

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vistide 75 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml съдържа 75 mg безводен цидофовир (*cidofovir*). Всеки флакон съдържа 375 mg/5 ml безводен цидофовир като активно вещество.

Помощни вещества:

Всеки флакон съдържа приблизително 2,5 mmol (или 57 mg) натрий на флакон (5 ml) като съставка от помощните вещества.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.

Прозрачен разтвор.

Съставът е коригиран до pH 7,4.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Vistide е показан за лечението на цитомегаловирусен (CMV) ретинит при възрастни със синдром на придобитата имунна недостатъчност (СПИН) и без нарушения на бъбречната функция. Vistide трябва да бъде използван само когато други лекарства се сметнат за неподходящи.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да бъде предписана от лекар с опит в лечението на HIV-инфекция.

Преди всяко прилагане на Vistide трябва да бъдат изследвани нивата на серумния креатинин и на протеините в урината. Vistide трябва да се прилага с перорален пробенецид и интравенозен физиологичен разтвор, както е описано по-долу (вж. точка 4.4 за съответни препоръки, както и точка 6.6 за информацията относно снабдяване с пробенецид).

Дозировка

*Възрастни:*

Въвеждащо лечение. Препоръчваната доза на цидофовир е 5 mg/kg телесно тегло (дадена като интравенозна инфузия с постоянна скорост в течение на 1 час), приложена веднъж седмично в 2 последователни седмици.

Поддържащо лечение. Започва две седмици след завършване на въвеждащото лечение, като препоръчваната поддържаща доза на цидофовир е 5 mg/kg телесно тегло (дадена като интравенозна инфузия с постоянна скорост в течение на 1 час), приложена веднъж на всеки две седмици.

Прекратяване на поддържащото лечение с цидофовир трябва да се обмисли в съответствие с местните препоръки за лечение на заразени с HIV пациенти.

*Популация на пациенти в напреднала възраст:*

Безопасността и ефикасността на Vistide при лечение на CMV-заболяване у пациенти над 60-годишна възраст не са били установени. Тъй като лица в напреднала възраст често имат намалена гломерулна функция, специално внимание трябва да се отдели на преценката на бъбречната функция преди и след прилагане на Vistide.

*Бъбречна недостатъчност:*

Бъбречната недостатъчност [креатининов клирънс  $\leq 55$  ml/min или  $\geq 2+$  протеинурия ( $\geq 100$  mg/dl)] е противопоказание за използването на Vistide (вж. точки 4.3 и 4.4).

*Чернодробна недостатъчност:*

Безопасността и ефикасността на Vistide при пациенти с чернодробно заболяване не са били установени и затова трябва да се използва с повишено внимание при тази популация пациенти.

*Педиатрична популация:*

Безопасността и ефикасността на Vistide при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни. Не се препоръчва употребата на Vistide при деца на възраст под 18 години.

Начин на приложение

*Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт:*

Препоръчват се подходящи предпазни мерки, включително използването на съответна екипировка за безопасност, при приготвянето, прилагането и изхвърлянето на Vistide. Приготвянето на готов за употреба разтвор на Vistide трябва да бъде направено в бокс за биологична защита с въздушен поток. Приготвящият готовия за употреба разтвор персонал трябва да носи хирургични ръкавици, защитни очила и затворена отпред престилка, подобна на хирургичните, със завързани маншети. Ако има съприкосновение на Vistide с кожата или лигавиците, измийте и изплакнете обилно с вода. (Вижте точка 6.6.)

Vistide е предназначен само за интравенозна инфузия. Не трябва да се надвишават препоръчаните доза, честота или скорост на инфузия. Преди прилагане Vistide трябва да се разтвори в 100 милилитра 0,9% (нормален) физиологичен разтвор. Целият обем трябва да бъде инфузиран интравенозно на пациента с постоянна скорост за период от 1 час, използвайки стандартна инфузионна помпа. За да се намали до минимум потенциалната нефротоксичност, с всяка инфузия на Vistide трябва да се прилага перорално пробенецид и предварително интравенозно хидратиране с физиологичен разтвор (вж. точка 4.4).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Приложението на цидофовир е противопоказано при пациенти, които не могат да приемат пробенецид или други съдържащи сулфонамид лекарства (вж. точка 4.4 Предотвратяване на нефротоксичността).

Vistide е противопоказан при пациенти с бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.2).

Едновременното приложение на Vistide и други потенциално нефротоксични лекарства е противопоказано (вж. точка 4.4).

Пряко вътреочно инжектиране на Vistide е противопоказано; прякото инжектиране може да бъде свързано със сигнификантни понижения на вътреочното налягане и влошаване на зрението.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Vistide е предназначен само за интравенозна инфузия и не трябва да се прилага по други начини, включително вътреочно инжектиране или локално. Vistide трябва да се инфузира само във вени с подходящ кръвоток, което да позволи бързото му разреждане и разпределение.

Безопасността и ефикасността на Vistide не са доказани при заболявания, различни от CMV-ретинит при възрастни със СПИН.

##### Бъбречна недостатъчност/хемодиализа

Лечението с Vistide не трябва да се започва при пациенти с креатининов клирънс  $\leq 55$  ml/min или  $\geq 2+$  протеинурия ( $\geq 100$  mg/dl), тъй като оптималната начална и поддържаща доза за пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане не е известна. Ефикасността и безопасността на цидофовир при такива условия не е установена.

Доказано е, че високоскоростна хемодиализа намалява серумните нива на цидофовир с приблизително 75%. Фракцията на дозата, екстрахирана по време на хемодиализа, е  $51,9 \pm 11,0\%$ .

##### Нефротоксичност

Дозозависима нефротоксичност е основната дозолIMITИРАЩА токсичност, свързана с приложението на цидофовир (вж. точка 4.8). Не е оценена безопасността на цидофовир при пациенти, получаващи други доказано потенциални нефротоксични агенти (напр. тенофовир, аминокликозиди, амфотерицин Б, фоскарнет, интравенозен пентамидин, адефовир и ванкомицин).

