovir. În ambele cazuri, supradozajul a apărut în timpul primei doze de inducție și nu a fost administrat tratament suplimentar cu cidofovir. Unui pacient i s-a administrat o singură doză de 16,4 mg/kg și unui alt pacient i s-a administrat o singură doză de 17,3 mg/kg. Amândoi pacienții erau spitalizați și primiseră probenecid oral profilactic și hidratare prealabilă intensă timp de 3 până la 7 zile. Unul dintre acești pacienți a prezentat o modificare tranzitorie minoră a funcției renale, iar celălalt nu a prezentat nici o modificare a funcției renale (vezi pct. 4.4).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale de uz sistemic, nucleozide și nucleotide, exclusiv inhibitori de reverstranscriptază, codul ATC: J05AB12.

Generalități

Cidofovirul este un analog citidinic cu activitate *in vitro* și *in vivo* împotriva citomegalovirusului uman (CMVU). Tulpinile CMVU rezistente la ganciclovir pot fi sensibile la cidofovir.

Mecanism de acțiune

Cidofovirul suprimă replicarea CMVU prin inhibarea selectivă a sintezei ADN-ului viral. Datele biochimice susțin inhibarea selectivă a ADN-polimerazelor HSV-1, HSV-2 și CMVU de către difosfatul de cidofovir, metabolitul activ intracelular al cidofovirului.

Difosfatul de cidofovir inhibă aceste polimeraze virale la concentrații care sunt de 8 până la 600 de ori mai mici decât cele necesare pentru a inhiba ADN-polimerazele alfa, beta și gama din celulele umane. Consecutiv incorporării cidofovirului în ADN-ul viral rezultă o reducere a ratei de sinteză a ADN-ului viral.

Cidofovirul intră în celule prin endocitoză de fază fluidă și este fosforilat la monofosfat de cidofovir și, ulterior, la difosfat de cidofovir. Efectele antivirale prelungite ale cidofovirului sunt legate de timpii de înjumătățire ai propriilor metaboliți; difosfatul de cidofovir persistă în interiorul celulelor, având un timp de înjumătățire de 17-65 de ore și un compus cidofovir fosfat-colinic are un timp de înjumătățire de 87 de ore.

Acțiunea antivirală

Cidofovirul este activ *in vitro* împotriva CMVU, care face parte din familia herpesviridae. Activitatea antivirală este observată la concentrații semnificativ mai mici decât cele care determină moartea celulară.

Sensibilitatea *in vitro* la cidofovir este prezentată în tabelul următor:

Inhibarea de către cidofovir a multiplicării virale în culturile celulare	
Virus	\hat{I}_{50} (μM)
tulpini sălbatice de CMV	0,7 (\pm 0,6)
tulpini de CMV rezistente la ganciclovir	7,5 (\pm 4,3)
tulpini de CMV rezistente la foscarnet	0,59 (\pm 0,07)

Activitatea *in vivo* împotriva CMVU a fost confirmată prin studii clinice controlate utilizând cidofovir în tratamentul retinitei CMV la pacienții cu SIDA, care au demonstrat o încetinire, semnificativă statistic, a progresiei retinitei CMV la pacienții tratați cu cidofovir, comparativ cu pacienții din grupul de control. În cele două studii de eficacitate (studiile GS-93-106 și GS-93-105), timpul median până la progresia retinitei a fost de 120 de zile, respectiv, nu a fost atins, în cazul pacienților tratați, comparativ cu 22 de zile, și, respectiv, cu 21 de zile, în cazul pacienților netratați (tratament întârziat).

În studiul GS-93-107 efectuat la pacienți care au prezentat recădere după tratamentul cu alte medicamente, timpul median până la progresia retinitei a fost de 115 zile.

