

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

Přípavek již není registrován

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vistide 75 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden mililitr obsahuje cidofovirum anhydricum 75 mg. Jedna injekční lahvička obsahuje 375 mg/5 ml léčivé látky cidofovirum anhydricum.

Pomocné látky:

Jedna injekční lahvička (5 ml) obsahuje přibližně 2,5 mmol (57 mg) sodíku, který je součástí pomocných látek.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku.

Čirý roztok.

Složení je upraveno na hodnotu pH 7,4.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Vistide je indikován k léčbě CMV retinitidy u dospělých se syndromem získané imunodeficiency (AIDS) a bez renální dysfunkce. Vistide by se měl používat pouze v případech, kdy jsou jiné léky považovány za nevhodné.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu může předepisovat pouze lékař se zkušenostmi s léčbou HIV infekce.

Před každým podáním přípravku Vistide mají být vyšetřeny koncentrace kreatininu v séru a bílkoviny v moči. Vistide je nutné podávat současně s perorálním probenecidem a intravenózním fyziologickým roztokem, jak je popsáno níže (viz bod 4.4 pro příslušná doporučení a bod 6.6 pro informace o získání probenecidu).

Dávkování

*Dospělí:*

Zahajovací léčba. Doporučená dávka cidofoviru je 5 mg/kg tělesné hmotnosti (podaná jako intravenózní infuze při konstantní rychlosti během 1 hodiny) podávaná jednou týdně dva po sobě následující týdny.

Udržovací léčba. Začíná dva týdny po ukončení zahajovací léčby a doporučená udržovací dávka cidofoviru je 5 mg/kg tělesné hmotnosti (podaná jako intravenózní infuze při konstantní rychlosti během 1 hodiny) podávaná jednou za dva týdny.

Ukončení udržovací léčby cidofovirem je nutné zvážit s ohledem na místní doporučení pro léčbu pacientů s HIV infekcí.

#### *Populace starších pacientů:*

Bezpečnost a účinnost přípravku Vistide v léčbě onemocnění CMV u pacientů starších 60 let nebyla stanovena. Protože starší osoby mají často sníženou glomerulární funkci, je zapotřebí věnovat zvláštní pozornost hodnocení funkce ledvin před podáním a během podání přípravku Vistide.

#### *Nedostatečnost ledvin:*

Nedostatečnost ledvin [clearance kreatininu  $\leq 55$  ml/min nebo proteinurie 2+ a vyšší ( $\geq 100$  mg/dl)] je kontraindikací pro používání přípravku Vistide (viz bod 4.3 a bod 4.4).

#### *Jaterní nedostatečnost:*

Bezpečnost a účinnost přípravku Vistide u pacientů s onemocněním jater nebyla stanovena a proto by měl být této populaci pacientů podáván s opatrností.

#### *Pediatrická populace:*

Bezpečnost a účinnost přípravku Vistide u dětí do 18 let nebyla ještě stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Podávání přípravku Vistide dětem do 18 let se nedoporučuje.

#### *Způsob podání*

##### *Opatření při zacházení s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním:*

Při přípravě, podání a likvidaci přípravku Vistide se doporučuje dodržovat příslušná bezpečnostní opatření, včetně použití příslušného bezpečnostního vybavení. Příprava rekonstituovaného roztoku přípravku Vistide se má provádět v bezpečnostním boxu s laminárním prouděním. Pracovníci připravující rekonstituovaný roztok musí mít chirurgické rukavice, bezpečnostní brýle a operační plášť se zavazováním na zádech a s úpletovými manžetami. Pokud se Vistide dostane do kontaktu s kůží, pečlivě umyjte a řádně opláchněte vodou příslušnou oblast. (Viz bod 6.6.)

Vistide je určen pouze pro intravenózní infuzi. Doporučené dávky, frekvence podávání nebo rychlost infuze nesmí být překročeny. Před podáním musí být Vistide rozpuštěn v 100 ml 0,9% (normálního) fyziologického roztoku. Celý objem se pacientovi podá intravenózně infuzí, při konstantní rychlosti po dobu 1 hodiny pomocí standardní infuzní pumpy. K minimalizaci potenciální nefrotoxicity je nutné s každou infuzí přípravku Vistide podat perorální probenecid a provést prehydrataci intravenózním fyziologickým roztokem (viz bod 4.4).

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku.

Podávání cidofoviru je kontraindikováno u pacientů, kterým není možno podávat probenecid nebo jiné přípravky obsahující sulfanilamid (viz bod 4.4 Prevence nefrotoxicity).

Vistide je kontraindikován u pacientů s nedostatečností ledvin (viz bod 4.2).

Současné podávání přípravku Vistide a dalších potenciálně nefrotoxických látek je kontraindikováno (viz bod 4.4).

Přímá intraokulární injekce přípravku Vistide je kontraindikovaná. Přímá injekce může vést k významnému snížení nitroočního tlaku a zhoršení zraku.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Vistide je určen pouze pro intravenózní infuzi a nesmí být podáván jinými způsoby, včetně intraokulární injekce ani topicky. Vistide smí být podán v infuzi pouze do žil s přiměřeným průtokem krve, aby bylo umožněno rychlé naředění a distribuce.

Bezpečnost a účinnost přípravku Vistide nebyla prokázána pro jiná onemocnění než CMV retinitidu u dospělých s AIDS.

### Nedostatečnost ledvin/hemodialýza

Terapie přípravkem Vistide nesmí být zahájena u pacientů s clearance kreatininu  $\leq 55$  ml/min nebo proteinurií 2+ a vyšší ( $\geq 100$  mg/dl), protože nejsou známy optimální zahajovací a udržovací dávky u pacientů se středně těžkým až těžkým poškozením ledvin. Účinnost a bezpečnost cidofoviru u těchto onemocnění nebyla zkoumána.

Bylo prokázáno, že „high flux“ hemodialýzou lze dosáhnout snížení hladin cidofoviru v séru přibližně o 75%. Hemodialýzou se odstraní  $51,9 \pm 11,0\%$  podané dávky.

### Nefrotoxicita

Nefrotoxicita závislá na dávce představuje hlavní toxický účinek limitující velikost podané dávky cidofoviru (viz bod 4.8). Bezpečnost cidofoviru nebyla hodnocena u pacientů užívajících jiné látky, o nichž je známo, že jsou potenciálně nefrotoxické (např. tenofovir, aminoglykosidy, amfotericin B, foskarnet, intravenózní pentamidin, adefovir a vankomycin).