Vistide не трябва да се прилага едновременно с лекарствени продукти, съдържащи тенофовир дизопроксил fumarat, поради риск за развитие на синдром на Fanconi (вж. точка 4.5).

Препоръчва се да се спрат потенциалните нефротоксични агенти най-малко 7 дни преди започване на цидофовир.

Пациенти, лекувани при 3,0 mg/kg, 5 mg/kg или 10 mg/kg без съпътстващ пробенецид, са показали данни за увреждане на проксималните тубулни клетки, включително глюкозурия и понижаване на фосфатите в серума, пикочната киселина и бикарбоната, и повишаване на серумния креатинин. Показателите за нефротоксичност са частично обратими при някои пациенти. Съпътстващото приложение на пробенецид е от основно значение за намаляване на изявената нефротоксичност на цидофовир до степен, която води до приемлив баланс полза/риск от терапията с цидофовир.

##### Предотвратяване на нефротоксичността

Терапията трябва да се съпътства от перорално приложен пробенецид и адекватно предварително интравенозно прехидратиране с физиологичен разтвор (вж. точка 6.6 за информация за получаване на пробенецид) с всяка доза цидофовир. Всички клинични проучвания, свързани с оценка на клиничната ефикасност, са били проведени с използването на пробенецид едновременно с цидофовир. Два грама пробенецид трябва да се приложат три часа преди дозата цидофовир, а един грам трябва да се приложи на 2-ия час и също на 8-ия час след завършване на 1-часовата инфузия на цидофовир (общо 4 грама). За да се намали вероятността от гадене и/или повръщане, свързана с прилагането на пробенецид, пациентите трябва да се насърчават да поемат храна преди всяка доза пробенецид. Може да бъде необходимо използването на антиеметично средство.

При пациенти, които развиват симптоми на алергия или свръхчувствителност към пробенецид (напр. обрив, температура, студени тръпки и анафилаксия), трябва да се обмисли профилактичното или терапевтичното използване на подходящ антихистамин и/или парацетамол.

Приложението на цидофовир е противопоказано при пациенти, които не могат да получават пробенецид поради клинично сигнификантна свръхчувствителност към активното вещество или лекарствения продукт или към други сулфонамид-съдържащи лекарства. Използването на цидофовир без съпътстващо прилагане на пробенецид не е клинично проучено. Не се препоръчва използването на програма за десенсибилизиране към пробенецид.

В допълнение към пробенецид, пациентите трябва да получават интравенозно общо един литър от 0,9% (нормален) физиологичен разтвор непосредствено преди всяка инфузия на цидофовир. Пациенти, които понасят допълнителното натоварване с течност, може да получат интравенозно общо до 2 литра 0,9% физиологичен разтвор с всяка доза цидофовир. Първият литър физиологичен разтвор трябва да бъде инфузиран за период от 1 час непосредствено преди инфузията с цидофовир, а вторият литър (ако бъде даден) трябва да се инфузира за период от 1-3 часа, като се започне едновременно с инфузията на цидофовир или като се започне веднага след инфузията на цидофовир.

Терапията с цидофовир трябва да бъде прекратена и се препоръчва интравенозно хидратиране, ако серумният креатинин се повиши с  $\geq 44 \mu\text{mol/l}$  ( $\geq 0,5 \text{ mg/dl}$ ) или ако се развие трайна протеинурия  $\geq 2+$ . При пациенти, показващи  $\geq 2+$  протеинурия, трябва да се направи интравенозно хидратиране и пробата да се повтори. Ако след хидратиране все още се наблюдава  $\geq 2+$  протеинурия, лечението с цидофовир трябва да се преустанови. Ако се продължи прилагането на цидофовир на пациенти с персистираща след венозно хидратиране  $\geq 2+$  протеинурия, това може да доведе до допълнително увреждане на проксималните тубули, включително глюкозурия, понижаване на серумния фосфат, пикочната киселина и бикарбоната, както и повишаване на серумния креатинин.

Прекъсване и възможно спиране се налага при промени на бъбречната функция. За тези пациенти, които се възстановяват напълно от свързаната с цидофовир бъбречна токсичност, балансът полза/риск от повторно прилагане на цидофовир все още не е оценен.

#### Проследяване на пациента

Протеинурията се оказва ранен и чувствителен индикатор за индуцирана от цидофовир нефротоксичност. Пациентите, получаващи цидофовир, трябва да имат нива на серумен креатинин и белтък в урината, определени от проби, взети в рамките на 24 часа преди прилагането на всяка доза цидофовир. Диференциално броене на белите кръвни клетки трябва също да се прави преди прилагането на всяка доза цидофовир (вж. точка 4.8).

#### Очни събития

Пациенти, получаващи цидофовир, трябва да бъдат посъветвани да си правят редовни контролни очни прегледи за евентуална поява на увеит/ирит и очна хипотония. В случай на увеит/ирит цидофовир трябва да се прекъсне, ако няма отговор към лечението с локални кортикостероиди и състоянието се влоши или ако ирит/увеит се появи отново след успешно лечение.

#### Друго

Цидофовир трябва да се смята за потенциален карциноген у хора (вж. точка 5.3).

Трябва да се подхожда внимателно, когато се обмисля лечението с цидофовир при пациенти със захарен диабет, поради възможната повишена опасност от развитие на очна хипотония.

Пациентите от мъжки пол трябва да бъдат информирани, че у животни цидофовир предизвиква намалено тегло на тестисите и хипоспермия. Въпреки че не са наблюдавани в клинични проучвания на цидофовир, подобни изменения може да настъпят у хора и да предизвикат безплодие. Мъжете трябва да бъдат съветвани да използват механични контрацептивни методи по време на и в продължение на 3 месеца след лечение с цидофовир (вж. точки 4.6 и 5.3).

Прилагането на подходящи предпазни мерки трябва да продължи, за да се предотврати предаването на HIV.

#### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа приблизително 2,5 mmol (или 57 mg) натрий на флакон, което трябва да се има предвид от пациенти на диета с контролирано съдържание на натрий.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Съществува риск едновременното лечение с Vistide и продукти, съдържащи тенофовир дизопроксил фумарат, да предизвика фармакодинамично взаимодействие и да повиши риска от синдром на Fanconi (вж. точка 4.4).

Пробенецид увеличава AUC на зидовудин. Пациенти, получаващи и двете лекарства, трябва да бъдат строго проследявани за индуцирана от зидовудин хематологична токсичност.

За други NRTI, прилагани едновременно с пробенецид, трябва да се направи референция към тяхната съответна информация за предписване за подходящи препоръки.

Взаимодействията на цидофовир/пробенецид и анти-HIV лекарства или лекарства, прилагани за лечение на неспецифични хронични вирусни инфекции при тази популация като HCV- и HBV-свързан хепатит, не са изследвани в клинични проучвания.

Известно е, че пробенецид повишава експозицията на много вещества (напр. парацетамол, ацикловир, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, аminosалицилова киселина, барбитурати, бензодиазепини, буметанид, клофибрат, метотрексат, фамотидин, фуросемид, нестероидни противовъзпалителни средства, теофилин и зидовудин).

Затова, когато се предписват едновременно цидофовир/пробенецид с други лекарствени продукти, е важно лекуващите лекари да се консултират с актуалната КХП на пробенецид (или подходящ източник на информация на лекарствения продукт) и съответната информация за предписване на другите, едновременно прилагани лекарствени продукти, за да получат пълна информация относно лекарствените взаимодействия и други характеристики на тези продукти.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени:

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и след лечението с цидофовир. Мъжете трябва да бъдат съветвани да използват механични контрацептивни методи по време на и в продължение на 3 месеца след лечение с цидофовир (вж. точка 4.4).

##### Бременност:

Липсват данни от употребата на цидофовир при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Vistide не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

##### Кърмене:

Не е известно дали цидофовир/метаболитите се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с цидофовир.

##### Фертилитет:

Липсват проучвания относно ефекта на цидофовир върху фертилитета при мъже или жени. Пациентите от мъжки пол трябва да бъдат информирани, че у животни цидофовир предизвиква намалено тегло на тестисите и хипоспермия. Въпреки че не са наблюдавани в клинични

проучвания на цидофовир, подобни изменения може да настъпят у хора и да предизвикат безплодие.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Цидофовир повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. По време на терапията с цидофовир може да се проявят нежелани реакции, като напр. астения. Препоръчва се лекарят да обсъди този въпрос с пациента и въз основа на състоянието на болестта и поносимостта на лекарството да даде препоръките си относно конкретния случай.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Таблицата по-долу изброява нежеланите лекарствени реакции, идентифицирани чрез клинични проучвания, или постмаркетинговата система за наблюдение, по системно-органна класификация (SOC) и честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Нежеланите лекарствени реакции, установени от постмаркетинговия опит, са обозначени с курсив.

**Нежелани лекарствени реакции, възможно или вероятно свързани с цидофовир, на базата на опита от клинични проучвания и постмаркетинговата система за наблюдение**

Системо-органна класификация	Нежелани лекарствени реакции
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
Много чести	Неутропения
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Много чести	Главоболие
<b>Нарушения на очите</b>	
Чести	Ирит, увеит, хипотония на окото (вж. точка 4.4)
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	
Неизвестни	<i>Нарушение на слуха</i>
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
Чести	Диспнея
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Много чести	Гадене, повръщане
Чести	Диария
Неизвестни	<i>Панкреатит</i>
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Много чести	Алопеция, обрив
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
Много чести	Протеинурия, повишение на серумния креатинин (вж. точка 4.4)
Чести	<i>Бъбречна недостатъчност</i>
Нечести	<i>Придобит синдром на Fanconi</i>
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Много чести	Астения, повишена температура
Чести	студени тръпки

Съобщения за бъбречна недостатъчност (включително събития, възможно причинени от бъбречна недостатъчност, напр. повишен серумен креатинин, протеинурия, глюкозурия), получени от постмаркетинговата система за наблюдение, включват някои, които са били фатални. Случаи на остра бъбречна недостатъчност са съобщавани след само една или две дози цидофовир.

Откриването на глюкозурия, протеинурия/аминоацидурия, хипоурикемия, хипофосфатемия и/или хипокалиемия трябва да насочи към обмисляне на свързан с цидофовир синдром на Fanconi.

В следващата таблица са изброени нежеланите лекарствени реакции, възможно или вероятно свързани с пробенецид, на базата на опита от клинични проучвания:

Системо-органна класификация	Нежелани лекарствени реакции
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Чести	Главоболие
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Много чести	Гадене, повръщане
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Много чести	Обрив
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Много чести	Повишена температура
Чести	Астения, студени тръпки

В допълнение, пробенецид може също да предизвика други нежелани лекарствени реакции, включващи анорексия, болка във венците, зачервяване, алоpecia, замаяване, анемия и полакиурия. Възниквали са реакции на свръхчувствителност с дерматит, пруритус, уртикария и рядко анафилаксия и синдром на Stevens-Johnson. Има съобщения за левкопения, чернодробна некроза, нефротичен синдром и апластична анемия. Възниквала е и хемолитична анемия, възможно свързана с G6DP недостатъчност. Следователно, когато се предписват едновременно пробенецид с цидофовир, е важно лекаркуващите лекари да се консултират с актуалната КХП на пробенецид (или подходящ източник на информация на лекарствения продукт) за да получат пълна информация относно профила на безопасност и други характеристики на този лекарствен продукт.

#### 4.9 Предозиране

Съобщени са два случая на предозиране с цидофовир. И в двата случая предозирането е настъпило по време на първата въвеждаща доза и не е прилагана допълнителна терапия с цидофовир. Единият пациент е получил еднократна доза от 16,4 mg/kg, а другият пациент е получил еднократна доза от 17,3 mg/kg. Дватама пациенти са били хоспитализирани и са получили профилактично пробенецид перорално и интензивно хидриране в течение на 3 до 7 дни. Единият пациент е получил лека преходна промяна в бъбречната функция, докато другият пациент не е имал промяна в бъбречната функция (вж. точка 4.4).

