

DODATEK I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Vistide 75 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml vsebuje 75 mg brezvodnega cidofovira. Ena viala kot zdravilno učinkovino vsebuje 375 mg/5 ml brezvodnega cidofovira.

Pomožne snovi:

Ena viala vsebuje približno 2,5 mmol (ali 57 mg) natrija na vialo (5 ml) kot sestavino pomožnih snovi. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje.

Bistra raztopina.

pH priprava je uravnan na 7,4.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vistide je indicirano za zdravljenje citomegalovirusnega (CMV) retinitisa pri odraslih s sindromom pridobljene imunske pomanjkljivosti (AIDS-om), ki nimajo motenega delovanja ledvic. Zdravilo Vistide naj bi uporabljali le, če druga zdravila niso primerna.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora predpisati zdravnik, ki ima izkušnje z vodenjem okužbe s HIV.

Pred vsako aplikacijo zdravila Vistide je treba izmeriti kreatinin v serumu in koncentracijo beljakovin v urinu. Z vsako infuzijo zdravila Vistide je treba uporabiti peroralni probenecid in intravensko fiziološko raztopino (za ustrezna priporočila glejte poglavje 4.4, za informacije, kako dobiti probenecid, pa poglavje 6.6).

Odmerjanje

Odrasli:

Začetno zdravljenje. Priporočeni odmerek cidofovira je 5 mg/kg telesne teže (v enourni intravenski infuziji s stalno hitrostjo) enkrat na teden, dva tedna zapored.

Vzdrževalno zdravljenje. Vzdrževalno zdravljenje se začne dva tedna po koncu začetnega. Priporočeni vzdrževalni odmerek cidofovira je 5 mg/kg telesne teže (v enourni intravenski infuziji s stalno hitrostjo) enkrat na dva tedna.

Prenehanje vzdrževalnega zdravljenja s cidofovirom mora biti usklajeno z lokalnimi priporočili za vodenje bolnikov, okuženih s HIV.

Starejši:

Varnost in učinkovitost zdravljenja citomegalovirusne bolezni z zdravilom Vistide pri bolnikih, starejših od 60 let, nista bili dokazani. Starejši imajo pogosto zmanjšano delovanje glomerulov, zato je treba pred aplikacijo zdravila Vistide in med njo posebno pozornost nameniti oceni delovanja ledvic.

Ledvična insuficienca:

Ledvična insuficienca [očistek kreatinina ≤ 55 ml/min ali proteinurija $\geq 2+$ (≥ 100 mg/dl)] je kontraindikacija za uporabo zdravila Vistide (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Jetrna insuficienca:

Varnost in učinkovitost zdravila Vistide pri bolnikih z boleznijo jeter nista bili dokazani, zato ga je treba pri tej populaciji bolnikov uporabljati previdno.

Pediatrična populacija:

Varnost in učinkovitost zdravila Vistide pri otrocih, mlajših od 18 let nista bili dokazani. Podatki niso na voljo. Uporaba zdravila Vistide pri otrocih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

Način uporabe

Previdnostni ukrepi potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali uporabo zdravila:

Pri pripravi, uporabi in odstranjevanju zdravila Vistide je treba upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe, vključno z uporabo primerne varnostne opreme. Raztopino zdravila Vistide je treba pripraviti v biološkem varnostnem sistemu z laminarnim pretokom. Osebe, ki pripravljajo raztopino, mora nositi kirurške rokavice, varnostna očala in spredaj zaprto kirurško haljo s stisnjenimi manšetami. Če pride zdravilo Vistide v stik s kožo, jo je treba umiti in temeljito splakniti z vodo. (Glejte poglavje 6.6.)

Zdravilo Vistide je samo za intravensko infundiranje. Ne sme se preseči priporočenega odmerka, pogostnosti uporabe in hitrosti infundiranja. Zdravilo Vistide je treba pred uporabo raztopiti s 100 mililitri 0,9-odstotne (normalne) fiziološke raztopine. Celotno količino je treba bolniku infundirati intravensko s standardno infuzijsko črpalko in stalno hitrostjo v obdobju ene ure. Za zmanjšanje morebitne nefrotoksičnosti je treba z vsako infuzijo zdravila Vistide uporabiti peroralni probenecid in intravensko predhidracijo s fiziološko raztopino (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Uporaba cidofovira je kontraindicirana pri bolnikih, ki ne morejo dobivati probenecida ali drugih zdravil, ki vsebujejo žveplo (glejte poglavje 4.4, Preprečevanje nefrotoksičnosti).

Zdravilo Vistide je kontraindicirano pri bolnikih z insuficienco ledvic (glejte poglavje 4.2).

Sočasna uporaba zdravila Vistide in drugih potencialno nefrotoksičnih sredstev je kontraindicirana (glejte poglavje 4.4).

Neposredno intraokularno injiciranje zdravila Vistide je kontraindicirano; neposredno injiciranje lahko spremljata pomembno znižanje očesnega tlaka in okvara vida.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Vistide je formulirano samo za intravensko infundiranje in se ne sme uporabljati na noben drugačen način, vključno z intraokularnim injiciranjem ali zunanje. Infundirati se ga sme samo v vene, v katerih je pretok krvi dovolj velik, da omogoča hitro raztopitev in porazdelitev.

Varnost in učinkovitost zdravila Vistide pri drugih boleznih, razen pri CMV retinitisu in pri odraslih z AIDS-om, nista bili dokazani.

Insuficienca ledvic/hemodializa

Zdravljenja z zdravilom Vistide se ne sme začeti pri bolnikih, ki imajo očistek kreatinina ≤ 55 ml/min ali proteinurijo $\geq 2+$ (≥ 100 mg/dl), ker optimalni začetni in vzdrževalni odmerki za bolnike z zmerno do hudo okvaro ledvic niso znani. Učinkovitost in varnost cidofovira pod takšnimi pogoji nista ugotovljeni.

Dokazano je, da visokopretočna hemodializa zmanjša koncentracijo cidofovira v serumu za približno 75%. Med hemodializo ekstrahirani delež odmerka znaša $51,9 \pm 11,0\%$.