Rezistența virală

Consecutiv selecției *in vitro* de izolate CMVU rezistente la ganciclovir, a fost observată rezistență încrucișată între ganciclovir și cidofovir la mutațiile selectate la ganciclovir în gena pentru ADN-polimeraza CMVU, dar nu la cele din gena UL97. Nu s-a observat rezistență încrucișată între foscarnet și cidofovir pentru mutații selectate la foscarnet. Mutații selectate la cidofovir prezentau o mutație a genei ADN-polimerazei și demonstau rezistență încrucișată la ganciclovir, dar au fost sensibili la foscarnet.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Principala cale de eliminare a cidofovirului este excreția renală a medicamentului nemodificat prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. La pacienții cu funcție renală normală, 80-100% din doza administrată intravenos a fost regăsită în urină după 24 de ore sub formă de cidofovir nemodificat. Nu au fost detectați metaboliți ai cidofovirului în plasma sau urina pacienților.

La finalul perfuziei de o oră cu cidofovir 5 mg/kg administrat concomitent cu probenecid pe cale orală, concentrația serică medie (\pm DS) a cidofovirului a fost de 19,6 (\pm 7,18) $\mu\text{g/ml}$. Valorile medii ale clearance-ului plasmatic total, volumului de distribuție la starea de echilibru și ale timpului final de înjumătățire prin eliminare au fost 138 (\pm 36) ml/oră/kg, 388 (\pm 125) ml/kg, respectiv 2,2 (\pm 0,5) ore. S-a demonstrat o cinetică independentă de doză prin administrarea unei singure doze de cidofovir între 3 și 7,5 mg/kg.

Legarea de proteine *in vitro*

In vitro, legarea de proteinele plasmatică sau serice a cidofovirului a fost de 10% sau mai puțin la o concentrație a cidofovirului cuprinsă între 0,25-25 $\mu\text{g/ml}$.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile preclinice pe animale au demonstrat că nefrotoxicitatea este principalul efect toxic limitativ al dozei de cidofovir. Dovada efectului nefroprotector al probenecidului a fost evidențiată printr-un studiu cu durată de 52 de săptămâni la maimuțe *cinomolgus* cărora li s-a administrat cidofovir 2,5 mg/kg o dată pe săptămână intravenos cu 1 g probenecid pe cale orală.

Carcinogeneza

Într-un studiu cu durată de 26 de săptămâni pentru evaluarea toxicității la administrarea intravenoasă, a fost observată o creștere semnificativă a incidenței adenocarcinoamelor mamare la femelele de șobolan și a carcinoamelor glandelor Zymbal la femelele și masculii de șobolan, la concentrații plasmatică subterapeutice de cidofovir. Într-un alt studiu, administrarea unei injecții subcutanate de cidofovir o

dată pe săptămână, timp de 19 săptămâni consecutive, a determinat adenocarcinoame mamare la femele de șobolan la doze de 0,6 mg/kg și săptămână. În ambele studii, tumorile au fost observate în decurs de 3 luni de la administrare. Nu au fost observate tumori la maimuțele cinomolgus cărora li s-a administrat cidofovir intravenos o dată pe săptămână, timp de 52 de săptămâni, în doze de până la 2,5 mg/kg și săptămână.

Mutagenitate și toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile au arătat că cidofovirul este clastogen *in vitro* la 100 μg/ml și este embriotoxic la șobolani și iepuri.

Nu a fost evidențiat un răspuns mutagen indus de cidofovir la doze de până la 5 mg/placă, în prezența și absența activării metabolice prin fracția S-9 din ficat de șobolan, în studii microbiene cu *Salmonella typhimurium* pentru substituții cu perechi de baze sau mutații de secvențe de nucleotide (Ames) și cu *Escherichia coli* pentru mutații inverse.

O creștere a formării de eritrocite micronucleate policromatice a fost observată *in vivo* la șoareci cărora li s-a administrat intraperitoneal o doză mare, toxică, de cidofovir (≥ 2000 mg/kg).