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, нуклеозиди и нуклеотиди с изключение на инхибитори на обратната транскриптаза, АТС код: J05AB12

#### Общо

Цидофовир е аналог на цитидина с активност *in vitro* и *in vivo* срещу човешкия цитомегаловирус (HCMV). Резистентни към ганцикловир щамове на HCMV може все още да са чувствителни към цидофовир.

#### Механизъм на действие

Цидофовир потиска репликацията на HCMV чрез селективно инхибиране на синтеза на вирусната ДНК. Биохимични данни подкрепят селективното инхибиране на ДНК-полимеразите



на HSV-1, HSV-2 и HCMV от цидофовир дифосфат, активният вътреклетъчен метаболит на цидофовир.

Цидофовир дифосфат инхибира тези вирусни полимерази в концентрации, които са от 8 пъти до 600 пъти по-ниски, отколкото необходимите за инхибиране на човешките клетъчни ДНК-полимерази алфа, бета и гама. Инкорпорирането на цидофовир във вирусната ДНК води до намаление в скоростта на вирусната ДНК синтеза.

Цидофовир влиза в клетките посредством течено-фазова ендцитоза и се фосфорилира до цидофовир монофосфат, а впоследствие - до цидофовир дифосфат. Продължителните антивирусни ефекти на цидофовир са свързани с полуживота на неговите метаболити; цидофовир дифосфат се задържа в клетките с полуживот от 17-65 часа, а цидофовир фосфат-холин има полуживот от 87 часа.

#### Антивирусна активност

Цидофовир е активен *in vitro* срещу HCMV, член на семейството *Herpesviridae*. Антивирусна активност се наблюдава при концентрации, сигнификантно по-ниски от тези, които предизвикват клетъчна смърт.

Чувствителността към цидофовир *in vitro* е показана в следващата таблица.

Инхибиране от цидофовир на вирусната мултипликация в клетъчна култура	
Вирус	IC <sub>50</sub> (µM)
Изолати от див тип CMV	0,7 (± 0,6)
Изолати от ганцикловир-резистентен CMV	7,5 (± 4,3)
Изолати от фоскарнет-резистентен CMV	0,59 (± 0,07)

*In vivo* активността срещу HCMV е била потвърдена с контролирани клинични проучвания на цидофовир за лечение на CMV-ретинит при пациенти със СПИН, които са показали статистически сигнификантно забавяне във времето до прогресия на CMV-ретинита при пациенти на лечение с цидофовир в сравнение с контролни пациенти. Средните времена до прогресия на ретинита в двете проучвания за ефикасност (GS-93-106 и GS-93-105) са били 120 дни и не са били достигнати при групите на лечение, срещу съответно 22 дни и 21 дни при групите без лечение (с отложено третиране).

В проучването GS-93-107, проведено при пациенти, които са получили рецидив след лечение с други средства, средното време до прогресия на ретинита е било 115 дни.

#### Вирусна резистентност

След селекция *in vitro* на ганцикловир-резистентни изолати от HCMV, кръстосана резистентност между ганцикловир и цидофовир е наблюдавана с ганцикловир-селектираните мутации в ДНК-полимеразния ген на HCMV, но не и с мутации на гена UL97. При фоскарнет-селектирани мутанти не е била установена кръстосана резистентност между фоскарнет и цидофовир. Цидофовир-селектираните мутанти са имали мутация в ДНК-полимеразния ген и са били с кръстосана резистентност към ганцикловир, но чувствителни към фоскарнет.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Главният път за елиминиране на цидофовир е бъбречна екскреция на непроменено лекарство посредством комбинация на гломерулна филтрация и тубуларна секреция. При пациенти с нормална бъбречна функция, 80% до 100% от интравенозната доза се възстановява в урината в течение на 24 часа като непроменен цидофовир. В серума или урината на пациенти не са установени метаболити на цидофовир.

В края на 1-часова инфузия на 5 mg/kg цидофовир, приложен едновременно с перорален пробенецид, средната ( $\pm$  стандартно отклонение) концентрация на цидофовир в серума е била 19,6 ( $\pm$  7,18)  $\mu\text{g/ml}$ . Средните стойности на общия серумен клирънс, обем на разпределение при равновесно състояние и терминалния елиминационен полуживот са били съответно 138 ( $\pm$  36) ml/час/kg, 388 ( $\pm$  125) ml/kg и 2,2 ( $\pm$  0,5) часа. Дозо-независима кинетика е била демонстрирана с еднократни дози на цидофовир, дадени в диапазон на дозата от 3 до 7,5 mg/kg.

#### Свързване с протеини *in vitro*

Свързването *in vitro* на цидофовир с плазмен или серумен протеин е било 10% или по-малко при концентрация на цидофовир в диапазона от 0,25 до 25  $\mu\text{g/ml}$ .

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклинични изследвания върху животни са показали, че нефротоксичността е основната дозо-лимитираща токсичност на цидофовир. Доказателство за нефропротективния ефект на пробенецид е било показано в 52-седмично проучване, проведено при маймуни *Cynomolgus*, при които веднъж седмично е бил приложен 2,5 mg/kg цидофовир интравенозно заедно с 1 g пробенецид, даден перорално.

#### Карциногенеза

В 26-седмично проучване на токсичността при интравенозно прилагане е наблюдавано сигнификантно повишена поява на аденокарциноми на млечната жлеза у женски плъхове и на карциноми на жлезата на Zymbal при мъжки и женски плъхове при субтерапевтични плазмени нива на цидофовир. В отделно изследване, подкожно инжектиране на цидофовир веднъж седмично в продължение на 19 последователни седмици е довело до аденокарциноми на млечната жлеза у женски плъхове дори при ниски дози като 0,6 mg/kg/седмица. И в двете проучвания са наблюдавани тумори в рамките на 3 месечно прилагане. Не са наблюдавани тумори в маймуни *Cynomolgus*, на които интравенозно е прилаган цидофовир веднъж седмично в продължение на 52 седмици в дози до 2,5 mg/kg/седмично.