Nefrotoksičnost

Od odmerka odvisni nefrotoksični učinki so med uporabo cidofovira glavni toksični pojavi, ki omejujejo odmerke (glejte poglavje 4.8). Varnost cidofovira ni ugotovljena pri bolnikih, ki dobivajo druge potencialno nefrotoksične učinkovine (npr. tenofovir, aminoglikozide, amfotericin B, foskarnet, intravenski pentamidin, adefovir in vankomicin).

Zdravila Vistide se ne sme dajati sočasno z zdravili, ki vsebujejo tenofovirdizoproksil fumarat zaradi tveganja Fanconijevega sindroma (glejte poglavje 4.5).

Zdravljenje s potencialno nefrotoksičnimi sredstvi je priporočljivo opustiti vsaj 7 dni pred začetkom zdravljenja s cidofovirom.

Pri bolnikih, ki so prejeli odmerke 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg ali 10,0 mg/kg brez sočasne uporabe probenecida, so se pojavili znaki okvare celic proksimalnih tubulov, vključno z glikozurijo, znižanjem fosfata v serumu, sečne kisline in bikarbonata v serumu ter zvišanjem kreatinina v serumu. Znaki nefrotoksičnosti so bili pri nekaterih bolnikih delno reverzibilni. Sočasna uporaba probenecida je za zmanjševanje izrazite nefrotoksičnosti cidofovira bistvena, saj omogoča sprejemljivo razmerje med koristjo in tveganji za zdravljenje s cidofovirom.

Preprečevanje nefrotoksičnosti

Vsak odmerek cidofovira mora spremljati uporaba peroralnega probenecida in primerna intravenska predhidracija s fiziološko raztopino (za informacije, kako dobiti probenecid, glejte poglavje 6.6). V vseh kliničnih preizkušanjih, pomembnih za oceno klinične učinkovitosti, so sočasno s cidofovirom uporabljali probenecid. Dva grama probenecida je treba dati 3 ure pred odmerkom cidofovira, en gram 2 uri in še en gram 8 ur po koncu enurne infuzije cidofovira (skupaj 4 grame). Za zmanjšanje verjetnosti za navzeo in/ali bruhanje, povezanih z uporabo probenecida, je treba bolnike spodbuditi, naj pred vsakim odmerkom probenecida zaužijejo hrano. Potrebna utegne biti uporaba antiemetika.

Pri bolnikih, ki doživijo simptome alergije ali preobčutljivosti za probenecid (npr. izpuščaj, zvišana telesna temperatura, mrzlica in anafilaksija), je treba razmisliti o profilaktični ali terapevtski uporabi antihistaminika in/ali paracetamola.

Uporaba cidofovira je kontraindicirana pri bolnikih, ki probenecida ne morejo dobivati zaradi klinično pomembne preobčutljivosti zanj ali za druga zdravila, ki vsebujejo žveplo. Uporaba cidofovira brez sočasne uporabe probenecida klinično ni raziskana. Postopek desenzibilizacije na probenecid ni priporočljiv.

Poleg probenecida morajo bolniki tik pred vsako infuzijo cidofovira intravensko dobiti skupno en liter 0,9-odstotne fiziološke raztopine. Bolniki, ki prenesejo dodatno obremenitev s tekočino, lahko z vsakim odmerkom cidofovira dobijo skupno do 2 litra 0,9-odstotne (normalne) fiziološke raztopine. Prvi liter fiziološke raztopine je treba infundirati v teku 1 ure tik pred infuzijo cidofovira, drugi liter (če se uporabi) pa v obdobju od 1 do 3 ur, ki se začne hkrati z infuzijo cidofovira ali takoj po njej.

Če kreatinin v serumu naraste na $\geq 44 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 0,5 \text{ mg/dl}$) ali se pojavi trajna proteinurija $\geq 2+$, je treba zdravljenje s cidofovirom prekiniti in priporočljiva je intravenska hidracija. Pri bolnikih s proteinurijo $\geq 2+$ je treba opraviti intravensko hidracijo in preiskavo ponoviti. Če je proteinurija $\geq 2+$ prisotna tudi po hidraciji, je treba zdravljenje s cidofovirom prekiniti. Nadaljnja uporaba cidofovira pri bolnikih s stalno proteinurijo $\geq 2+$ po intravenski hidraciji lahko povzroči dodatne znake okvare proksimalnih tubulov, vključno z glikozurijo, znižanjem fosfata v serumu, sečne kisline in bikarbonata v serumu ter zvišanjem kreatinina v serumu.

Če se delovanje ledvic spremeni, je treba uporabo zdravila prekiniti in morda končati. Za tiste bolnike, ki popolnoma okrevajo po okvari ledvic, ki jo je povzročil cidofovir, razmerje med koristjo in tveganji pri ponovni uvedbi cidofovira še ni raziskano.

Opazovanje bolnikov

Kaže, da je proteinurija zgođen in občutljiv kazalec nefrotoksičnih učinkov cidofovira. Pri bolnikih, ki dobivajo cidofovir, je treba koncentracijo kreatinina v serumu in beljakovin v urinu določiti v vzorcih, dobljenih v 24 urah pred vsakim odmerkom cidofovira. Prav tako je treba pred vsakim odmerkom cidofovira pregledati diferencialno krvno sliko (glejte poglavje 4.8).

Očesni neželeni učinki

Bolnikom, ki dobivajo cidofovir, je treba svetovati, naj redno opravljajo oftalmološke preglede zaradi morebitnega pojava uveitisa/iritisa in očesne hipotonije. Če v primeru uveitisa/iritisa ni odziva na zdravljenje z lokalnim kortikosteroidom ali če se stanje poslabša oziroma če se iritis/uveitis po uspešnem zdravljenju ponovi, je treba uporabo cidofovira prekiniti.

Drugo

Cidofovir je treba obravnavati kot potencialen kancerogen za človeka (glejte poglavje 5.3).

Zaradi potencialno zvečanega tveganja za očesno hipotonijo je treba zdravljenje s cidofovirom previdno pretehtati pri bolnikih z diabetesom mellitusom.

