

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

Medicamento con autorización anulada

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vistide 75 mg/ml concentrado para solución para perfusión

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 75 mg de cidofovir anhidro. Cada vial contiene 375 mg/5 mg de cidofovir anhidro como principio activo.

Excipientes:

Cada vial contiene aproximadamente 2,5 mmol (ó 57 mg) de sodio por vial (5 mg) como parte de los excipientes.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución clara.

La formulación se ha ajustado a pH 7,4.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Vistide está indicado para el tratamiento de la retinitis por CMV en adultos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y sin alteración renal. Vistide deberá ser utilizado solamente cuando el uso de otros productos no sea aconsejable.

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser prescrito por un médico con experiencia en el manejo de las infecciones por VIH.

Antes de cada administración de Vistide, se deben medir los niveles de creatinina en suero y de proteínas en orina. Vistide debe administrarse con probenecid por vía oral y solución salina intravenosa tal y como se describe más adelante (ver recomendaciones adecuadas en sección 4.4 e información sobre la obtención de probenecid en sección 6.6).

Posología

*Adultos:*

Tratamiento de inducción. La dosis recomendada de cidofovir es de 5 mg/kg de peso corporal (administrados por perfusión intravenosa a velocidad constante durante 1 hora), una vez por semana durante dos semanas consecutivas.

Tratamiento de mantenimiento. Dos semanas después de completar el tratamiento de inducción, se administrará la dosis de mantenimiento recomendada para cidofovir que es de 5 mg/kg de peso corporal (administrados por perfusión intravenosa a una velocidad constante durante 1 hora), una vez cada dos semanas.

Se deberá considerar la suspensión del tratamiento de mantenimiento con cidofovir de acuerdo con las recomendaciones locales para el manejo de pacientes con infecciones por VIH.

*Pacientes de edad avanzada:*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Vistide para el tratamiento de la enfermedad por CMV en pacientes mayores de 60 años. Como los individuos de edad avanzada con frecuencia presentan una función glomerular reducida, se prestará atención especial a la función renal antes y durante la administración de Vistide.

*Insuficiencia renal:*

La insuficiencia renal [aclaramiento de creatinina  $\leq 55$  ml/min o proteinuria  $\geq 2+$  proteinuria ( $\geq 100$  mg/dl)] es una contraindicación para el uso de Vistide (ver secciones 4.3 y 4.4).

*Insuficiencia hepática:*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Vistide en pacientes con enfermedad hepática y, por lo tanto, deberá utilizarse con precaución en esta población de pacientes.

*Población pediátrica:*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Vistide en niños menores de 18 años. No hay datos disponibles. Vistide no está recomendado para uso en niños menores de 18 años.

Forma de administración

*Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento:*

Se recomienda tomar las precauciones adecuadas, incluida la utilización de un equipo de seguridad apropiado, para la preparación, administración y eliminación de Vistide. La preparación de la solución reconstituida de Vistide debe realizarse en una cabina de seguridad biológica de flujo laminar. El personal dedicado a la preparación de la solución reconstituida debe llevar guantes quirúrgicos, gafas de seguridad, y un traje de tipo quirúrgico cerrado por delante con los puños de punto. Si Vistide entra en contacto con la piel, lavarse con abundante agua. (Ver sección 6.6.)

Vistide es solamente para perfusión intravenosa. No se deben exceder las dosis, frecuencia o velocidad de perfusión recomendadas. Vistide debe diluirse en 100 mililitros de solución salina 0,9% (normal) antes de la administración. Debe perfundirse vía intravenosa el volumen completo en el paciente a una velocidad constante durante un periodo de 1 hora utilizando una bomba de perfusión estándar. Para reducir al mínimo la nefrotoxicidad potencial se debe administrar probenecid oral y prehidratarse con solución salina intravenosa con cada perfusión de Vistide (ver sección 4.4).

### 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

La administración de Cidofovir está contraindicada en pacientes a los que no se pueda administrar probenecid u otros medicamentos derivados de la sulfonamida (ver sección 4.4 Prevención de la nefrotoxicidad).