#### Мутагенност и репродуктивна токсичност

Изследвания са показали, че цидофовир е кластогенен *in vitro* в доза 100  $\mu\text{g/ml}$  и е ембриотоксичен при плъхове и зайци.

В нива на дозата до 5 mg/петра, цидофовир не е предизвикал мутагенен отговор в присъствие и в отсъствие на метаболитно активиране на чернодробната S-9 фракция у плъх в микробиален тест, включващ *Salmonella typhimurium* за "base-pair" замествания или "frameshift" мутации (Ames) и *Escherichia coli* за обратни мутации.

Повишено образуване на микроядрени полихроматични еритроцити е било наблюдавано *in vivo* у мишки, получаващи интраперитонеално висока токсична доза цидофовир ( $\geq$  2 000 mg/kg).

Цидофовир е предизвикал хромозомни аберации в лимфоцити от човешка периферна кръв *in vitro* без метаболитно активиране (S-9 фракция). При четирите изпитани нива на цидофовир (12,5 до 100  $\mu\text{g/ml}$ ), процентът на увредени метафази и броят на аберациите за една клетка е бил повишен в зависимост от концентрацията.

Пациентите от мъжки пол трябва да бъдат информирани, че у животни цидофовир предизвиква намалено тегло на тестисите и хипоспермия. Не са наблюдавани нежелани ефекти върху фертилитета или общата репродуктивност при мъжки плъхове след интравенозни инжекции на цидофовир веднъж седмично в течение на 13 последователни седмици в седмични дози до 15 mg/kg. Женски плъхове, получавали интравенозно веднъж седмично доза от 1,2 mg/kg/седмица или по-висока с продължителност до 6 седмици преди чифтосване и на 2 седмици след това, са имали намален брой на потомството, намален брой живи раждания при едно потомство, както и увеличен брой ранни резорбции при едно потомство. Изследвания на пери- и постнаталното развитие, при които женски плъхове са получавали веднъж дневно

подкожни инжекции на цидофовир в дневни дози до 1,0 mg/kg от 7-ия ден на бременността до 21-ия ден след раждането (приблизително 5 седмици), не е довело до нежелани лекарствени реакции върху жизнеспособността, растежа, поведението, половото узряване или репродуктивната способност на потомството. Ежедневното интравенозно прилагане на цидофовир по време на периода на органогенеза е довело до намалено телесно тегло на фетусите, когато цидофовир е бил прилаган на бременни плъхове в доза 1,5 mg/kg/ден и на бременни зайци в доза 1,0 mg/kg/ден. У фетусите при зайци е настъпила сигнификантно повишена честота на външни, мекотъканни и скелетни аномалии при доза от 1,0 mg/kg/ден, която е била токсична също и за майката. Дневните дози, при които не е бил наблюдаван ембриотоксичен ефект, са били 0,5 mg/kg при плъхове и 0,25 mg/kg при зайци.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев хидроксид  
Хлороводородна киселина  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или разредители, с изключение на посочените в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

От микробиологична гледна точка този продукт трябва да се използва незабавно.

Химичната и физична стабилност в периода на използване е доказана за не повече от 24 часа при 2-8°C, когато разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия. Не се препоръчва съхраняване за повече от 24 часа или замразяване. Преди употреба охладените разтвори трябва да се оставят да се затоплят до стайна температура.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 30°C. Да не се съхранява в хладилник или замразява.

За условията на съхранение на разредения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

### **6.5 Данни за опаковката**

Прозрачни стъклени флакони от 5 ml с 5 ml номинален обем на напълване. Компонентите на опаковката/капачката включват: боросиликатни тип I стъклени флакони, сиви бутилови запушалки с тefлоново покритие и алуминиеви обкатки с отчупващо се пластмасово капаче. Всяка опаковка съдържа един 5-милилитров флакон.

Vistide се предлага във флакони за еднократна употреба. Частично използваните флакони трябва да бъдат изхвърлени.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

#### Метод за приготвяне и прилагане

Преди прилагане флаконите с Vistide трябва да бъдат внимателно разгледани за видими частици и обезцветяване.

Прехвърлете със спринцовка при асептични условия съответната доза Vistide от флакона в инфузионен сак, съдържащ 100 ml 0,9% (нормален) физиологичен разтвор и разбъркайте добре. Целият обем трябва да бъде инфузиран интравенозно на пациента с постоянна скорост за период от 1 час, използвайки стандартна инфузионна помпа. Vistide трябва да се прилага от медицински специалисти със съответен опит в грижата за пациенти със СПИН.

Химичната и физичната стабилност на Vistide, смесен с физиологичен разтвор, е доказана в стъклени бутилки, в инфузионни сакове от поливинилхлорид (PVC) или от кополимер етилен/пропилен, както и в изработени от PVC клапни комплекти за интравенозно приложение. Не са проучени други типове комплекти за интравенозно приложение и сакове за инфузия.

Не е правена оценка на съвместимостта с разтвор на Ringer, лактатен разтвор на Ringer или бактериостатични инфузионни течности.

#### Употреба и изхвърляне

Препоръчват се подходящи предпазни мерки, включително използването на съответна екипировка за безопасност, при приготвянето, прилагането и изхвърлянето на Vistide. Приготвянето на готов за употреба разтвор на Vistide трябва да бъде направено в бокс за биологична защита с въздушен поток. Приготвящият готовия за употреба разтвор персонал трябва да носи хирургични ръкавици, защитни очила и затворена отпред престилка, подобна на хирургичните, със завързани маншети. Ако има съприкосновение на Vistide с кожата или лигавиците, измийте и изплакнете обилно с вода. Излишният Vistide и всички други материали, използвани при изготвяне на сместа и прилагането ѝ, трябва да бъдат поставени за изхвърляне в устойчив на течове и пробиви контейнер. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### Снабдяване с пробенецид

Пробенецид не се доставя с Vistide и трябва да бъде получен чрез Притежателя на разрешението за употреба на пробенецид. Все пак, в случай на затруднение при снабдяването с пробенецид, трябва да се свържете за информация с местния представител на Притежателя на разрешението за употреба на Vistide (вж. също точки 4.2 и 4.4).