Moškim bolnikom je treba povedati, da je cidofovir pri živalih povzročil zmanjšanje teže mod in hipospermijo. Tega v kliničnih študijah cidofovira sicer niso opazili, vendar se takšne spremembe lahko pojavijo tudi pri človeku in povzročijo neplodnost. Moškim je treba svetovati, naj uporabljajo pregradno kontracepcijsko zaščito med zdravljenjem s cidofovirom in do 3 mesece po njem (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

Nadaljevati je treba z ustreznimi previdnostnimi ukrepi, da bi preprečili prenos HIV na druge.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje približno 2,5 mmol (ali 57 mg) natrija na vialo, kar morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Obstaja tveganje, da bi lahko sočasno zdravljenje z zdravilom Vistide in zdravili, ki vsebujejo tenofoviridizoproksil fumarat, povzročilo farmakodinamične interakcije in zvišanje tveganja za Fanconijev sindrom (glejte poglavje 4.4).

Probenecid zveča AUC zidovudina. Bolnike, ki jemljejo obe zdravili, je treba skrbno opazovati glede hematološke toksičnosti, ki jo povzroča zidovudin.

Za druge zaviralce nukleozidne reverzne transkriptaze (NRTI), ki se jih uporablja sočasno s probenecidom, je treba za ustrezna priporočila upoštevati njihove povzetke glavnih značilnosti.

V kliničnih preizkušanjih niso proučili interakcij cidofovira/probenecida in drugih zdravil proti HIV, ali zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje običajnih kroničnih virusnih okužb v tej populaciji, kot je s HCV in HBV povezan hepatitis.

Znano je, da probenecid zveča izpostavljenost številnim zdravilom (npr. paracetamolu, acikloviru, zaviralcem angiotenzinske konvertaze, aminosalicilni kislini, barbituratom, benzodiazepinom, bumetanidu, klofibratu, metotreksatu, famotidinu, furosemidu, nesteroidnim protivnetnim zdravilom, teofilinu in zidovudinu).

Zato je pomembno, da zdravniki, ki cidofovir/probenecid predpišejo skupaj z drugimi zdravili, preverijo veljavni povzetek glavnih značilnosti probenecida (oz. ustrezen referenčni vir o zdravilu) ter navodila za predpisovanje drugih sočasno uporabljenih zdravil, da bi dobili celotne informacije o interakcijah zdravil in drugih lastnostih posameznega zdravila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/Kontracepcija pri moških in ženskah:

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem s cidofovirom in po njem. Moškim je treba svetovati, naj uporabljajo pregradno kontracepcijsko zaščito med zdravljenjem s cidofovirom in do 3 mesece po njem (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost:

Podatkov o uporabi cidofovira pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Vistide ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje:

Ni znano, ali se cidofovir/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Med zdravljenjem s cidofovirom je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost:

Ni študij o vplivu cidofovira na sposobnost razmnoževanja moških ali žensk. Moškim bolnikom je treba povedati, da je cidofovir pri živalih povzročil zmanjšanje teže mod in hipospermijo. Tega v kliničnih študijah cidofovira sicer niso opazili, vendar se takšne spremembe lahko pojavijo tudi pri človeku in povzročijo neplodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Cidofovir ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Med zdravljenjem s cidofovirom se lahko pojavijo neželeni učinki, npr. astenija. Zdravnik se mora o tem pogovoriti z bolnikom in priporočila oblikovati individualno, glede na stanje bolezni in prenašanje zdravila.

4.8 Neželeni učinki

Spodnja tabela po organskih sistemih in pogostnosti navaja neželene učinke, ugotovljene v kliničnih preskušanjih ali med pomarketiškim spremljanjem. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) ali neznano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Med pomarketiškim obdobjem zabeleženi neželeni učinki so napisani v ležeči pisavi.

Neželeni učinki, morda ali verjetno povezani s cidofovirjem na podlagi kliničnih preskušanj in pomarketiškega spremljanja

Organski sistem	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Zelo pogosti	Nevtropenija
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	Glavobol
Očesne bolezni	
Pogosti	Iritis, uveitis, hipotonija očesa (glejte poglavje 4.4)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Neznano	Okvara sluha
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Pogosti	Dispneja

Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	Navzea, bruhanje
Pogosti	Diareja
Neznano	<i>Pankreatitis</i>
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti	Alopecija, izpuščaj
Bolezni sečil	
Zelo pogosti	Proteinurija, zvišanje kreatinina v krvi (glejte poglavje 4.4)
Pogosti	<i>Odpoved ledvic</i>
Občasni	<i>Pridobljeni Fanconijev sindrom</i>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti	Astenija, zvišana telesna temperatura
Pogosti	Mrzlica

Med primeri odpovedi ledvic (in spremembami, katerih vzrok je lahko odpoved ledvic, npr. zvišanje kreatinina v krvi, proteinurija, glikozurija), opisanimi v pomarketinškem obdobju, je bilo tudi nekaj takšnih s smrtnim izidom. Opisani so primeri akutne odpovedi ledvic po le enem ali dveh odmerkih cidofovirja.

Pojav glikozurije, proteinurije/aminacidurije, hipourikemije, hipofosfatemije in/ali hipokaliemije mora zbuditi sum na Fanconijev sindrom, povezan s cidofovirjem.

Spodnja tabela navaja neželene učinke, zabeležene v kliničnih preskušanjih, ki so morda ali verjetno povezani s probenecidom:

Organski sistem	Neželeni učinki
Bolezni živčevja	
Pogosti	Glavobol
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	Navzea, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti	Izpuščaj
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti	Zvišana telesna temperatura
Pogosti	Astenija, mrzlica

Poleg tega lahko probenecid povzroči tudi druge neželene učinke, med drugim anoreksijo, bolečine v dlesnih, zardevanje, alopecijo, omotico, anemijo in polakisurijo. Pojavile so se preobčutljivostne reakcije z dermatitisom, srbenjem, urtikarijo in, redko, anafilaksijo in Stevens-Johnsonovim sindromom. Poročali so o levkopeniji, nekrozi jeter, nefrotskem sindromu in aplastični anemiji. Pojavila se je tudi hemolitična anemija, ki je lahko povezana s pomanjkanjem G6DP. Zato je pomembno, da zdravniki, ki skupaj predpišejo probenecid in cidofovir, preverijo veljavni povzetek glavnih značilnosti probenecida (oz. ustrezen referenčni vir o zdravilu) za celotne informacije o varnosti in drugih značilnostih tega zdravila.