Vistide se nemá z důvodu rizika Fanconioho syndromu podávat současně s léčivými přípravky s obsahem tenofovir-disoproxyl-fumarátu (viz bod 4.5).

Léčbu potenciálně nefrotoxickými látkami je doporučeno ukončit nejméně 7 dní před zahájením léčby cidofovirem.

U pacientů léčených dávkami 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg nebo 10 mg/kg bez současného podávání probenecidu došlo k poškození buněk proximálních tubulů včetně glykosurie, poklesu hladiny fosfátů, kyseliny močové a bikarbonátů v séru a zvýšení kreatininu v séru. U některých pacientů byly příznaky nefrotoxicity částečně reverzibilní. Současné podání probenecidu je nezbytné pro zmírnění případné nefrotoxicity cidofoviru na míru, kdy je přijatelný poměr přínosu/rizika léčby cidofovirem.

### Prevence nefrotoxicity

Léčba musí být doplněna perorálně podávaným probenecidem a dostatečnou intravenózní prehydratací fyziologickým roztokem (viz bod 6.6 pro informace o získání probenecidu) s každou dávkou cidofoviru. Všechny klinické studie týkající se klinického hodnocení účinnosti cidofoviru byly prováděny se současným podáváním probenecidu. Tři hodiny před dávkou cidofoviru se podávají 2 g probenecidu a 1 g se podá za 2 a 8 hodin po ukončení hodinové infuze cidofoviru (celková dávka je tedy 4 g probenecidu). Aby se snížila možnost vzniku nauzey a/nebo zvracení spojených s podáním probenecidu, pacientům je doporučeno najíst se před každou dávkou probenecidu. Může být nezbytné podání antiemetika.

U pacientů, u kterých se vyvinou příznaky alergie nebo přecitlivělosti na probenecid (např. vyrážka, horečka, zimnice a anafylaxe), je třeba zvážit profylaktické nebo terapeutické použití příslušného antihistaminika a/nebo paracetamolu.

U pacientů, kteří nemohou dostávat probenecid vzhledem ke klinicky významné přecitlivělosti na léčivou látku nebo přípravek nebo na jiné přípravky obsahující sulfanilamid, je podání cidofoviru kontraindikováno. Používání cidofoviru bez současného podání probenecidu nebylo dosud klinicky zkoušeno. Nedoporučuje se používat program ke snížení přecitlivělosti na probenecid.

Kromě probenecidu musí dostat pacienti celkem 1 litr 0,9% (normálního) fyziologického roztoku intravenózně bezprostředně před každou infuzí cidofoviru. Pacienti, kteří mohou tolerovat další přísun tekutin, mohou dostat s každou dávkou cidofoviru celkem až 2 litry 0,9% fyziologického roztoku intravenózně. První litr fyziologického roztoku se podává po dobu 1 hodiny bezprostředně před infuzí cidofoviru a, pokud se podá druhý litr, pak se podává infuze po dobu 1-3 hodin počínaje spolu s infuzí nebo bezprostředně po infuzi cidofoviru.

Pokud koncentrace kreatininu v séru vzroste o  $\geq 44$   $\mu\text{mol/l}$  ( $\geq 0,5$  mg/dl) nebo pokud se objeví přetrvávající proteinurie 2+ a vyšší, léčba cidofovirem má být přerušena a je doporučeno provést intravenózní hydrataci. Pacienty s proteinurií 2+ a vyšší je nutné hydratovat a vyšetření se poté zopakuje. Pokud i po hydrataci přetrvává proteinurie 2+ a vyšší, léčba cidofovirem musí být ukončena.

Pokud se u pacientů s proteinurií 2+ a vyšší, která přetrvává i po intravenózní hydrataci, pokračuje v léčbě cidofovirem, může to vést k dalšímu poškození buněk proximálních tubulů, včetně glykosurie, poklesu fosfátů, kyseliny močové a bikarbonátů v séru a zvýšení kreatininu v séru.

Při změnách funkce ledvin je třeba léčbu přerušit a případně i ukončit. U pacientů, kteří se plně uzdravili z nefrotoxicity způsobené cidofovirem, nebyl dosud hodnocen poměr přínosu a rizika nového zahájení léčby cidofovirem.

#### Sledování pacienta

Zdá se, že proteinurie je časným a citlivým indikátorem nefrotoxicity vyvolané cidofovirem. Pacientům léčeným cidofovirem musí být prováděna vyšetření kreatininu v séru a bílkoviny v moči ze vzorků odebraných do 24 hodin před podáním každé dávky cidofoviru. Před každou dávkou cidofoviru je nutné rovněž vyšetřit diferenciální počet bílých krvinek (viz bod 4.8).

#### Oční příhody

Pacientům užívajícím cidofovir je doporučeno docházet na pravidelné oční vyšetření kvůli možnému výskytu uveitidy/iritidy a oční hypotonie. V případě uveitidy/iritidy je nutné cidofovir vysadit, nereaguje-li pacient na léčbu topickými kortikosteroidy nebo se onemocnění zhoršuje, případně pokud se uveitida/iritida po úspěšné léčbě znovu objeví.

#### Jiné

Cidofovir je nutné považovat za potenciální lidský kancerogen (viz bod 5.3).

Je třeba opatrnosti při zvažování léčby cidofovirem u pacientů s diabetes mellitus, a to vzhledem k potenciálně zvýšenému riziku rozvoje oční hypotonie.

Mužům je nutné sdělit, že cidofovir způsobil u zvířat pokles hmotnosti varlat a hypospermii. I když tento nálezný nebyl v klinických studiích s cidofovirem pozorován, mohou se tyto změny u člověka objevit a způsobit tak neplodnost. Mužům je nutné doporučit používat během léčby cidofovirem a 3 měsíce po léčbě bariérovou metodu antikoncepce (viz body 4.6 a bod 5.3).

Je nutné nadále dodržovat veškerá opatření k zabránění přenosu HIV.

#### Pomocné látky

Tento přípravek obsahuje přibližně 2,5 mmol (nebo 57 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, což je nutné vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Existuje riziko, že souběžná léčba přípravkem Vistide a přípravků obsahujících tenofovir-disoproxyl-fumarát vyvolá farmakodynamickou interakci a zvýší riziko vzniku Fanconiho syndromu (viz bod 4.4).