In vitro, cidofovirul a indus aberații cromozomiale în limfocitele umane din sângele periferic fără activare metabolică (fracția S-9). Pentru cele 4 niveluri de cidofovir testate (între 12,5 și 100 μg/ml), procentul de metafaze eronate și numărul de aberații pe celulă a crescut în funcție de concentrație.

Pacienții de sex masculin trebuie informați că cidofovirul a determinat scăderea greutatei testiculelor și hipospermie la animale. Nu au fost observate reacții adverse asupra fertilității și a reproducerii generale la masculii de șobolan, consecutiv injecțiilor intravenoase unice săptămânale de cidofovir timp de 13 săptămâni consecutive, în doze de până la 15 mg/kg și săptămână. Femelele de șobolan cărora li s-a administrat intravenos câte o doză săptămânală mai mare sau egală cu 1,2 mg/kg și săptămână, timp de până la 6 săptămâni anterior împerecherii și 2 săptămâni după împerechere, au avut un număr redus de pui per sarcină, precum și un număr scăzut de pui vii per sarcină, cu creșterea resorbțiilor timpurii per sarcină. În studiile de dezvoltare peri- și post-natală în care femelele de șobolan au primit injecții subcutanate de cidofovir o dată pe zi la doze de până la 1,0 mg/kg și zi, începând cu ziua 7 de gestație până în ziua 21 postpartum (aproximativ 5 săptămâni), nu au fost observate reacții adverse asupra viabilității, creșterii, comportamentului, maturării sexuale și capacității reproductive a puilor. Administrarea zilnică intravenoasă a cidofovirului în timpul perioadei de organogeneză a condus la reducerea greutatei corporale a feților atunci când cidofovirul a fost administrat la femele gestante de șobolan în doză de 1,5 mg/kg și zi și la femelele gestante de iepure în doze de 1,0 mg/kg și zi. La iepuri au apărut anomalii congenitale externe, scheletice și ale țesuturilor moi, cu o incidență semnificativ crescută, la doze de 1,0 mg/kg și zi, doză care a fost, de asemenea, toxică pentru mamă. Dozele la care nu a fost observată embriotoxicitate au fost de 0,5 mg/kg și zi la șobolani și de 0,25 mg/kg și zi la iepuri.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Hidroxid de sodiu
Acid clorhidric
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau diluanți, cu excepția celor menționați la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată până la 24 de ore, la 2-8°C, atunci când diluarea s-a efectuat în condiții controlate și validate de asepsie. Nu se recomandă păstrarea mai mult de 24 de ore sau congelarea. Înainte de utilizare, soluțiile păstrate la frigider trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A nu se păstra la frigider sau congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentelor diluate, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă transparentă conținând un volum nominal de umplere de 5 ml. Componentele recipientului și ale sistemului de închidere a recipientului includ: flacoane de tip I din sticlă transparentă din borosilicat, dop din butil de culoare gri cu fața din teflon și capsă din aluminiu cu un capac din plastic pentru sigilare, tip "flip off". Fiecare cutie conține un flacon de 5 ml.

Vistide este disponibil în flacoane de unică utilizare. Flacoanele folosite parțial trebuie aruncate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Metoda de preparare și administrare

Flacoanele de Vistide trebuie inspectate vizual înainte de administrare, pentru decelarea oricăror particule sau modificări de culoare.

Doza corespunzătoare de Vistide se transferă cu o seringă, în condiții aseptice, din flacon într-o pungă de perfuzie conținând 100 ml de soluție salină izotonă 0,9% și se amestecă viguros. Întregul volum trebuie perfuzat pacientului, intravenos, cu o viteză constantă timp de o oră, utilizând o pompă standard de perfuzie. Vistide trebuie administrat de personalul medical specializat în îngrijirea pacienților cu SIDA.