4.9 Preveliko odmerjanje

Opisana sta dva primera prevelikega odmerjanja cidofovira. V obeh primerih je do prevelikega odmerjanja prišlo med prvim začetnim odmerkom in nadaljnja terapija s cidofovirom ni bila uporabljena. En bolnik je dobil en sam odmerek 16,4 mg/kg, drugi bolnik pa en sam odmerek 17,3 mg/kg. Oba bolnika sta bila hospitalizirana in sta dobila profilaktični peroralni probenecid in intenzivno hidracijo 3 do 7 dni. Pri enem od teh bolnikov je prišlo do majhne prehodne spremembe v delovanju ledvic, pri drugem pa se delovanje ledvic ni spremenilo (glejte poglavje 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, nukleozidi in nukleotidi razen zaviralcev reverzne transkriptaze. Oznaka ATC: J05AB12

Splošno

Cidofovir je citidinski analog, ki deluje proti humanemu citomegalovirusu (HCMV) *in vitro* in *in vivo*. Na cidofovir so lahko občutljivi sevi HCMV, ki so odporni proti gancikloviru.

Mehanizem delovanja

Cidofovir s selektivno inhibicijo sinteze virusne DNA zavre replikacijo humanega citomegalovirusa. Biokemični podatki potrjujejo selektivno zavrtje DNA polimeraz HSV-1, HSV-2 in HCMV s cidofovirdifosfatom, aktivnim znotrajceličnim presnovkom cidofovira.

Cidofovirdifosfat zavre te virusne polimeraze v koncentracijah, ki so od 8- do 600-krat nižje od koncentracij, potrebnih za zavrtje DNA polimeraz alfa, beta in gama v človeških celicah. Vgraditev cidofovira v virusno DNA povzroči upočasnitev sinteze virusne DNA.

Cidofovir vstopi v celice z endocitozo tekoče faze ter se fosforilira v cidofovirmonofosfat in nato v cidofovirdifosfat. Podaljšano protivirusno učinkovanje cidofovira je povezano z razpolovnimi časi njegovih presnovkov; cidofovirdifosfat ostane v notranjosti celic z razpolovnim časom od 17 do 65 ur; adukt cidofovirdifosfat-holin ima razpolovni čas 87 ur.

Protivirusno delovanje

Cidofovir *in vitro* deluje proti humanemu citomegalovirusu, pripadniku družine herpesviridae. Protivirusno delovanje je opazno v koncentracijah, bistveno manjših od tistih, ki povzročijo celično smrt.

Občutljivost za cidofovir *in vitro* prikazuje naslednja preglednica:

Zavrtje razmnoževanja virusa s cidofovirom v celični kulturi	
virus	IC ₅₀ (μM)
divji tip izolatov CMV	0,7 (± 0,6)
proti gancikloviru odporni izolati CMV	7,5 (± 4,3)
proti foskarnetu odporni izolati CMV	0,59 (± 0,07)

In vivo je bilo delovanje proti HCMV potrjeno s kontroliranimi kliničnimi študijami cidofovira za zdravljenje citomegalovirusnega retinitisa pri bolnikih z AIDS-om. Čas do napredovanja citomegalovirusnega retinitisa pri bolnikih, ki so dobivali cidofovir, je bil v teh študijah statistično pomembno daljši kot pri kontrolnih bolnikih. V dveh študijah učinkovitosti (GS-93-106 in GS-93-105) je bil mediani čas do napredovanja retinitisa v zdravljenem kraku 120 dni in v nezdravljenem (odloženo zdravljenje) 22 dni (študija GS-93-106); v študiji GS-93-105 ta čas v zdravljenem kraku ni bil dosežen, v nezdravljenem (odloženo zdravljenje) pa je znašal 21 dni.

V študiji GS-93-107, opravljeni pri bolnikih z relapsom po zdravljenju z drugimi zdravili, je bil mediani čas do napredovanja retinitisa 115 dni.

Odpornost virusov

Po *in vitro*-selekciji izolatov HCMV, odpornih proti gancikloviru, so ugotovili navzkrižno odpornost med ganciklovirom in cidofovirom pri z ganciklovirom selekcioniranih mutacijah v genu DNA polimeraze HCMV, ne pa pri mutacijah v genu UL97. Pri mutantih, selekcioniranih s foskarnetom, niso ugotovili navzkrižne odpornosti med foskarnetom in cidofovirom. S cidofovirom selekcionirani

mutanti so imeli mutacijo v genu za DNA polimerazo in so bili navzkrižno odporni proti gancikloviru, a občutljivi za foskarnet.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Glavna pot izločanja cidofovira je bilo ledvično izločanje nespremenjenega zdravila s kombinacijo glomerulne filtracije in tubulne sekrecije. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic se je v 24 urah od 80 do 100-odstotnega intravenskega odmerka izločilo v urinu kot nespremenjeni cidofovir. V serumu in urinu bolnikov niso odkrili presnovkov cidofovira.

Na koncu enourne infuzije 5 mg/kg cidofovira, uporabljene sočasno s peroralnim probenecidom, je bila povprečna ($\pm$ SD) koncentracija cidofovira v serumu 19,6 ($\pm$ 7,18) μ g/ml. Povprečni celotni serumski očistek je bil 138 ($\pm$ 36) ml/h/kg, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 388 ($\pm$ 125) ml/kg in terminalni razpolovni čas izločanja 2,2 ($\pm$ 0,5) h. S posamičnimi odmerki cidofovira v odmernem območju od 3 do 7,5 mg/kg so dokazali od odmerka neodvisno kinetiko.

Vezava na beljakovine *in vitro*

Vezava cidofovira na beljakovine v plazmi ali serumu *in vitro* je bila v koncentracijskem območju od 0,25 do 25 μ g/ml cidofovira 10% ali manj.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične študije na živalih so pokazale, da so nefrotoksični učinki glavni toksični pojavi, ki omejujejo odmerek cidofovira. Nefroprotektivni učinek probenecida je pokazala 52-tedenska študija na opicah cynomolgus, ki so enkrat na teden dobile 2,5 mg/kg cidofovira intravensko in 1 g probenecida peroralno.