Probenecid zvyšuje AUC zidovudinu. Pacienty užívající oba léky je nutné důkladně sledovat, zda se u nich neobjeví známky hematologické toxicity vyvolané zidovudinem.

Pokud mají být souběžně s probenecidem podávány jiné NRTI přípravky (nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy) je nutné nahlédnout do jejich informací o přípravku a vyhledat příslušná doporučení.

V klinických studiích nebyly hodnoceny interakce cidofoviru/probenecidu a přípravků proti HIV nebo přípravků užívaných k léčbě běžných chronických virových infekcí u této skupiny pacientů, jako je hepatitida vyvolaná HCV a HBV.

O probenecidu je známo, že zvyšuje expozici mnoha látek (např. paracetamolu, acykloviru, inhibitorů ACE, kyseliny aminosalicilové, barbiturátů, benzodiazepinů, bumetanidu, klofibrátu, methotrexátu, fámotidinu, furosemidu, NSAID, teofylinu a zidovudinu).

Při současném předepsání cidofoviru/probenecidu a dalších látek je proto nutné se seznámit s aktuální verzí SPC probenecidu (nebo jiným vhodným zdrojem) a příslušnou informací pro preskripci dalších souběžně podávaných přípravků, pro získání úplných informací týkajících se lékových interakcí a jiných vlastností těchto přípravků.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen:

Ženy ve fertilním věku musí během léčby cidofovirem a po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci. Mužům je nutné doporučit používat během léčby cidofovirem a 3 měsíce po léčbě bariérovou metodu antikoncepce (viz bod 4.4).

##### Těhotenství:

Údaje o podávání cidofoviru těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Vistide se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

##### Kojení:

Není známo, zda se cidofovir/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby cidofovirem přerušeno.

##### Fertilita:

Neexistují žádné studie vlivu cidofoviru na fertilitu mužů a žen. Mužům je nutné sdělit, že cidofovir způsobil u zvířat pokles hmotnosti varlat a hypospermii. I když tento nálezn nebyl v klinických studiích s cidofovirem pozorován, mohou se tyto změny u člověka objevit a způsobit tak neplodnost.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Cidofovir má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Během léčby cidofovirem se mohou objevit nežádoucí účinky jako je astenie. Je doporučeno, aby lékař projednal toto riziko s pacientem a na základě stavu jeho onemocnění a snášenlivosti léku mu dal příslušná individuální doporučení.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

V tabulce je uveden seznam nežádoucích účinků zaznamenaných během klinických studií nebo sledování po uvedení přípravku na trh podle tříd orgánových systémů a četnosti. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Četnosti jsou definovány jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ) a četnost není známa (četnost není možné z dostupných zdrojů určit). Nežádoucí účinky zaznamenané po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny kurzívou.

**Nežádoucí účinky s možnou nebo pravděpodobnou souvislostí s podáváním cidofoviru, získané na základě zkušeností z klinických studií a sledování po uvedení přípravku na trh**

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Velmi časté	Neutropenie
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté	Bolest hlavy
<b>Poruchy oka</b>	
Časté	Iritida, uveitida, oční hypotonie (viz bod 4.4)

<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Četnost není známa	<i>Zhoršení sluchu</i>
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Časté	Dušnost
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté	Nauzea, zvracení
Časté	Průjem
Četnost není známa	<i>Zánět slinivky břišní</i>
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Velmi časté	Alopecie, vyrážka
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Velmi časté	Proteinurie, zvýšená hladina kreatininu v krvi (viz bod 4.4)
Časté	<i>Selhání ledvin</i>
Méně časté	<i>Získaný Fanconioho syndrom</i>
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Velmi časté	Astenie, horečka
Časté	Zimnice

Při sledování po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy selhání ledvin (a příhody možná způsobené selháním ledvin, např. zvýšená hladina kreatininu v krvi, proteinurie, glykosurie), z nichž některé byly fatální. Byly rovněž hlášeny případy akutního selhání ledvin po pouze jedné nebo dvou dávkách cidofoviru.

Při jakémkoliv nález glykosurie, proteinurie/aminoacidurie, hypouricémie, hypofosfatémie a/nebo hypokalémie by měl být okamžitě vzat v úvahu Fanconioho syndrom související s podáním cidofoviru.

V následující tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky v možné nebo pravděpodobné souvislosti s podáváním probenecidu, získané na základě zkušeností z klinických studií:

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté	Bolest hlavy
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté	Nauzea, zvracení
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Velmi časté	Vyrážka
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Velmi časté	Horečka
Časté	Astenie, zimnice

Probenecid může dále způsobit jiné nežádoucí účinky jako anorexii, bolest dásní, návaly horka, alopecii, závrať, anémii a polakisurii. Objevily se reakce z přecitlivělosti s dermatitidou, svěděním, kopřivkou a vzácně s anafylaxií a Stevens-Johnsonovým syndromem. Byly hlášeny i leukopenie, nekróza jater, nefrotický syndrom a aplastická anémie. Objevila se též hemolytická anémie, která může souviset s nedostatkem G6DP. Při současném předepsání cidofoviru a probenecidu je proto nutné se seznámit s aktuální verzí SPC probenecidu (nebo jiným vhodným zdrojem) pro získání úplných informací o bezpečnostním profilu a ostatních vlastnostech tohoto přípravku.

#### 4.9 Předávkování

Byly popsány dva případy předávkování cidofovirem. V obou případech došlo k předávkování během první úvodní dávky a nebyla pak podána již žádná další dávka cidofoviru. Jeden pacient dostal jednorázovou dávku 16,4 mg/kg a druhý nemocný dostal jednorázovou dávku 17,3 mg/kg. Oba pacienti byli hospitalizováni a dostali profylakticky perorální probenecid a byli intenzivně hydratováni

po dobu 3 až 7 dní. U jednoho pacienta se vyskytly mírné přechodné změny funkce ledvin, zatímco u druhého pacienta nebyly žádné změny funkce ledvin pozorovány (viz bod 4.4).

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémové použití, nukleosidy a nukleotidy s výjimkou inhibitorů reverzní transkriptázy, ATC kód: J05AB12

#### Obecně

Cidofovir je analog cytidinu s aktivitou proti lidskému cytomegaloviru (HCMV) *in vitro* a *in vivo*. Kmeny HCMV, které jsou rezistentní na ganciklovir mohou být ještě citlivé na cidofovir.