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gilead Sciences International Limited  
Cambridge  
CB21 6GT  
Великобритания

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/97/037/001

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 23 април 1997  
Дата на последно подновяване: 23 април 2007

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО,  
ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО,  
ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

**Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба



**A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

Картонена кутия

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Vistide 75 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор  
Cidofovir

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всеки ml съдържа 75 mg безводен цидофовир. Всеки флакон съдържа 375 mg/5 ml безводен цидофовир.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Натриев хидроксид  
Хлороводородна киселина  
Вода за инжекции

За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 флакон  
375 mg/5 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Само за интравенозно приложение.  
Да се разтвори преди употреба.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C. Да не се съхранява в хладилник или замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gilead Sciences Intl Ltd  
Cambridge  
CB21 6GT  
Великобритания

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/97/037/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**Флакон**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Vistide 75 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор  
Cidofovir  
Само за интравенозно приложение.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

Да се разтвори преди употреба.  
Не трябва да се прилага чрез вътреочно инжектиране.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

375 mg/5 ml

**6. ДРУГО**

EU/1/97/037/001

**Б. ЛИСТОВКА**

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

## ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

### Vistide 75 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор Цидофовир (Cidofovir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

#### В тази листовка:

1. Какво представлява Vistide и за какво се използва
2. Преди да използвате Vistide
3. Как да използвате Vistide
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Vistide
6. Допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Vistide и за какво се използва

Vistide се използва за лечението на инфекция на очите, наречена CMV-ретинит, при пациенти със СПИН (синдром на придобитата имунна недостатъчност). Vistide няма да излекува CMV-ретинита, но може да подобри състоянието Ви, като забави напредването на болестта.

Безопасността и ефикасността на Vistide не са доказани при заболявания, различни от CMV-ретинит при пациенти със СПИН.

Vistide трябва да се прилага от медицински специалист (лекар или медицинска сестра) в болнични условия.

#### Какво представлява CMV-ретинитът?

CMV-ретинитът е инфекция на окото, предизвикана от вирус, наречен цитомегаловирус (CMV). CMV атакува ретината на окото и може да причини загуба на зрението и евентуално да доведе до слепота. Пациенти със СПИН са с висок риск за развитие на CMV-ретинит или други форми на заболяване от CMV, като напр. колит (възпалително заболяване на червата). Лечението на CMV-ретинита е необходимо, за да намали вероятността от ослепяване.

Vistide е антивирусно лекарство, което блокира репликацията на CMV чрез намеса в образуването на вирусната ДНК.

#### 2. Преди да използвате Vistide

##### Не използвайте Vistide

- Ако сте алергични (*свръхчувствителни*) към цидофовир или към някоя от останалите съставки на Vistide;
- Ако някога сте имали бъбречно заболяване;

- **Ако не можете да приемате лекарството пробенецид** поради тежка алергия към пробенецид или към други сулфонамид-съдържащи лекарства (напр. сулфаметоксазол).

Ако някое от тези състояния се отнася за вас, обсъдете го с Вашия лекар. **Не трябва да Ви се прилага Vistide.**

#### **Обърнете специално внимание при употребата на Vistide**

- **Бъбречното увреждане е основната нежелана реакция на лечението с Vistide.** За да се намали рискът от увреждане на бъбреците, Вие ще получавате **интравенозно течности (нормален физиологичен разтвор)** преди всяка доза Vistide и **таблетки пробенецид** преди и след всяка доза Vistide (вж. точка 3 по-долу за повече информация). Вашият лекар може също да ви каже да пиете много течности. Вашият лекар ще проследява бъбречната Ви функция преди всяка доза Vistide. Лечението Ви с Vistide може да бъде спряно от Вашия лекар, ако настъпят промени в бъбречната функция.
- **Уведомете Вашия лекар, ако имате захарен диабет.** Vistide трябва да се използва внимателно при пациенти с диабет, поради възможната опасност от развитие на ниско налягане в окото (*очна хипотония*).
- **По време на лечението с Vistide трябва да имате редовни контролни очни прегледи** за възможно дразнене на окото, възпаление или подуване. **Ако се появи болка, зачервяване или сърбеж на окото или промени на зрението, незабавно уведомете Вашия лекар.**
- При животни Vistide е причинил намалено тегло на тестисите и малък брой сперматозоиди (*хипоспермия*). Въпреки че не са наблюдавани в проучвания при хора, такива промени може да настъпят при хора и да причинят безплодие. **Мъжете трябва да използват механични контрацептивни методи по време на и в продължение на 3 месеца след лечение с Vistide.**
- Vistide не се използва за лечение на HIV-инфекции. Vistide няма да попречи да предадете HIV-инфекцията на други хора и следователно **трябва да продължите прилагането на предпазни мерки за предотвратяване инфектирането на други хора.**

#### **Употреба при деца**

Vistide не е проучван при деца. Затова **това лекарство не трябва да се използва при деца.**

#### **Употреба на други лекарства**

- **Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства,** включително и такива, отпускани без рецепта, тъй като те може да взаимодействат с Vistide или пробенецид.

**Много е важно да информирате Вашия лекар, ако приемате други медикаменти, които може да увредят бъбреците ви.**

Те включват:

- лекарства, съдържащи тенофовир, които се използват за лечение на HIV-1 инфекция и/или хронична инфекция с хепатит В
- аминогликозиди, пентамидин или ванкомицин (за бактериални инфекции)
- амфотерицин Б (за гъбичкова инфекция)
- фоскарнет (за вирусна инфекция)
- адефовир (за инфекция с HBV)

Тези лекарства трябва да се спрат **най-малко 7 дни** преди приема на Vistide.