Kancerogeneza

V 26-tedenski študiji intravenske toksičnosti so pri subterapevtskih koncentracijah cidofovira v plazmi opazili značilno zvečanje pogostnosti mamarnih adenokarcinomov pri podganjih samicah ter karcinomov Zymbalove žleze pri podganjih samcih in samicah. V drugi študiji je subkutano injiciranje cidofovira 19 tednov zapored pri podganjih samicah povzročilo mamarne adenokarcinome že v odmerkih 0,6 mg/kg/eden. V obeh študijah so tumorje opazili v 3 mesecih uporabe. Tumorjev pa niso opazili pri opicah cynomolgus, ki so 52 tednov dobivale cidofovir intravensko enkrat na teden v odmerkih od 2,5 mg/kg/eden.

Mutagenost in vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije so pokazale, da je cidofovir *in vitro* klastogen pri 100 μ g/ml in je pri podganah in kuncih embriotoksičen.

V mikrobnih preizkusih, v katerih so raziskovali substitucijo baznih parov pri *Salmonella typhimurium* ali mutacije okvirnega položaja (*frameshift mutation*; Ames) in reverzne mutacije pri *Escherichia coli*, cidofovir ni bil mutagen v odmerkih do 5 mg/ploščico, s presnovno aktivacijo s frakcijo S-9 podganjih jeter ali brez takšne aktivacije.

Pri miših, ki so dobile velik, toksičen intraperitonealen odmerek cidofovira ($\geq$ 2.000 mg/kg), so *in vivo* opazili zvečano tvorbo mikronukleusnih polikromatičnih eritrocitov.

In vitro je cidofovir brez presnovne aktivacije (frakcija S-9) induciral kromosomske aberacije v človeških limfocitih v periferni krvi. Pri 4 raziskanih koncentracijah cidofovira (od 12,5 do 100 μ g/ml) sta odstotek okvarjenih metafaz in število aberacij na celico naraščala od koncentracije odvisno.

Moškim bolnikom je treba povedati, da je cidofovir pri živalih povzročil zmanjšanje teže mod in hipospermijo. Po intravenskem injiciranju cidofovira podganjim samcem enkrat na teden 13 tednov zapored v odmerkih do 15 mg/kg/eden niso ugotovili neželenih učinkov na plodnost ali splošno reprodukcijsko sposobnost. Podganje samice, ki so dobivale cidofovir intravensko v odmerkih 1,2 mg/kg/eden ali več enkrat na teden do 6 tednov pred parjenjem in 2 tedna po njem, so

imele manjšo velikost legla in manj živorojenih mladičev na leglo ter več zgodnjih resorpcij na leglo. Peri- in postnatalne razvojne študije, v katerih so podganje samice enkrat na dan dobivale subkutane injekcije cidofovira v odmerkih do 1,0 mg/kg/dan, in sicer od 7. dne gestacije do 21. postpartalnega dneva (približno 5 tednov), niso pokazale nobenih neželenih učinkov na sposobnost za življenje mladičev, njihovo rast, vedenje, spolno dozorevanje ali reprodukcijsko zmožnost. Vsakodnevna intravenska uporaba cidofovira med organogenezo je povzročila manjšo telesno težo plodov tako pri brejih podganah (1,5 mg/kg/dan) kot brejih samicah kunca (1,0 mg/kg/dan). Pri kuncih se je pogostnost zunanjih anomalij, anomalij mehkih tkiv in okostja pri odmerku 1,0 mg/kg/dan, ki je bil toksičen tudi za samice matere, pomembno zvečala. Odmerek, pri katerem ni bilo nobenega opaznega embriotoksičnega učinka, je bil pri podganah 0,5 mg/kg/dan in pri kuncih 0,25 mg/kg/dan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidroksid
klorovodikova kislina
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili ali topili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

Z mikrobiološkega stališča je zdravilo treba uporabiti takoj.

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 24 ur pri temperaturi od 2-8°C, če je bila raztopitev izvedena pod kontroliranimi in validiranimi aseptičnimi pogoji. Shranjevanje prek 24 ur ali zamrzovanje nista priporočljiva. Ohlajeno raztopino je treba pustiti, da se pred uporabo ogreje na sobno temperaturo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja raztopljenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5 ml viala iz prozornega stekla za enkratno uporabo, s 5 ml nominalnega polnilnega volumna. Komponente vsebnika/zapore so: viala iz prozornega borosilikatnega stekla tipa I, s teflonom prevlečen siv butilni vtični zamašek in stisnjeno aluminijsko tesnilo s plastičnim odtržnim nastavkom. Eno pakiranje vsebuje eno 5 ml vialo.

Zdravilo Vistide je na voljo v vialah za enkratno uporabo. Delno porabljene viala je treba zavreči.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Postopek priprave in apliciranja

Viala zdravila Vistide je treba pred uporabo pregledati in preveriti, da v vsebini ni delcev in da ni obarvana.

Ustrezni odmerek zdravila Vistide v aseptičnih pogojih z brizgo prenesite iz vial v infuzijsko vrečko, v kateri je 100 ml 0,9-odstotne (normalne) fiziološke raztopine, in dobro premešajte. Celotno količino je treba bolniku infundirati intravensko s standardno infuzijsko črpalko in stalno hitrostjo v obdobju ene ure. Zdravilo Vistide morajo aplicirati zdravstveni delavci, ki imajo ustrezne izkušnje z oskrbo bolnikov z AIDS-om.

Kemična in fizikalna stabilnost zdravila Vistide, zmešanega s fiziološko raztopino, je dokazana v steklenicah, infuzijskih vrečkah iz polivinilklorida (PVC) ali etilen/propilenskega kopolimera ter v ventiliranih kompletih za intravensko (i.v.) apliciranje, izdelanih na podlagi PVC. Druge vrste intravenskih cevni kompletov in infuzijskih vrečk niso raziskane.

Združljivost z Ringerjevo raztopino, Ringerjevo laktatno raztopino ali bakteriostatskimi infuzijskimi tekočinami ni raziskana.