Stabilitatea chimică și fizică a Vistide amestecat cu soluție salină izotonă a fost demonstrată în flacoane din sticlă, în pungi de perfuzie din policlorură de vinil (PVC) sau copolimer etilen/propilen și în perfuzoare intravenoase din PVC. Alte tipuri de perfuzoare și seturi de perfuzie intravenoasă nu au fost testate.

Nu au fost evaluate compatibilitățile cu soluția Ringer, Ringer lactat sau soluții perfuzabile bacteriostatice.

Manipulare și eliminarea reziduurilor

Se recomandă măsuri de precauție adecvate, incluzând utilizarea echipamentului de siguranță adecvat pentru prepararea, administrarea și eliminarea Vistide. Prepararea soluției reconstituite de Vistide trebuie efectuată într-o hotă de siguranță biologică, cu flux laminar. Persoana care prepară soluția reconstituită trebuie să poarte mănuși chirurgicale, ochelari de protecție și un halat de tip chirurgical, închis în față, cu manșete strânse. Dacă Vistide vine în contact cu tegumentele, acestea trebuie spălate și clătite cu apă din abundență. Cantitatea în plus de Vistide și toate celelalte materiale utilizate în prepararea amestecului și administrare trebuie aruncate într-un container fără scurgeri, care elimină posibilitatea înțepării. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Procurarea de probenecid

Probenecidul nu este furnizat cu Vistide și trebuie procurat de la deținătorul autorizației de punere pe piață pentru probenecid. Însă, dacă întâmpinați dificultăți în procurarea probenecidului, trebuie să contactați, pentru informații, reprezentantul local al Deținătorului autorizației de punere pe piață pentru Vistide (vedeți și pct. 4.2 și 4.4).

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/97/037/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 Aprilie 1997

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 Aprilie 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

• **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vistide 75 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
Cidofovir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml conține cidofovir anhidru 75 mg. Fiecare flacon conține cidofovir anhidru 375 mg/5 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Hidroxid de sodiu
Acid clorhidric
Apă pentru preparate injectabile

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 flacon
375 mg/5 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru uz intravenos.
A se dilua înainte de administrare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A nu se păstra la frigider sau congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/97/037/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Flacon

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Vistide 75 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
Cidofovir
Numai pentru uz intravenos.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se dilua înainte de administrare.
Nu trebuie administrat prin injectare intraoculară.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

375 mg/5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

EU/1/97/037/001

B. PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Vistide 75 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă Cidofovir

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Vistide și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Vistide
3. Cum se utilizează Vistide
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Vistide
6. Informații suplimentare

1. Ce este Vistide și pentru ce se utilizează

Vistide este utilizat pentru tratamentul unei infecții la nivelul ochiului numită retinită cu CMV la pacienții cu SIDA (sindromul imunodeficienței dobândite). Vistide nu vindecă retinita cu CMV, dar poate ameliora starea dumneavoastră prin întârzierea progresiei bolii.

Siguranța și eficacitatea Vistide nu au fost demonstrate pentru alte boli decât retinita cu CMV la pacienții cu SIDA.

Vistide trebuie administrat de către personalul medical (medic sau asistentă medicală) în spital.

Ce este retinita cu CMV?

Retinita cu CMV este o infecție oculară determinată de un virus denumit citomegalovirus (CMV), care atacă retina ochiului și poate determina pierderea vederii și duce, în cele din urmă, la orbire. Pacienții cu SIDA prezintă un risc crescut de a dezvolta retinită cu CMV sau alte forme de boală cu CMV, cum este colita (o boală inflamatorie a intestinului). Tratamentul retinitei cu CMV este necesar pentru reducerea posibilității de a orbi.

Vistide este un medicament antiviral care blochează replicarea CMV prin interferarea sintezei ADN-ului viral.