#### Mechanismus účinku

Cidofovir potlačuje replikaci HCMV selektivní inhibicí syntézy virové DNA. Biochemická data podporují selektivní inhibici DNA polymeráz HSV-1, HSV-2 a HCMV cidofovir difosfátem, což je aktivní intracelulární metabolit cidofoviru.

Cidofovir difosfát inhibuje tyto virové polymerázy v koncentracích, které jsou 8-600x nižší než koncentrace potřebné k inhibici lidských buněčných polymeráz alfa, beta a gama. Inkorporace cidofoviru do virové DNA má za následek snížení rychlosti syntézy virové DNA.

Cidofovir vstupuje do buněk pomocí tekuté fáze endocytózy a je fosforylován na cidofovir monofosfát a následně na cidofovir difosfát. Protrahované antivirové účinky cidofoviru souvisí s poločasem jeho metabolitů. Cidofovir difosfát přetrvává uvnitř buněk s poločasem 17-65 hodin. Sloučenina cidofovir fosfát-cholin má poločas 87 hodin.

#### Antivirový účinek

Cidofovir je *in vitro* účinný proti HCMV, který je členem třídy Herpesviridae. Antivirová účinnost je pozorována v koncentracích významně pod těmi, které způsobují smrt buněk.

Citlivost na cidofovir *in vitro* je uvedena v následující tabulce:

Inhibice dělení viru cidofovirem v buněčné kultuře	
Virus	IC <sub>50</sub> (μM)
divoký typ izolátů CMV	0,7 (± 0,6)
izoláty CMV rezistentní na ganciklovir	7,5 (± 4,3)
izoláty CMV rezistentní na foskarnet	0,59 (± 0,07)

Aktivita *in vivo* proti HCMV byla potvrzena v kontrolovaných klinických studiích s cidofovirem v léčbě CMV retinitidy u pacientů s AIDS, které prokázaly statisticky významné opoždění v době progresu CMV retinitidy u pacientů léčených cidofovirem v porovnání s kontrolní skupinou pacientů. Medián doby do progresu retinitidy ve dvou studiích účinnosti (studie GS-93-106 a GS-93-105) byl 120 dní (případně nedošlo k progresi) u léčených ramen oproti 22 a 21 dnům v neléčených ramenech (odložená léčba).

Ve studii GS-93-107, která byla prováděna u pacientů s relapsem po léčbě jinými látkami, byl medián doby do progresu retinitidy 115 dní.

#### Virová rezistence

Po *in vitro* selekci izolátů HCMV rezistentních na ganciklovir byla pozorována zkřížená rezistence mezi ganciklovirem a cidofovirem u ganciklovirem selektovaných mutací genu HCMV DNA polymerázy, avšak nikoliv u mutací genu UL97. U foskarnetem selektovaných mutací nebyla pozorována žádná zkřížená rezistence mezi foskarnetem a cidofovirem. Cidofovirem selektované



mutanty měly mutaci genu DNA polymerázy a byla u nich zkřížená rezistence na ganciklovir, byly však citlivé na foskarnet.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hlavní cestou eliminace cidofoviru bylo renální vylučování nezměněného léku kombinací glomerulární filtrace a tubulární sekrece. U pacientů s normální funkcí ledvin se 80-100% intravenózně podané dávky dostalo do moče během 24 hodin jako nezměněný cidofovir. V séru nebo moči pacientů nebyly zjištěny žádné metabolity cidofoviru.

Na konci hodinové infuze cidofoviru v dávce 5 mg/kg podaného současně s perorálním probenecidem byla střední ( $\pm$ SD) sérová koncentrace cidofoviru 19,6 ( $\pm$ 7,18)  $\mu$ g/ml. Střední hodnota celkové sérové clearance byla 138 ( $\pm$ 36) ml/h/kg, průměrná hodnota distribučního objemu v ustáleném stavu byla 388 ( $\pm$ 125) ml/kg a průměrná hodnota terminálního eliminačního poločasu byla 2,2 ( $\pm$ 0,5) h. U jednorázově podaných dávek cidofoviru podávaného v dávkovacím rozmezí 3-7,5 mg/kg byla prokázána kinetika nezávislá na dávce.

### Vazba na bílkoviny *in vitro*

Vazba cidofoviru *in vitro* na bílkoviny plazmy nebo séra byla 10% nebo menší v rozmezí koncentrací cidofoviru 0,25-25  $\mu$ g/ml.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické studie u zvířat prokázaly, že nefrotoxicita byla hlavním toxickým projevem, který omezoval dávku cidofoviru. Důkaz nefroprotektivního účinku probenecidu byl podán v 52týdenní studii provedené u opic kmene cynomolgus, kterým byl podáván cidofovir v dávce 2,5 mg/kg jednou týdně intravenózně spolu s perorálním probenecidem v dávce 1 g.

### **Kancerogeneze**

Ve 26týdenní studii hodnotící kancerogenitu intravenózně podávaného cidofoviru byl pozorován významně zvýšená incidence adenokarcinomu mammy u samic potkanů a Zymbalova glandulárního karcinomu u samců i samic potkanů, a to při subterapeutických plazmatických koncentracích cidofoviru. V separátní studii vedlo podávání subkutánních injekcí cidofoviru jednou týdně po dobu 19 po sobě jdoucích týdnů k rozvoji adenokarcinomu mammy u samic potkanů v již tak nízkých dávkách jako 0,6 mg/kg/týden. V obou studiích byly tumory pozorovány po 3 měsících podávání léku. U opic kmene cynomolgus, kterým byl podáván cidofovir intravenózně jednou týdně po dobu 52 týdnů v dávkách až 2,5 mg/kg/týden, nebyly pozorovány žádné tumory.

### **Mutagenita a reprodukční toxicita**

Studie prokázaly, že cidofovir je klastogenní *in vitro* v dávce 100  $\mu$ g/ml a embryotoxický u potkanů a králíků.

Při podávání cidofoviru v dávkách až 5 mg/plotnu nebyla pozorována žádná mutagenní odpověď, a to v přítomnosti i při chybění metabolické aktivace jaterní frakce S-9 potkanů, při mikrobiálních analýzách u *Salmonella typhimurium* na párové mutace baze nebo frameshiftových mutací (Ames) a u *Escherichia coli* na reverzní mutace.