Ravnanje in odstranjevanje

Pri pripravi, uporabi in odstranjevanju zdravila Vistide je treba upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe, vključno z uporabo primerne varnostne opreme. Raztopino zdravila Vistide je treba pripraviti v biološkem varnostnem sistemu z laminarnim pretokom. Osebe, ki pripravljajo raztopino, mora nositi kirurške rokavice, varnostna očala in spredaj zaprto kirurško haljo s stisnjenimi manšetami. Če pride zdravilo Vistide v stik s kožo, jo je treba umiti in temeljito splakniti z vodo. Ostanke zdravila Vistide in vseh drugih materialov, ki se uporabljajo za pripravo in apliciranje mešanice, je treba dati v neprepusten, proti vbodom varen vsebnik za odlaganje. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Kako dobiti probenecid

Probenecid ni dobavljen skupaj z zdravilom Vistide in ga je treba dobiti od imetnika dovoljenja za promet s probenecidom. V primeru težav z dobavo probenecida pa se je mogoče za informacije obrniti na lokalnega predstavnika imetnika dovoljenja za promet z zdravilom Vistide (glejte tudi poglavji 4.2 in 4.4).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/97/037/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 23.4.1997

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 23.4.2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

DODATEK II

- A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA,
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

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

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (glejte Dodatek I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

- **POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla

1. IME ZDRAVILA

Vistide 75 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
cidofovir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En ml vsebuje 75 mg brezvodnega cidofovira. Ena viala vsebuje 375 mg/5 ml brezvodnega cidofovira.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

natrijev hidroksid
klorovodikova kislina
voda za injekcije

Za nadaljne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala
375 mg/5 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za intravensko uporabo.
Pred uporabo raztopite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/97/037/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Viala

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Vistide 75 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
cidofovir
Samo za intravensko uporabo.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo raztopite.
Ne sme se uporabljati za intraokularno injiciranje.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

375 mg/5 ml

6. DRUGI PODATKI

EU/1/97/037/001

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Vistide 75 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje cidofovir

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Vistide in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Vistide
3. Kako uporabljati zdravilo Vistide
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Vistide
6. Dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Vistide in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Vistide se uporablja za zdravljenje okužbe oči, imenovane citomegalovirusni retinitis, pri bolnikih z AIDS-om (sindromom pridobljene imunske pomanjkljivosti). Zdravilo Vistide citomegalovirusnega retinitisa ne ozdravi, lahko pa izboljša stanje, ker upočasni napredovanje bolezni.

Varnost in učinkovitost zdravila Vistide pri drugih boleznih, razen pri citomegalovirusnem retinitisu in pri bolnikih z AIDS-om, nista bili dokazani.

Zdravilo Vistide vam mora dati zdravstveni delavec (zdravnik ali medicinska sestra) v bolnišnici.

Kaj je citomegalovirusni retinitis?

Citomegalovirusni retinitis je okužba oči, ki jo povzroča poseben virus, citomegalovirus (CMV). CMV napade očesno mrežnico in lahko povzroči poslabšanje vida in končno tudi s slepoto. Bolnike z AIDS-om zelo ogrožajo tako citomegalovirusni retinitis kot druge oblike bolezni zaradi CMV, npr. kolitis (vnetna bolezen črevesja). Takšen retinitis je treba zdraviti, da bi zmanjšali možnost oslepitve.

Zdravilo Vistide je protivirusno zdravilo, ki zavira razmnoževanje CMV tako, da ovira nastajanje virusne DNA.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Vistide

Ne uporabljajte zdravila Vistide

- Če ste alergični (*preobčutljivi*) na cidofovir ali katerikoli sestavino zdravila Vistide.
- Če ste kadarkoli imeli bolezen ledvic.
- Če ne morete jemati zdravila **probenecid**, ker imate resno alergijo na probenecid ali druga zdravila, ki vsebujejo žveplo (npr. sulfametoksazol).

Če za vas velja karkoli od zgoraj navedenega, se posvetujte z zdravnikom. **Ne smete dobiti zdravila Vistidine.**

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Vistide

- **Glavni neželeni učinek zdravljenja z zdravilom Vistide je okvara ledvic.** Da bi zmanjšali tveganje za okvaro ledvic, boste dobili **intravensko tekočino (fiziološko raztopino)** pred vsakim odmerkom zdravila Vistide in **tablete probenecida** pred in po vsakem odmerku zdravila Vistide (glejte poglavje 3 spodaj za več informacij). Zdravnik vam bo morda tudi naročil, da pijte veliko tekočin. Zdravnik bo pred vsakim odmerkom zdravila Vistide preveril delovanje vaših ledvic. Če se vam delovanje ledvic spremeni, lahko zdravnik zdravljenje z zdravilom Vistide prekine.
- **Povejte zdravniku, če imate diabetes mellitus (sladkorno bolezen).** Pri bolnikih z diabetesom je treba zdravilo Vistide uporabljati previdno, ker ga spremlja zvečano tveganje za nizek očesni tlak (*očesno hipotonijo*).
- **Med zdravljenjem z zdravilom Vistide morate redno opravljati preglede oči** zaradi morebitnega draženja, vnetja ali otekanja oči. **Če dobite bolečino, pordelost ali srbenje oči ali spremembe vida, nemudoma obvestite svojega zdravnika.**
- V študijah na živalih je zdravilo Vistide zmanjšalo težo mod in povzročilo majhno število semenčic (*hipospermijo*). Tega v študijah zdravila Vistide pri ljudeh sicer niso opazili, vendar se takšne spremembe lahko pojavijo tudi pri človeku in povzročijo neplodnost. **Moški morajo uporabljati pregradno kontracepcijsko zaščito med zdravljenjem z zdravilom Vistide in do 3 mesece po njem.**
- Zdravilo Vistide se ne uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Zdravilo Vistidine ne bo preprečilo prenosa okužbe na druge ljudi, zato **morate nadaljevati z ustreznimi previdnostnimi ukrepi, da ne okužite drugih.**

Uporaba pri otrocih

Zdravilo Vistide pri otrocih ni raziskano. **Tega zdravila se torej ne sme uporabljati pri otrocih.**

Uporaba drugih zdravil

- **Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo,** tudi če ste ga dobili brez recepta, saj lahko pride do medsebojnega delovanja z zdravilom Vistide ali probenecidom.

Zelo pomembno je, da zdravnika obvestite, ali jemljete druga zdravila, ki lahko okvarijo vaše ledvice.

Ta vključujejo:

- zdravila, ki vsebujejo tenofovir, ki se uporabljajo za zdravljenje okužb z virusom HIV-1 in/ali okužb kroničnega hepatitisa B
- aminoglikozide, pentamidin ali vankomicin (za bakterijske okužbe)
- amfotericin B (za glivične okužbe)
- foskarnet (za virusne okužbe)
- adefovir (za okužbe z virusom HBV)

Zdravljenje s temi zdravili je treba opustiti **vsaj 7 dni** pred začetkom zdravljenja z zdravilom Vistide.