2. Înainte să utilizați Vistide

Nu utilizați Vistide

- **dacă sunteți alergic (*hipersensibil*) la cidofovir sau la oricare dintre celelalte componente ale Vistide.**
- **dacă ați avut vreodată o afecțiune renală.**
- **dacă nu puteți lua medicamentul probenecid datorită unei alergii grave la probenecid sau la alte medicamente care conțin sulfați (cum este sulfametoxazolul).**

Dacă oricare dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră, discutați cu medicul. **În aceste situații nu trebuie să vi se administreze Vistide.**

Aveți grijă deosebită când utilizați Vistide

- **Afectarea renală este principala reacție adversă a tratamentului cu Vistide.** Pentru scăderea riscului de lezare a rinichilor, vi se vor administra **fluide intravenos (soluția salină izotonă)** înainte fiecărei doze de Vistide și **comprimate de probenecid** înainte și după fiecare doză de Vistide (pentru mai multe informații vezi pct. 3 de mai jos). De asemenea, medicul dumneavoastră vă va sfătui să beți multe lichide. Medicul dumneavoastră vă va evalua funcția renală înainte de fiecare doză de Vistide. Tratamentul dumneavoastră cu Vistide poate fi oprit de către medic în cazul unor modificări ale funcției renale.
- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți diabet zaharat.** Vistide trebuie utilizat cu precauție la pacienții diabetici, datorită riscului potențial crescut de apariție a presiunii scăzute la nivel ocular (*hipotonie oculară*).
- **În timpul tratamentului cu Vistide trebuie să vi se facă examinări periodice ale ochilor,** pentru a detecta posibila apariție a iritației, inflamației sau edemului la nivelul ochilor. **Dacă prezentați durere, înroșire sau mâncărime la nivelul ochiului sau tulburări ale vederii, trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră.**
- La animale, Vistide a determinat reducerea greutateii testiculelor și număr mic de spermatozoizi (*hipospermie*). Deși nu s-au observat în studiile cu Vistide efectuate la om, este posibil ca astfel de modificări să apară la om și să determine infertilitate. **Bărbații trebuie să folosească metode contraceptive de tip barieră în timpul tratamentului și 3 luni după întreruperea tratamentului cu Vistide.**
- Vistide nu se utilizează pentru tratamentul infecției HIV. Vistide nu împiedică transmiterea infecției HIV de la dumneavoastră la alte persoane; de aceea **trebuie să continuați să luați măsuri de precauție pentru a evita infectarea altor persoane.**

Utilizarea la copii

Utilizarea Vistide nu a fost studiată la copii. De aceea, **acest medicament nu trebuie utilizat la copii.**

Utilizarea altor medicamente

- **Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente,** inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală, deoarece unele medicamente pot interacționa cu Vistide sau cu probenecidul.

Este foarte important să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați alte medicamente care v-ar putea afecta rinichii.

Acestea includ:

- medicamente care conțin tenofovir, utilizate pentru tratamentul infecției cu HIV-1 și/sau infecției cu virusul hepatitei B
- aminoglicozide, pentamidină sau vancomicină (pentru infecții determinate de bacterii)
- amfotericină B (pentru infecții determinate de ciuperci)
- foscarnet (pentru infecții determinate de virusuri)
- adefovir (pentru infecția cu virusul hepatitei B)

Administrarea acestor medicamente trebuie oprită **cu cel puțin 7 zile** înainte de a se administra Vistide.

- Probenecidul poate interacționa cu alte medicamente utilizate frecvent în tratamentul SIDA și al bolilor asociate SIDA, cum este zidovudina (AZT). Dacă luați zidovudină, trebuie să discutați cu medicul despre posibilitatea de a întrerupe temporar tratamentul cu zidovudină sau de a scădea doza de zidovudină cu 50% în zilele în care se administrează Vistide și probenecid.
- Nu au fost studiate posibilele interacțiuni dintre Vistide și inhibitorii de protează HIV.

Utilizarea Vistide împreună cu alimente și băuturi

Trebuie să mâncați înainte de a vi se administra Vistide. Este posibil ca medicul să vă recomande să beți multe lichide înainte de a vi se administra Vistide.