U myší, které dostaly vysokou toxickou intraperitoneální dávku cidofoviru ( $\geq$  2 000 mg/kg), byl *in vivo* pozorován vzestup formace mikronukleárních polychromatických erytrocytů.

Cidofovir indukoval chromozomální aberace u lidských lymfocytů periferní krve *in vitro* bez metabolické aktivace (frakce S-9). Při 4 testovaných koncentracích cidofoviru (12,5-100  $\mu$ g/ml) vzrostlo procento poškozených metafází a počet aberací na buňku, a to v závislosti na koncentraci.

Mužům je nutné sdělit, že cidofovir způsobil u zvířat pokles hmotnosti varlat a hypospermii. Po intravenózních injekcích cidofoviru podávaných samcům potkanů po dobu 13 po sobě jdoucích týdnů v dávkách až 15 mg/kg/týden nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu nebo celkovou

reprodukcí. U samic potkanů, kterým byl podáván cidofovir intravenózně 1x týdně v dávkách 1,2 mg/kg/týden nebo vyšších po dobu až 6 týdnů před pářením a po dobu 2 týdnů po páření, byla pozorována snížená velikost vrhu a snížený počet živě narozených mláďat na vrh a zvýšená časná resorpce na vrh. Ve studiích perinatálního a postnatálního vývoje, ve kterých samice potkanů dostávaly subkutánní injekce cidofoviru jednou denně v dávkách až 1,0 mg/kg/den od 7. dne gestace až do 21. dne po vrhu (přibližně 5 týdnů) nebyly pozorovány žádné účinky na životaschopnost, růst, chování, pohlavní zralost nebo reprodukční kapacitu potomků. Denní intravenózní podávání cidofoviru březím samicím potkanů v dávkách 1,5 mg/kg/den a březím samicím králíků v dávkách 1,0 mg/kg/den v období organogeneze vedlo ke snížení tělesné hmotnosti plodů. U králíků došlo v dávkách 1 mg/kg/den k významnému zvýšení incidence vnějších anomálií, anomálií měkkých tkání a kosterních anomálií. Tyto dávky byly rovněž toxické pro matku. Dávky, u kterých nebyl pozorován embryotoxický vliv, byly u potkanů 0,5 mg/kg/den a u králíků 0,25 mg/kg/den.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

hydroxid sodný  
kyselina chlorovodíková  
voda na injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky nebo rozpouštědly s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

Z mikrobiologického hlediska je nutné přípravek použít okamžitě.

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána po dobu až 24 hodin při teplotě 2-8°C, pokud naředění probíhá za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Uchovávání po dobu delší než 24 hodin nebo zmrazení se nedoporučuje. Roztoky uchovávané v lednici se před použitím mají ponechat při pokojové teplotě ohřát.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C. Chraňte před chladem nebo mrazem.

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

5 ml injekční lahvičky z čirého skla s 5 ml nominálním plnicím objemem. Složky obalu a uzávěru jsou: injekční lahvičky z borosilikátového skla typu I, šedé butylové zastrkovací zátky s teflonovým povrchem a hliníkové prohýbané uzávěry s odklapávacím plastickým krytem. Jedno balení obsahuje jednu 5 ml injekční lahvičku.

Vistide se dodává v injekčních lahvičkách pro jedno použití. Částečně použité injekční lahvičky musí být zlikvidovány.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

### Způsob přípravy a podání

Před podáním zkontrolujte vizuálně injekční lahvičky s přípravkem Vistide, zda neobsahují viditelné částice a zda není změněna barva přípravku.

Za aseptických podmínek přeneste stříkačkou příslušnou dávku přípravku Vistide z injekční lahvičky do infuzního vaku obsahujícího 100 ml 0,9% (normálního) fyziologického roztoku a pečlivě promíchejte. Celý objem se pacientovi podá intravenózně infuzí, při konstantní rychlosti po dobu 1 hodiny pomocí standardní infuzní pumpy. Vistide by měli podávat pouze zdravotničtí pracovníci s dostatečnou zkušeností s péčí o pacienty s AIDS.

Chemická a fyzikální stabilita přípravku Vistide smíchaného s fyziologickým roztokem byla prokázána ve skleněných lahvích, v infuzních vacích složených z polyvinylchloridu (PVC) nebo z kopolymeru etylen/propylen a u setů pro i.v. podávání s ventilem na bázi PVC. Jiné typy hadiček i.v. setů a infuzních vaků nebyly zkoumány.

Nebyla zkoumána kompatibilita s Ringerovým roztokem, Ringerovým roztokem s laktátem nebo bakteriostatickými infuzními tekutinami.

### Zacházení s lékem a jeho likvidace

Při přípravě, podání a likvidaci přípravku Vistide se doporučuje dodržovat příslušná bezpečnostní opatření, včetně použití příslušného bezpečnostního vybavení. Příprava rekonstituovaného roztoku přípravku Vistide se má provádět v bezpečnostním boxu s laminárním prouděním. Pracovníci připravující rekonstituovaný roztok musí mít chirurgické rukavice, bezpečnostní brýle a operační plášť se zavazováním na zádech a s úpletovými manžetami. Pokud se Vistide dostane do kontaktu s kůží, pečlivě umyjte a řádně opláchněte vodou příslušnou oblast. Zbylý Vistide a všechn ostatní materiál použitý při přípravě a podání roztoku musí být pro likvidaci umístěn do nádoby odolné proti prosakování a propíchnutí. Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### Získání probenecidu

Probenecid se nedodává s přípravkem Vistide a je nutné ho získat od držitele rozhodnutí o registraci probenecidu. V případě obtíží se získáním probenecidu je třeba kontaktovat místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci přípravku Vistide (viz též body 4.2 a 4.4).

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences International Limited  
Cambridge  
CB21 6GT  
Velká Británie

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/97/037/001

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace : 23.4.1997  
Datum posledního prodloužení : 23.4.2007

## 10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury <http://www.ema.europa.eu/>.

Přípavek již není registrován

**PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**

Přípavek již není registrován

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY REGISTRACE**

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADENÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neuplatňuje se.