- Probenecid ima lahko medsebojne učinke z drugimi zdravili, ki se pogosto uporabljajo za zdravljenje AIDS-a in z AIDS-om povezanih bolezni, npr. z zidovudinom (AZT). Če jemljete zidovudin, se morate z zdravnikom posvetovati, ali naj začasno prekinete uporabo zidovudina ali pa ob dneh, ko dobite zdravilo Vistide in probenecid, zmanjšate odmerek zidovudina za 50%.

- Možni medsebojni učinki med zdravilom Vistide in zaviralci proteaz proti HIV niso raziskani.

Uporaba zdravila Vistide skupaj s hrano in pijačo

Pred uporabo zdravila Vistide **morate zaužiti hrano**. Zdravnik vam bo morda svetoval, da pred uporabo zdravila Vistide zaužijete veliko tekočine.

Nosečnost in dojenje

- **Če ste noseči, ne smete dobiti zdravila Vistide.** Če zanosite med uporabo tega zdravila, morate nemudoma obvestiti zdravnika. Dokazano je, da zdravilo Vistide povzroča okvare pri nerojenih živalih, in se ga med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če možne koristi upravičujejo tveganja za plod. **Če lahko zanosite,** morate med zdravljenjem z zdravilom Vistide in 1 mesec po njem **uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito.**
- **Če dojite, ne smete dobiti zdravila Vistide.** Ni znano, ali se zdravilo Vistide iz materinega mleka prenaša na otroka. Ker se v materino mleko izločajo številna zdravila, morajo doječe matere nehati dobivati zdravilo Vistide, ali pa morajo nehati dojit, če še naprej dobivajo zdravilo Vistide.
- **Na splošno je priporočljivo, da ženske, okužene s HIV, ne dojijo svojih otrok,** ker se virus lahko prenese na dojenčka z materinim mlekom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Vistide lahko povzroči kratkotrajne neželene učinke, npr. utrujenost in šibkost. **Če vozite ali upravljate s stroji, se posvetujte z zdravnikom o prekinitvi dejavnosti** glede na vašo bolezen in vaše prenašanje zdravila.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Vistide

To zdravilo vsebuje 2,5 mmol (ali 57 mg) natrija na vialo, kar morate upoštevati, če ste na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

3. Kako uporabljati zdravilo Vistide

Zdravilo Vistide se daje v obliki intravenske infuzije (vkapljanja v veno). Ne sme se ga dati na drugačen način, vključno z intraokularnim injiciranjem (injicirati neposredno v oko) ali zunanje (na kožo). Zdravilo Vistide mora dati zdravnik ali medicinska sestra z ustreznimi izkušnjami v zdravljenju bolnikov z AIDS-om.

Zdravnik ali medicinska sestra bo ustrezen odmerek zdravila Vistide prenesel iz vialo v infuzijsko vrečko, v kateri je 100 ml 0,9-odstotne (normalne) fiziološke raztopine. Celotno vsebino vrečke vam bodo s standardno infuzijsko črpalko v teku ene ure s stalno hitrostjo infundirali v veno. Ne sme se preseči priporočenega odmerka, pogostnosti uporabe in hitrosti infundiranja. Ob koncu teh navodil so dodatne informacije za zdravstvene delavce za dajanje zdravila Vistide.

Da bi zmanjšali tveganje za okvaro ledvic, morate dobiti tablete probenecida in intravensko tekočino (fiziološko raztopino) na isti dan kot infuzijo z zdravilom Vistide. (Glejte spodnji podpoglavji »Kako jemati probenecid z zdravilom Vistide« in »Kako se dajejo i.v. tekočine pred zdravilom Vistide«.)

Odmerek pri odraslih

Potreben odmerek se izračuna na podlagi vaše telesne mase.

Začetno (uvajalno) zdravljenje

Priporočeni odmerek zdravila Vistide pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic je 5 mg na kg telesne mase **enkrat na teden, dva tedna zapored**.

Vzdrževalno zdravljenje

Vzdrževalno zdravljenje se začne dva tedna po koncu začetnega; priporočeni vzdrževalni odmerek zdravila Vistide pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic je 5 mg na kg telesne mase **enkrat na dva tedna**.

Prilagoditev odmerka

Če imate težave z ledvicami, zdravilo Vistide za vas morda ni primeren način zdravljenja. Pred vsako infuzijo zdravila Vistide vam bodo vzeli vzorec urina in/ali krvi za oceno delovanja ledvic. Če se izkaže, da je delovanje ledvic zmanjšano, lahko zdravnik uporabo zdravila Vistide prekine ali ustavi odvisno od vašega individualnega stanja.

Če ste pomotoma prejeli večji odmerek zdravila Vistide, kot vam je bil predpisan, **to nemudoma povejte zdravniku**.

Kako jemati probenecid z zdravilom Vistide

Tablete probenecida se uporabljajo za zmanjšanje tveganja okvare ledvic. Vzeti morate 3 odmerke tablet probenecida peroralno na isti dan kot zdravilo Vistide, kot prikazuje naslednja tabela:

Čas	Odmerek
3 ure pred začetkom infundiranja zdravila Vistide	2 g probenecida
2 uri po koncu infundiranja zdravila Vistide	1 g probenecida
8 ur po koncu infundiranja zdravila Vistide	1 g probenecida
Skupaj	4 g probenecida

Probenecid se vzame samo na isti dan, kot se da zdravilo Vistide.

Kako se dajejo i.v. tekočine pred zdravilom Vistide

Normalna fiziološka raztopina se uporablja za zmanjšanje tveganja okvare ledvic. Pred vsakim odmerkom zdravila Vistide morate dobiti skupno en liter 0,9-odstotne (normalne) fiziološke raztopine intravensko (vkapljanja v veno). Fiziološko raztopino vam morajo infundirati v enournem obdobju tik pred infuzijo zdravila Vistide. Če prenesete dodatno obremenitev s tekočino, vam zdravnik lahko da še drugi liter tekočine. V tem primeru je treba drugi liter fiziološke raztopine nastaviti bodisi na začetku infundiranja zdravila Vistide ali takoj po njegovem koncu in mora teči v obdobju od 1 do 3 ur. Zdravnik vam bo morda tudi naročil, da pijte veliko tekočin.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, **se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom**.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Vistide neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Ti neželeni učinki ponavadi izginejo, ko se zdravljenje z zdravilom Vistide konča. **Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, nemudoma obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.**

Najpogostejši neželeni učinek, opažen med uporabo zdravila Vistide, je okvara ledvic.