Sarcina și alăptarea

- **Nu trebuie să vi se administreze Vistide dacă sunteți gravidă.** Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, trebuie să informați imediat medicul. S-a demonstrat că Vistide produce leziuni la animalele nenăscute și nu trebuie utilizat în sarcină decât dacă beneficiile potențiale justifică riscurile pentru făt. **Dacă ați putea rămâne gravidă, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficace** care să vă împiedice să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Vistide și timp de 1 lună după terminarea tratamentului.
- **Nu trebuie să vi se administreze Vistide dacă alăptați.** Nu se cunoaște dacă Vistide este transmis sugarului prin laptele uman. Deoarece multe medicamente sunt transmise prin laptele uman, mamele care alăptează trebuie sfătuite să oprească tratamentul cu Vistide sau să nu mai alăpteze în cazul continuării tratamentului cu Vistide.
- **În general, femeile infectate cu HIV nu trebuie să alăpteze,** pentru a evita riscul transmiterii HIV, prin intermediul laptelui, la sugar.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Vistide poate determina reacții adverse de scurtă durată, cum sunt astenie sau slăbiciune. **Dacă conduceți vehicule sau folosiți utilaje, discutați cu medicul** pentru a obține recomandări privind întreruperea acestor activități, în funcție de boala dumneavoastră și gradul de toleranță la medicament.

Informații importante privind unele componente ale Vistide

În cazul pacienților care urmează un regim alimentar hiposodat trebuie avut în vedere faptul că acest medicament conține 2,5 mmol (sau 57 mg) sodiu per flacon.

3. Cum se utilizează Vistide

Vistide este administrat prin perfuzie intravenoasă (picătură cu picătură într-o venă). Nu trebuie administrat prin alte metode, incluzând injectarea intraoculară (injectare directă în ochi) sau administrarea topică (pe piele). Vistide trebuie administrat de către un medic sau o asistentă medicală cu experiență în tratamentul pacienților cu SIDA.

Medicul sau asistenta medicală vor transfera doza corespunzătoare de Vistide din flacon într-o pungă de perfuzie conținând 100 ml soluție salină izotonă 0,9%. Întregul volum din pungă vă va fi perfuzat în venă, cu o viteză constantă timp de o oră, utilizând o pompă standard de perfuzie. Nu trebuie depășite doza, frecvența administrării și viteza de perfuzie recomandate. La sfârșitul acestui prospect există informații suplimentare pentru personalul sanitar, privind modul de administrare a Vistide.

Pentru scăderea riscului de afectare a rinichilor, fluidele (soluția salină izotonă) administrate pe cale intravenoasă și comprimatele de probenecid trebuie administrate în ziua în care se

perfuzează Vistide. (Vezi subpunctele „Cum se administrează medicamentul probenecid împreună cu Vistide” și „Cum se administrează fluide pe cale intravenoasă înaintea administrării Vistide”, de mai jos.)

Doza la adulți

Doza de care veți avea nevoie este calculată în funcție de greutatea dumneavoastră corporală.

Tratamentul inițial (de inducție)

Doza recomandată de Vistide la pacienții cu funcție renală normală este de 5 mg/kg, administrată **o dată pe săptămână, timp de două săptămâni consecutive.**

Tratamentul de întreținere

Începând cu a doua săptămână după finalizarea tratamentului de inducție, doza de întreținere recomandată de Vistide la pacienții cu funcția renală normală este de 5 mg/kg, administrată **o dată la două săptămâni.**

Ajustarea dozei

Dacă prezentați probleme renale, este posibil ca Vistide să nu fie tratamentul potrivit pentru dumneavoastră. Vă vor fi luate probe de urină și/sau sânge înainte de fiecare perfuzie cu Vistide pentru a vi se testa funcția renală. Pentru pacienții la care se evidențiază scăderea funcției renale, doza de Vistide poate fi întreruptă sau oprită, în funcție de caz.