- Пробенецид може да взаимодейства с други лекарства, често използвани при лечението на СПИН и свързани със СПИН заболявания, например зидовудин (AZT). Ако вземате зидовудин, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали временно да спрете приема на зидовудин, или да намалите с 50% дозата на зидовудин в дните, когато се прилагат Vistide и пробенецид.
- Не е проучена възможността за взаимодействия между Vistide и анти-HIV протеазни инхибитори.

### Употреба на Vistide с храни и напитки

Преди да Ви се приложи Vistide **трябва да приемете храна**. Вашият лекар може да Ви каже да пиете много течности преди да приемете Vistide.

### Бременност и кърмене

- **Не трябва да Ви бъде даван Vistide, ако сте бременна.** Ако забременеете, докато получавате това лекарство, трябва незабавно да информирате Вашия лекар. Показано е, че Vistide предизвиква увреждане на неродени животни и не трябва да се използва по време на бременност, освен ако вероятните ползи оправдават рисковете за плода. **Ако има вероятност да забременеете, трябва да използвате ефективен метод на контрацепция**, който да Ви предпази от забременяване по време на лечението с Vistide и 1 месец след това.
- **Не трябва да Ви се дава Vistide, ако сте кърмачка.** Не е известно дали Vistide се предава на бебето чрез човешкото мляко. Тъй като много лекарства преминават в човешкото мляко, кърмачките трябва да спрат приема на Vistide или да спрат кърменето, ако продължават да получават Vistide.
- **Най-общо, жени с HIV, не трябва да кърмят**, за да се избегне предаването на HIV на детето чрез кърмата.

### Шофиране и работа с машини

Vistide може да предизвика краткотрайни нежелани реакции като умора или слабост. **Ако шофирате или работите с машини, обсъдете това с Вашия лекар**, за да получите съвет относно спиране на тези дейности според болестта Ви и поносимостта Ви към лекарството.

### Важна информация относно някои от съставките на Vistide

Това лекарство съдържа 2,5 mmol (или 57 mg) натрий на флакон, което трябва да се има предвид, ако сте на диета с контролиран прием на натрий.

### 3. Как да използвате Vistide

**Vistide се прилага чрез интравенозна инфузия (венозна система).** Не трябва да бъде прилаган по други начини, включително вътреочно инжектиране (директна инжекция в окото) или локално (върху кожата). Vistide трябва да бъде прилаган от лекар или медицинска сестра с подходящ опит за лечение на болни със СПИН.

Лекарят или сестрата ще прехвърлят съответната доза Vistide от флакона в сак за инфузия, съдържащ 100 ml 0,9% (нормален) физиологичен разтвор. Целият обем на сака ще бъде инфузиран интравенозно при постоянна скорост в продължение на 1 час, с помощта на



стандартна инфузионна помпа. Не трябва да се надвишават препоръчаната доза, честотата на използване или скоростта на инфузия. В края на настоящата листовка има допълнителна информация за медицинските специалисти, относно това как да прилагат Vistide.

**За да се намали риска от увреждане на бъбреците, в деня на всяка инфузия на Vistide трябва да се дават таблетки пробенецид и интравенозно течности (физиологичен разтвор).** (Вижте подточки “Как да приемате пробенецид с Vistide” и “Как се прилагат интравенозно течности преди Vistide” по-долу.)

### **Доза при възрастни**

Необходимата Ви доза се изчислява на база телесното Ви тегло.

#### **Начално (въвеждащо) лечение**

Препоръчаната доза на Vistide при пациенти с нормална бъбречна функция е 5 mg на килограм телесно тегло, дадена **веднъж седмично в 2 последователни седмици.**

#### **Поддържащо лечение**

Започва две седмици след провеждане на въвеждащото лечение, като препоръчаната поддържаща доза на Vistide при пациенти с нормална бъбречна функция е 5 mg на килограм телесно тегло, дадена **веднъж на всеки две седмици.**

#### **Коригиране на дозата**

**Ако имате проблеми с бъбреците,** Vistide може би не е подходящо лечение за Вас. Преди всяка инфузия на Vistide ще Ви се вземат проби от урината и/или кръвта и ще се използват за изследване на бъбречната функция. За пациентите с доказателство за намалена бъбречна функция, Вашата доза Vistide може да бъде прекъсната или спряна в зависимост от индивидуалния случай.

Ако по невнимание Ви е приложен повече Vistide от предписаното, **уведомете незабавно Вашия лекар.**

### **Как да приемате пробенецид с Vistide**

**Таблетките пробенецид се дават, за да се намали риска от увреждане на бъбреците.** Трябва да приемете 3 дози таблетки пробенецид перорално в същия ден, когато се прилага Vistide, както е показано в следващата таблица:

<b>Време</b>	<b>Доза</b>
3 часа преди началото на инфузията с Vistide	2 g пробенецид
2 часа след края на инфузията с Vistide	1 g пробенецид
8 часа след края на инфузията с Vistide	1 g пробенецид
<b>Общо</b>	<b>4 g пробенецид</b>

Пробенецид се приема само в същия ден, когато се прилага Vistide.

### **Как се прилагат интравенозно течности преди Vistide**

**Нормален физиологичен разтвор се дава, за да се намали риска от увреждане на бъбреците.** Преди всяка доза Vistide трябва да получавате интравенозно (венозна система) общо един литър 0,9% (нормален) физиологичен разтвор. Физиологичният разтвор трябва да бъде инфузиран в течение на 1 час непосредствено преди инфузията на Vistide. Ако може да понесете допълнително натоварване с течности, Вашият лекар може да приложи втори литър течност. Ако е приложен, вторият литър физиологичен разтвор трябва да бъде приложен или в началото на инфузията с Vistide или непосредствено след това, като бъде инфузиран за период от 1 до 3 часа. Вашият лекар може също да Ви каже да пиете много течности.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, Vistide може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Тези нежелани реакции обикновено изчезват при прекратяването на лечението с Vistide. **Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля незабавно уведомете Вашия лекар или фармацевт.**

Най-честата нежелана реакция, наблюдавана при Vistide, е увреждане на бъбреците.