Přípavek již není registrován

**PŘÍLOHA III**

**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

Přípavek již není registrován

**A. OZNAČENÍ NA OBALU**

Přípavek již není registrován



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Papírová skládačka

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vistide 75 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku  
Cidofovirum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden mililitr obsahuje 75 mg bezvodého cidofoviru. Jedna injekční lahvička obsahuje 375 mg/5 ml bezvodého cidofoviru.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

hydroxid sodný  
kyselina chlorovodíková  
voda na injekci

Další informace naleznete v příbalové informaci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

1 injekční lahvička  
375 mg/5 ml

### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Pouze pro intravenózní podání.  
Před použitím naředit.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C. Chraňte před chladem nebo mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gilead Sciences Intl Ltd  
Cambridge  
CB21 6GT  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/97/037/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVEDENÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU****Injekční lahvička****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Vistide 75 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku  
Cidofovirum  
Pouze pro intravenózní podání.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím naředit.  
Nesmí být podáno intraokulární injekcí.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

375 mg/5 ml

**6. JINÉ**

EU/1/97/037/001

**B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

Přípavek již není registrován

## PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

### Vistide 75 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku Cidofovirum

#### **Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

#### **V příbalové informaci naleznete:**

1. Co je Vistide a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vistide používat
3. Jak se Vistide používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Vistide uchovávat
6. Další informace

#### **1. Co je přípravek Vistide a k čemu se používá**

**Vistide se používá k léčbě oční infekce nazývané CMV retinitida u pacientů s AIDS (syndrom získané imunodeficience).** Vistide nevyлéčí infekci CMV retinitidy, může však zlepšit Váš stav tím, že oddálí progresi onemocnění.

Bezpečnost a účinnost přípravku Vistide nebyla prokázána pro jiná onemocnění než CMV retinitidu u pacientů s AIDS.

Vistide musí podávat zdravotnický pracovník (lékař nebo zdravotní sestra) v nemocničním zařízení.

#### **Co je to CMV retinitida?**

CMV retinitida je oční infekce způsobená virem zvaným cytomegalovirus (CMV). CMV postihuje sítnici oka a může způsobit ztrátu zraku a případně vést až ke slepotě. Pacienti s AIDS mají vysoké riziko rozvoje CMV retinitidy nebo jiných forem CMV onemocnění, jako je kolitida (zánět tlustého střeva). Léčba CMV retinitidy je nezbytná, aby se snížila možnost oslepnutí.

Vistide je protivirový přípravek, který blokuje dělení CMV tím, že zasahuje do tvorby virové DNA.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vistide používat**

##### **Nepoužívejte Vistide**

- **Jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na cidofovir nebo na kteroukoli další složku přípravku Vistide.**
- **Jestliže jste někdy měl onemocnění ledvin.**
- **Jestliže nemůžete užívat přípravek probenecid, vzhledem k těžké alergii na probenecid nebo jiné přípravky obsahující sulfanilamid (např. sulfamethoxazol).**

Pokud se Vás něco z výše jmenovaného týká, informujte svého lékaře. **Přípravek Vistide Vám nesmí být podáván.**

## Zvláštní opatření při použití přípravku Vistide je zapotřebí

- **Hlavním nežádoucím účinkem při léčbě přípravkem Vistide je poškození ledvin.** Ke snížení rizika poškození ledvin dostanete s každou dávkou přípravku Vistide **nitrožilně tekutiny (fyziologický roztok – roztok chloridu sodného)** a před každou dávkou a po každé dávce přípravku Vistide **tablety probenecidu** (další informace, viz bod 3 níže). Ošetřující lékař Vás může rovněž poučit, abyste vypil/a velké množství tekutin. Lékař bude před každou dávkou přípravku Vistide sledovat funkci Vašich ledvin. Lékař může léčbu přípravkem Vistide ukončit, pokud se objeví změny funkce Vašich ledvin.
- **Pokud máte cukrovku, oznamte to svému lékaři.** U pacientů s cukrovkou se musí Vistide užívat s opatrností vzhledem k možnému zvýšenému riziku rozvoje nízkého tlaku v oku (*oční hypotonie*).
- **Během léčby přípravkem Vistide musíte docházet na pravidelná oční vyšetření,** kvůli možnému vzniku podráždění, zánětu nebo otoku oka. **Jakmile se u Vás objeví bolest, zčervenání nebo svědění oka nebo změny zraku, informujte neprodleně svého lékaře.**
- Vistide způsobil u zvířat pokles hmotnosti varlat a snížení počtu spermií (*hypospermii*). I když tento nález nebyl pozorován v klinických studiích s přípravkem Vistide, mohou se tyto změny u člověka objevit a způsobit tak neplodnost. **U mužů je nezbytné během léčby přípravkem Vistide a 3 měsíce po léčbě používat bariérovou metodu antikoncepce.**
- Vistide není určen k léčbě HIV infekce. Vistide nezabrání přenosu infekce HIV na další osoby, **je tedy nutné nadále dodržovat veškerá opatření k zabránění přenosu HIV.**

## Použití u dětí

Vistide nebyl u dětí studován. **Tento přípravek proto nesmí být u dětí používán.**

## Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

- **Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval/a v nedávné době,** a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, protože mohou mít vliv na účinek přípravku Vistide nebo probenecidu a naopak.

**Je velmi důležité informovat svého lékaře, pokud užíváte další přípravky, které by mohly poškodit ledviny.**

Mezi ně patří:

- přípravky obsahující tenofovir, které se používají k léčbě infekce HIV-1 a/nebo chronické hepatitidy (zánětu jater) B
- aminoglykosidy, pentamidin nebo vankomycin (na bakteriální infekce)
- amfotericin B (na plísňové infekce)
- foskarnet (na virové infekce)
- adefovir (na HBV infekce - infekce virem hepatitidy B)

Podávání těchto přípravků musí být ukončeno **nejméně 7 dní** před podáním přípravku Vistide.

- Probenecid se může vzájemně ovlivňovat s jinými přípravky často používanými k léčbě AIDS nebo chorob souvisejících s AIDS, jako je zidovudin (AZT). Pokud užíváte zidovudin, poraďte se s lékařem, zda dočasně vysadit zidovudin nebo snížit dávku zidovudinu o 50% ve dnech, kdy dostáváte Vistide a probenecid.
- Možnost vzájemného ovlivňování mezi přípravkem Vistide a inhibitory anti-HIV proteáz nebyla zjišťována.