Dacă vi s-a administrat accidental o doză de Vistide mai mare decât cea prescrisă, **spuneți imediat medicului.**

Cum se administrează medicamentul probenecid împreună cu Vistide

Comprimatele de probenecid se administrează pentru a reduce riscul de afectare a rinichilor.

Trebuie să vi se administreze 3 doze de comprimate de probenecid pe cale orală, în aceeași zi cu Vistide, conform următorului tabel:

Intervalul de timp	Doză
3 ore înainte începerii perfuziei cu Vistide	2 g probenecid
2 ore după terminarea perfuziei cu Vistide	1 g probenecid
8 ore după terminarea perfuziei cu Vistide	1 g probenecid
Total	4 g probenecid

Probenecid se administrează numai în aceeași zi cu Vistide.

Cum se administrează fluide pe cale intravenoasă înaintea administrării Vistide

Soluția salină izotonă are rolul de a scădea riscul de afectare a rinichilor. Trebuie să vi se administreze în total un litru de soluție salină izotonă 0,9% intravenos (picătură cu picătură într-o venă) înainte fiecărei doze de Vistide. Soluția salină izotonă trebuie perfuzat pe parcursul unei ore imediat înainte de perfuzia de Vistide. Dacă puteți tolera încărcarea suplimentară cu fluide, medicul vă poate administra un al doilea litru de fluid. Dacă se administrează, al doilea litru de soluție salină izotonă trebuie administrat fie la începutul perfuziei cu Vistide, fie imediat după aceea, și administrat pe durata a 1-3 ore. De asemenea, medicul dumneavoastră vă va recomanda să beți multe lichide.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, **adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.**

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, Vistide poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Aceste reacții adverse dispar, în general, la oprirea tratamentului cu Vistide. **Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului.**

Cea mai frecventă reacție adversă observată în cazul administrării Vistide este afectarea renală.

Reacțiile adverse foarte frecvente

(Acestea pot afecta mai mult de 1 pacient din 10)

- scăderea numărului de leucocite (globule albe) din sânge, dureri de cap, greață, vărsături, prezența proteinelor în urină, creșterea creatininei serice (un test care măsoară funcția renală), căderea părului, erupții pe piele, slăbiciune/astenie și febră.

Reacțiile adverse frecvente

(Acestea pot afecta 1 până la 10 pacienți din 100)

- inflamația la nivelul ochilor, scăderea presiunii intraoculare, dificultăți de respirație, senzația de greutate în respirație, diaree și frisoane.

Orice durere, înroșire sau mâncărime a ochiului sau modificări ale acuității vizuale trebuie raportate prompt medicului dumneavoastră, care vă va reevalua tratamentul.

După punerea pe piață a medicamentului, au fost raportate următoarele reacții adverse suplimentare: insuficiență renală, afectarea celulelor tubulare renale, inflamația pancreasului și tulburări ale auzului (scăderea auzului).

Posibile reacții adverse la probenecid

Reacțiile adverse foarte frecvente, posibil asociate cu administrarea de probenecid

(Acestea pot afecta mai mult de 1 pacient din 10)

- greață, vărsăturile, erupțiile trecătoare pe piele și febra.

Reacțiile adverse frecvente, posibil asociate cu administrarea de probenecid

(Acestea pot afecta 1 până la 10 pacienți din 100)

- dureri de cap, slăbiciune/astenie, frisoane și reacții alergice.

Pentru a scădea riscul apariției greței și/sau vărsăturilor asociate cu administrarea probenecidului, **trebuie să mâncați înainte de fiecare doză.** Pentru a reduce reacțiile adverse determinate de probenecid, medicul dumneavoastră vă poate sfătui să luați alte medicamente, cum sunt antiemetice (medicamente împotriva stării de greață), antihistaminice și/sau paracetamol.