Zelo pogosti neželeni učinki

(Pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- znižano število belih krvnih celic, glavobol, slabost s siljenjem na bruhanje, bruhanje, beljakovine v urinu, zvišanje ravni kreatinina v serumu (merilo delovanja ledvic), izpadanje las, izpuščaj, šibkost/utrujenost in zvišana telesna temperatura.

Pogosti stranski učinki

(Pojavijo se lahko pri 1 do 10 od 100 bolnikov)

- vnetje oči, znižan očesni tlak, oteženo ali naporno dihanje, kratka sapa, driska in mrzlica.

Za vsako bolečino, pordelost ali srbenje oči in za vsako spremembo vida morate takoj povedati zdravniku, da bo lahko pretehtal vaše zdravljenje.

Dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali po prihodu zdravila na trg, vključujejo odpoved ledvic, okvaro tubulnih celic ledvic, vnetje trebušne slinavke in motnje sluha.

Možni neželeni učinki jemanja probenecida

Zelo pogosti neželeni učinki, ki so morda povezani s probenecidom

(Pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- slabost s siljenjem na bruhanje, bruhanje, izpuščaj in vročina.

Pogosti neželeni učinki, ki so morda povezani s probenecidom

(Pojavijo se lahko pri 1 do 10 od 100 bolnikov)

- vključujejo glavobol, šibkost/utrujenost, mrzlico in alergijske reakcije.

Za zmanjšanje tveganja za slabost in/ali bruhanje, ki sta povezana z jemanjem probenecida, **morate pred vsakim odmerkom probenecida zaužiti hrano**. Vaš zdravnik vam lahko naroči, da za ublažitev neželenih učinkov probenecida uporabite še druga zdravila, npr. antiemetike (zdravila proti slabosti), antihistaminike in/ali paracetamol.

Probenecid lahko povzroči tudi druge neželene učinke, kot so izguba apetita, boleče dlesni, zardevanje, izpadanje las, omotica, znižano število rdečih krvnih celic in večja pogostost odvajanja vode (uriniranja). Prišlo je do alergijskih reakcij z vnetjem kože, srbenjem in koprivnico; redko je prišlo tudi do hudih alergijskih reakcij in hudih kožnih reakcij. Poročali so o znižanem številu belih krvnih celic, jetrni toksičnosti, ledvični toksičnosti in propadu rdečih krvnih celic. Prišlo je tudi do znižanja števila vseh krvnih celic ter krvnih ploščic.

Preden vam predpiše probenecid, mora vaš zdravnik za dodatne podatke o varnosti preveriti veljavne informacije o varnosti probenecida. **Preberite tudi navodilo za uporabo probenecida.**

5. Shranjevanje zdravila Vistide

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Vistide ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Vistide

Zdravilna učinkovina v zdravilu Vistide 75 mg/ml je cidofovir. En ml vsebuje 75 mg brezvodnega cidofovira. Ena viala vsebuje 375 mg/5 ml brezvodnega cidofovira.

Pomožne snovi so:

- natrijev hidroksid
- klorovodikova kislina
- voda za injekcije

Izgled zdravila Vistide in vsebina pakiranja

Zdravilo Vistide je na voljo kot sterilni koncentrat za raztopino za infundiranje v prozornih steklenih vialah, ki vsebujejo 375 mg zdravilne učinkovine, brezvodnega cidofovira, v 5 ml vode za injekcije, tako da je koncentracija 75 mg/ml. Pripravek ima pH uravnan z natrijevim hidroksidom (in klorovodikovo kislino, če je potrebno) in ne vsebuje konzervansov.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Velika Britanija

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 79

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 79

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Navodilo je bilo odobreno

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Viale zdravila Vistide je treba pred uporabo pregledati. Če so opazni vidni delci ali obarvanje, se takšne viale ne sme uporabiti.

Pri pripravi, uporabi in odstranjevanju zdravila Vistide je treba upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe, vključno z uporabo primerne varnostne opreme. Raztopino zdravila Vistide je treba pripraviti v biološkem varnostnem sistemu z laminarnim pretokom. Osebe, ki pripravljajo raztopino, mora nositi

kirurške rokavice, varnostna očala in spredaj zaprto kirurško haljo s stisnjenimi manšetami. Če pride zdravilo Vistide v stik s kožo, jo je treba umiti in temeljito splakniti z vodo.

Ustrezen odmerek zdravila Vistide je treba prenesti iz vial v infuzijsko vrečko, ki vsebuje 100 mililitrov 0,9-odstotne (normalne) fiziološke raztopine. Celotno količino infuzijske vrečke je treba bolniku infundirati intravensko s standardno infuzijsko črpalko in stalno hitrostjo v obdobju ene ure. Ne sme se preseči priporočenega odmerka, pogostnosti uporabe in hitrosti infundiranja.

Kemična stabilnost zdravila Vistide, zmešanega s fiziološko raztopino, je dokazana v steklenih steklenicah, infuzijskih vrečkah iz polivinilklorida (PVC) ali etilen/propilenskega kopolimera ter v ventiliranih kompletih za intravensko apliciranje, izdelanih na podlagi PVC. Druge vrste intravenskih cevni kompletov in infuzijskih vrečk niso raziskane.

Združljivost zdravila Vistide z Ringerjevo raztopino, Ringerjevo laktatno raztopino in bakteriostatskimi infuzijskimi tekočinami ni raziskana.

Z mikrobiološkega stališča je zdravilo treba uporabiti takoj.

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 24 ur pri temperaturi od 2-8 °C, če je bila raztopitev izvedena pod kontroliranimi in validiranimi aseptičnimi pogoji. Shranjevanje prek 24 ur ali zamrzovanje nista priporočljiva. Ohlajene infuzijske vrečke je treba pustiti, da se pred uporabo ogrejejo na sobno temperaturo.

Zdravilo Vistide je na voljo v vialah za enkratno uporabo. Delno porabljene vial je treba zavreči.