## Používání přípravku Vistide s jídlem a pitím

Než je Vám přípravek Vistide podán, **je třeba se najíst**. Ošetřující lékař Vás může poučit, abyste před podáním přípravku Vistide vypil/a velké množství tekutin.

## Těhotenství a kojení

- **V případě, že jste těhotná, byste neměla dostávat Vistide.** Pokud během podávání přípravku Vistide otěhotníte, musíte o tom ihned informovat svého lékaře. Bylo prokázáno, že Vistide způsobuje poškození u nenarozených zvířat a proto je možné ho v těhotenství užívat pouze pokud případný přínos léčby odůvodní rizika pro plod. **Jestliže můžete otěhotnět, musíte používat účinnou metodu antikoncepce** během léčby přípravkem Vistide a 1 měsíc po ní, abyste neotěhotněla.
- **Pokud kojíte, nesmíte dostávat Vistide.** Není známo, zda přípravek Vistide přechází do těla dítěte mateřským mlékem. Protože do mateřského mléka se vylučuje mnoho přípravků, kojící matky musí ukončit užívání přípravku Vistide, nebo přestat kojit, pokud v léčbě přípravkem Vistide pokračují.
- **Obecně vzato, ženy s HIV by neměly kojit,** aby se zabránilo přenosu HIV mateřským mlékem na novorozence.

## Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Vistide může působit krátkodobé nežádoucí účinky, jako je únava nebo slabost. **Pokud řídíte motorová vozidla nebo pracujete se stroji, poraďte se se svým lékařem,** sdělí Vám doporučení týkající se ukončení těchto činností na základě Vašeho onemocnění a snášenlivosti přípravku.

## Důležité informace o některých složkách přípravku Vistide

Tento přípravek obsahuje 2,5 mmol (nebo 57 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, což je nutné vzít v úvahu, pokud máte dietu s nízkým obsahem sodíku.

## 3. Jak se přípravek Vistide používá

**Vistide se podává intravenózní infuzí (tzv. „kapačkou“ do žíly).** Nesmí se podávat jinými způsoby, včetně intraokulární injekce (přímou injekcí do oka) ani povrchově (na kůži). Vistide musí podávat lékař nebo zdravotní sestra s dostatečnými zkušenostmi s léčením pacientů s AIDS.

Lékař nebo zdravotní sestra přenesou příslušnou dávku přípravku Vistide z injekční lahvičky do infuzního vaku obsahujícího 100 ml 0,9% (normálního) fyziologického roztoku. Celý objem vaku Vám bude podán do žíly infuzí trvající 1 hodinu při stálé rychlosti infuze a pomocí běžné infuzní pumpy. Doporučené dávkování, frekvence užívání nebo rychlost infuze nesmí být překročeny. Na konci této příbalové informace jsou pro zdravotnické pracovníky uvedeny další pokyny týkající se způsobu podání přípravku Vistide.

**K snížení rizika poškození ledvin musí být s každou infuzí přípravku Vistide podány tablety probenecidu a nitrožilně tekutiny (fyziologický roztok – roztok chloridu sodného).** (Viz podbody „Jak podávat probenecid s přípravkem Vistide“ a „Jak se před přípravkem Vistide intravenózně (do žíly) podávají tekutiny“ níže.)

## Dávka u dospělých

Potřebná dávka se vypočítá na základě Vaší tělesné hmotnosti.

### **Zahajovací (úvodní) léčba**

Doporučená dávka přípravku Vistide je u pacientů s normální funkcí ledvin 5 mg na kg tělesné hmotnosti, podávaná **jednou týdně dva po sobě následující týdny**.

### **Udržovací léčba**

Za dva týdny po ukončení zahajovací léčby je doporučena udržovací dávka přípravku Vistide u pacientů s normální funkcí ledvin 5 mg na kg tělesné hmotnosti, podávaná **jednou za dva týdny**.

### **Úprava dávky**

**Pokud máte problémy s ledvinami**, Vistide pro Vás nemusí být vhodnou léčbou. Před každou infuzí přípravku Vistide Vám bude odebrána moč a/nebo krev na vyšetření funkce ledvin. Pacientům s prokázanou sníženou funkcí ledvin může být podání přípravku Vistide přerušeno nebo ukončeno, podle individuálního stavu pacienta.

Pokud Vám byla náhodně podána větší dávka přípravku Vistide než Vám byla předepsána, **sdělte to ihned ošetřujícímu lékaři**.

### **Jak podávat probenecid s přípravkem Vistide**

**Tablety probenecidu se podávají ke snížení rizika poškození ledvin.** Musíte ústy užít 3 dávky tablet probenecidu v den, kdy se podává Vistide, jak je uvedeno v následující tabulce:

<b>Čas</b>	<b>Dávka</b>
3 hodiny před zahájením infuze přípravku Vistide	2 g probenecidu
2 hodiny po ukončení infuze přípravku Vistide	1 g probenecidu
8 hodin po ukončení infuze přípravku Vistide	1 g probenecidu
<b>Celkem</b>	<b>4 g probenecidu</b>

Probenecid se užívá pouze v tentýž den, kdy je podán přípravek Vistide.

### **Jak se před přípravkem Vistide intravenózně (do žíly) podávají tekutiny**

**Normální fyziologický roztok se podává za účelem snížení rizika poškození ledvin.** Měl/a byste dostat celkem 1 litr 0,9% (normálního) fyziologického roztoku nitrožilně (tzv. „kapačkou“ do žíly) před každou dávkou přípravku Vistide. Fyziologický roztok má být podáván v infuzi po dobu 1 hodiny bezprostředně před každou infuzí přípravku Vistide. Pokud můžete tolerovat další příjem tekutin, může Vám Váš lékař podat druhý litr tekutiny. Pokud se podává druhý litr, pak se podává infuze spolu s infuzí přípravku Vistide nebo bezprostředně po ní. Infuze druhého litru fyziologického roztoku trvá 1-3 hodiny. Váš lékař Vás může rovněž poučit, abyste pil/a hodně tekutin.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, **zeptajte se svého lékaře nebo lékárníka**.

### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i Vistide nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Tyto nežádoucí účinky obvykle ustoupí při ukončení léčby přípravkem Vistide. **Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoliv nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to okamžitě svému lékaři nebo lékárníkovi.**

Nejčastějším nežádoucím účinkem pozorovaným při léčbě přípravkem Vistide je poškození ledvin.