Probenecidul poate determina și alte reacții adverse, inclusiv scăderea poftei de mâncare, durere la nivelul gingiilor, înroșirea feței, căderea părului, amețeli, scăderea numărului de globule roșii din sânge și urinare frecventă. De asemenea, au fost raportate reacții alergice, cu inflamarea pielii, mâncărime, umflare și, rar, reacții alergice severe sau reacții grave la nivelul pielii. Au fost raportate scăderea numărului de globule albe din sânge, toxicitate la nivelul ficatului și rinichilor și distrugerea globulelor roșii din sânge, precum și scăderea totală a numărului de celule din sânge și scăderea numărului de trombocite.

De aceea, înainte de a vi se administra probenecid, medicul dumneavoastră trebuie să consulte informațiile curente referitoare la siguranța probenecidului. **Trebuie să citiți de asemenea prospectul pentru probenecid.**

5. Cum se păstrează Vistide

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Vistide după data de expirare înscrisă pe etichetă.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A nu se păstra la frigider sau congela.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Informații suplimentare

Ce conține Vistide

Substanța activă din Vistide 75 mg/ml este cidofovirul. Fiecare ml conține cidofovir anhidru 75 mg. Fiecare flacon conține cidofovir anhidru 375 mg/5 ml.

Celelalte componente sunt

- Hidroxid de sodiu
- Acid clorhidric
- Apă pentru preparate injectabile

Cum arată Vistide și conținutul ambalajului

Vistide este disponibil sub formă de concentrat steril pentru soluție perfuzabilă, în flacoane din sticlă transparentă conținând 375 mg din componenta activă, cidofovirul anhidru, formulat în 5 ml apă pentru preparate injectabile, la o concentrație de 75 mg/ml. pH-ul soluției este ajustat cu hidroxid de sodiu (și acid clorhidric, dacă este necesar); soluția nu conține conservanți.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Marea Britanie

Fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

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

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

Următoarele informații sunt destinate numai personalului medical:

Flacoanele Vistide trebuie inspectate vizual înainte de utilizare. Dacă se observă particule sau modificări de culoare, flaconul nu trebuie utilizat.

Se recomandă măsuri de precauție adecvate, incluzând utilizarea echipamentului de siguranță adecvat pentru prepararea, administrarea și eliminarea Vistide. Prepararea soluției diluate de Vistide trebuie efectuată într-o hotă de siguranță biologică, cu flux laminar. Persoana care prepară soluția reconstituită trebuie să poarte mănuși chirurgicale, ochelari de protecție și un halat de tip chirurgical, închis în față, cu manșete strânse. Dacă Vistide vine în contact cu tegumentele, acestea trebuie spălate și clătite cu apă din abundență.

Doza corespunzătoare de Vistide trebuie transferată din flacon într-o pungă de perfuzie conținând 100 ml soluție salină izotonă 0,9% (normal). Întregul volum din pungă trebuie să fie perfuzat intravenos pacientului, cu o viteză constantă timp de o oră, utilizând o pompă standard de perfuzie. Nu trebuie depășite doza, frecvența administrării și viteza de perfuzie recomandate.

Stabilitatea chimică a Vistide amestecat cu soluției salină izotonă a fost demonstrată în flacoane din sticlă, pungi de perfuzie din policlorură de vinil (PVC) sau copolimer etilen/propilen și în perfuzoare intravenoase din PVC. Alte tipuri de perfuzoare și seturi de perfuzie intravenoasă nu au fost testate.

Nu a fost evaluată compatibilitatea Vistide cu soluția Ringer, Ringer lactat sau soluții perfuzabile bacteriostatice.

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată până la 24 de ore, la 2-8°C, atunci când diluarea s-a efectuat în condiții controlate și validate de aseptie. Nu se recomandă păstrarea mai mult de 24 de ore sau congelarea. Înainte de utilizare, soluțiile păstrate la frigider trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei.

Vistide este disponibil în flacoane de uz unic. Flacoanele folosite parțial trebuie aruncate.