##### Много чести нежелани реакции

*(Може да засегнат повече от 1 на всеки 10 пациенти)*

- намален брой на бели кръвни клетки, главоболие, гадене, повръщане, протеин в урината, увеличение на серумния креатинин (показател за бъбречната функция), косопад, обрив, слабост/умора и повишена температура.

##### Чести нежелани реакции

*(Може да засегнат 1 до 10 на всеки 100 пациенти)*

- възпаление на очите, намалено вътреочно налягане, затруднено или тежко дишане, задух, разстройство и студени тръпки.

**Всяка болка, зачервяване или сърбеж на очите, или промени във Вашето зрение трябва веднага да бъдат съобщени на Вашия лекар, за да може да се преразгледа лечението Ви.**

Допълнителни реакции, съобщени от постмаркетинговия опит, включват бъбречна недостатъчност, увреждане на бъбречните тубулни клетки, възпаление на панкреаса и нарушение на слуха.

##### Възможни нежелани реакции при прием на пробенецид

##### Много чести нежелани лекарствени реакции, възможно свързани с пробенецид

*(Може да засегнат повече от 1 на всеки 10 пациенти)*

- гадене, повръщане, обрив и повишена температура.

##### Чести нежелани реакции, вероятно свързани с пробенецид

*(Може да засегнат 1 до 10 на всеки 100 пациенти)*

- главоболие, слабост/умора, студени тръпки и алергични реакции.

За да се намали рискът от гадене и/или повръщане, свързани с приема на пробенецид, **трябва да се храните преди всяка доза.** Вашият лекар може да Ви каже да вземате други лекарствени продукти като антиеметици (лекарства против повръщане), антихистамини и/или парацетамол, за да се намалят нежеланите лекарствени реакции на пробенецид.

Пробенецид може да предизвика също и други нежелани лекарствени реакции, включващи загуба на апетит, възпалени венци, зачервяване, косопад, замайване, намален брой на червените кръвни клетки и увеличена честота на отделяната урина. Възниквали са алергични реакции с възпаление на кожата, сърбеж, уртикария и рядко тежки алергични реакции и сериозни реакции на кожата. Има съобщения за намален брой на белите кръвни клетки, чернодробна токсичност,

бъбречна токсичност и разрушаване на червените кръвни клетки. Възниквали са намаления в броя на кръвните клетки и броя на тромбоцитите.

Следователно, преди да Ви даде пробенецид, Вашият лекар трябва да се консултира с актуалната информация за предписване относно безопасността на пробенецид. **Вие също трябва да прочетете листовката на пробенецид.**

## 5. Как да съхранявате Vistide

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Vistide след срока на годност, отбелязан върху етикета.

Да не се съхранява над 30°C. Да не се съхранява в хладилник или замразява.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Допълнителна информация

### Какво съдържа Vistide

**Активното вещество на Vistide 75 mg/ml е цидофовир.** Всеки ml цидофовир съдържа 75 mg безводен цидофовир. Всеки флакон съдържа 375 mg/5 ml безводен цидофовир.

### Другите съставки са

- Натриев хидроксид
- Хлороводородна киселина
- Вода за инжекции

### Как изглежда Vistide и какво съдържа опаковката

Vistide се предлага като стерилен концентрат за инфузионен разтвор, в прозрачни стъклени флакони, съдържащи 375 mg от активното вещество, безводен цидофовир, приготвен в 5 ml вода за инжекции в концентрация 75 mg/ml. Съставът е рН коригиран с натриев хидроксид (и хлороводородна киселина, ако е нужно) и не съдържа консерванти.

### Притежател на разрешението за употреба

Gilead Sciences International Limited  
Cambridge  
CB21 6GT  
Великобритания

### Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

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

**Magyarország**

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

**Česká republika**

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

**Malta**

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

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**France**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

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

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

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

#### **Дата на последно одобрение на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Преди употреба флаконите с Vistide трябва да бъдат внимателно разгледани. Флаконът не трябва да се използва, ако се наблюдават видими частици или обезцветяване.

За приготвянето, прилагането и изхвърлянето на Vistide се препоръчват съответни предпазни мерки, включително използването на подходяща защитна екипировка. Приготвянето на разреден разтвор на Vistide трябва да бъде направено в бокс за биологична защита с ламинарен въздушен поток. Приготвящият разтвора персонал трябва да носи хирургични ръкавици, защитни очила и затворена отпред престилка, подобна на хирургичните, със завързани маншети. Ако има съприкосновение на Vistide с кожата или лигавиците, измийте и изплакнете обилно с вода.

Съответната доза Vistide трябва да се прехвърли от флакона в сак за инфузия, съдържащ 100 ml 0,9% (нормален) физиологичен разтвор. Целият обем на сака трябва да се инфузира интравенозно във вената на пациента при постоянна скорост в продължение на 1 час, използвайки стандартна инфузионна помпа. Не трябва да се надвишават препоръчаната доза, честотата на използване или скоростта на инфузия.

Химичната стабилност на Vistide, смесен с физиологичен разтвор, е доказана в стъклени бутилки, в инфузионни сакове от поливинилхлорид (PVC) или от кополимер етилен/пропилен, както и в изработени от PVC клапни комплекти за интравенозно приложение. Не са проучени други типове комплекти за интравенозно приложение и сакове за инфузия.

Не е правена оценка на съвместимостта на Vistide с разтвор на Рингер, лактатен разтвор на Рингер или бактериостатични инфузионни течности.

**От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно.**

**Химичната и физична стабилност в периода на използване е доказана за не повече от 24 часа при 2-8°C, когато разтварянето е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.** Съхранение над 24 часа или замразяване не се препоръчва. Преди употреба охладените инфузионни сакове трябва да се оставят да се затоплят до стайна температура.

Vistide се предоставя във флакони за еднократна употреба. Частично използваните флакони трябва да бъдат изхвърлени.