### **Velmi časté nežádoucí účinky**

*(Mohou se objevit u více než 1 uživatele z 10)*

- nízký počet bílých krvinek, bolest hlavy, nevolnost, zvracení, bílkovina v moči, zvýšená hladina kreatininu v krvi (ukazatel funkce ledvin), ztráta vlasů, vyrážka, slabost či únava a horečka.

### **Časté nežádoucí účinky**

*(Mohou se objevit u 1 až 10 uživatelů ze 100)*

- zánět oka, snížený nitrooční tlak, obtížné nebo namáhavé dýchání, dušnost, průjem a zimnice.

**Jakoukoliv bolest, zarudnutí nebo svědění oka nebo změny vidění oznamte ihned svému lékaři, aby mohla být přehodnocena Vaše léčba.**

Další nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh zahrnují selhání ledvin, poškození tubulárních buněk ledvin, zánět slinivky břišní a zhoršení sluchu.

### **Možné nežádoucí účinky užití probenecidu**

#### **Velmi časté nežádoucí účinky pravděpodobně spojené s užitím probenecidu**

*(Mohou se objevit u více než 1 uživatele z 10)*

- nevolnost, zvracení, vyrážka a horečka.

#### **Časté nežádoucí účinky pravděpodobně spojené s užitím probenecidu**

*(Mohou se objevit u 1 až 10 uživatelů ze 100)*

- bolesti hlavy, slabost či únava, zimnice a alergické reakce.

Aby se snížilo riziko nevolnosti a/nebo zvracení souvisejícího s užíváním probenecidu, **měl/a byste se před každou dávkou najíst**. Váš lékař Vám může doporučit přípravky ke snížení nežádoucích účinků probenecidu, jako jsou antiemetika (přípravky proti zvracení), antihistaminika (přípravky proti alergii) a/nebo paracetamol.

Probenecid může též způsobit jiné nežádoucí účinky zahrnující ztrátu chuti k jídlu, bolest dásní, návaly horka, ztrátu vlasů, závrať, snížení počtu červených krvinek a častější močení. Byly hlášeny alergické reakce se zánětem kůže, svěděním, kopřivkou a vzácně závažné alergické reakce a závažné kožní reakce. Objevila se i hlášení sníženého počtu bílých krvinek, otravy jater nebo ledvin a rozkladu červených krvinek. Došlo i ke snížení počtu krvinek a krevních destiček.

Před předepsáním probenecidu by se měl Váš lékař seznámit s dalšími informacemi o bezpečnosti přípravku probenecid. **Měl/a byste si rovněž přečíst příbalovou informaci k probenecidu.**

## **5. Jak přípravek Vistide uchovávat**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek Vistide nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na štítku.

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C. Chraňte před chladem nebo mrazem.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Další informace

### Co Vistide obsahuje

**Léčivou látkou přípravku Vistide 75 mg/ml je cidofovir.** Jeden mililitr obsahuje 75 mg bezvodého cidofoviru. Jedna injekční lahvička obsahuje 375 mg/5 ml bezvodého cidofoviru.

### Pomocnými látkami jsou:

- hydroxid sodný
- kyselina chlorovodíková
- voda na injekci

### Jak Vistide vypadá a co obsahuje toto balení

Vistide se dodává v injekčních lahvičkách z čirého skla jako sterilní koncentrát pro přípravu infuzního roztoku s obsahem 375 mg léčivé látky, bezvodého cidofoviru, v 5 ml vody na injekci (koncentrace 75 mg/ml). Složení je upraveno na hodnotu pH pomocí hydroxidu sodného (a podle potřeby kyseliny chlorovodíkové) a neobsahuje žádné konzervační látky.

### Držitel rozhodnutí o registraci

Gilead Sciences International Limited  
Cambridge  
CB21 6GT  
Velká Británie

### Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

### België/Belgique/Belgien

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

### България

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

### Česká republika

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

### Danmark

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

### Deutschland

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

### Eesti

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Magyarország

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

### Malta

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

### Nederland

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

### Norge

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

### Österreich

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**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

**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

**Tato příbalová informace byla naposledy schválena**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury: <http://www.ema.europa.eu/>.

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

Před použitím je nutné injekční lahvičky s přípravkem Vistide zrakem prohlédnout. Pokud injekční lahvička obsahuje viditelné částičky nebo je změněna barva, injekční lahvička se nesmí použít.

Při přípravě, podání a likvidaci přípravku Vistide se doporučuje dodržovat příslušná bezpečnostní opatření, včetně použití příslušného bezpečnostního vybavení. Příprava zředěného roztoku přípravku Vistide se má provádět v bezpečnostním boxu s laminárním prouděním. Pracovníci připravující rekonstituovaný roztok musí mít chirurgické rukavice, bezpečnostní brýle a operační plášť se zavazováním na zádech a s úpletovými manžetami. Pokud se Vistide dostane do kontaktu s kůží, pečlivě umyjte a řádně opláchněte vodou příslušnou oblast.

Příslušná dávka přípravku Vistide se musí přenést z injekční lahvičky do infuzního vaku obsahujícího 100 ml 0,9% (normálního) fyziologického roztoku. Celý objem vaku se musí podat do žíly pacienta infuzí trvající 1 hodinu při stálé rychlosti infuze a pomocí běžné infuzní pumpy. Doporučené dávkování, frekvence užívání nebo rychlost infuze nesmí být překročeny.

Chemická stabilita přípravku Vistide ve směsi s fyziologickým roztokem byla prokázána ve skleněných lahvích, v infuzních vacích složených z polyvinylchloridu (PVC) a z kopolymeru etylen/propylen a u setů pro i.v. podávání s ventilem na bázi PVC. Jiné typy hadiček i.v. setů a infuzních vaků nebyly zkoumány.

Nebyla zkoumána možnost ředění s Ringerovým roztokem, Ringerovým roztokem s laktátem nebo bakteriostatickými infuzními tekutinami.

**Z mikrobiologického hlediska je nutné přípravek použít okamžitě.**

**Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána po dobu až 24 hodin při teplotě 2-8°C, pokud naředění probíhá za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.** Uchovávání po dobu delší než 24 hodin nebo zmrazení se nedoporučuje. Infuzní vaky uchovávané v lednici se před použitím mají ponechat při pokojové teplotě ohřát.

Vistide se dodává v injekčních lahvičkách pro jedno použití. Částečně použité injekční lahvičky je nutné zlikvidovat.