Vistide está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

La administración concomitante de Vistide con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos está contraindicada (ver sección 4.4.)

La inyección intraocular directa de Vistide está contraindicada; la inyección directa puede asociarse con reducciones significativas en la presión intraocular y con disminución de la visión.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Vistide ha sido formulado solamente para perfusión intravenosa y no debe administrarse por otros métodos, incluida la inyección intraocular, ni por vía tópica. Vistide debe administrarse solamente por perfusión en venas con circulación sanguínea adecuada, que permitan una dilución y una distribución rápida.

No se ha demostrado la seguridad y eficacia de Vistide en enfermedades distintas de la retinitis por CMV en adultos con SIDA.

#### Insuficiencia renal/Hemodiálisis

El tratamiento con Vistide no debe iniciarse en pacientes con valores del aclaramiento de creatinina  $\leq 55$  ml/min o proteinuria  $\geq 2+$  ( $\geq 100$  mg/dl), ya que no se conocen las dosis óptimas de inducción y mantenimiento en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. La eficacia y la seguridad de cidofovir en estas condiciones no han sido establecidas.

La hemodiálisis de alto flujo ha demostrado capacidad para reducir los niveles plasmáticos de cidofovir en un 75% aproximadamente. La fracción de la dosis extraída durante la hemodiálisis es  $51,9 \pm 11,0\%$ .

#### Nefrotoxicidad

La principal toxicidad limitante de dosis relacionada con la administración de cidofovir es su nefrotoxicidad, que es dosis dependiente (ver sección 4.8). No se ha evaluado la seguridad de cidofovir en pacientes en tratamiento con otros agentes que se sabe que son potencialmente nefrotóxicos (por ejemplo: tenofovir, aminoglucósidos, anfotericina B, foscarnet, pentamidina intravenosa, adefovir y vancomicina).

Vistide no debe administrarse concomitantemente con medicamentos que contienen tenofovir disoproxil fumarato debido al riesgo de síndrome de Fanconi (ver sección 4.5).

Se recomienda suspender el tratamiento con los agentes potencialmente nefrotóxicos al menos 7 días antes de comenzar el tratamiento con cidofovir.

Pacientes tratados con 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg ó 10,0 mg/kg de cidofovir sin probenecid concomitante, desarrollaron evidencia de lesión de células tubulares proximales, incluyendo glucosuria, y reducción del fosfato, del ácido úrico y del bicarbonato séricos, y con elevación de la creatinina sérica. Los signos de nefrotoxicidad fueron parcialmente reversibles en algunos pacientes. El uso concomitante de probenecid es crucial para reducir la pronunciada nefrotoxicidad de cidofovir hasta un grado en el que resulta aceptable el balance beneficio/riesgo de la terapia con cidofovir.

#### Prevención de la nefrotoxicidad

El tratamiento debe acompañarse de la administración de probenecid oral y de prehidratación intravenosa adecuada con solución salina (ver la sección 6.6. para información sobre la obtención de probenecid) con cada dosis de cidofovir. Todos los ensayos clínicos relacionados con la evaluación de la eficacia clínica se han realizado utilizando la administración concomitante de probenecid y cidofovir. Se deben administrar 2 gramos de probenecid 3 horas antes de la dosis de cidofovir y 1 gramo administrado a las 2 y a las 8 horas de completarse la perfusión de 1 hora de cidofovir (hasta un total de 4 gramos). Para reducir las náuseas y/o vómitos potenciales asociados con la administración de probenecid, se debe aconsejar a los pacientes que consuman alimentos antes de recibir cada dosis de probenecid. Puede ser necesario administrar un antiemético.

En pacientes que desarrollan síntomas alérgicos o de hipersensibilidad al probenecid (por ejemplo, erupción, fiebre, escalofríos y anafilaxis), debe considerarse el uso profiláctico o terapéutico de un antihistamínico apropiado y/o de paracetamol.

La administración de cidofovir está contraindicada en pacientes que no pueden recibir probenecid debido a una hipersensibilidad clínicamente significativa al principio activo o al medicamento o a otros medicamentos que contengan sulfamidas. El uso de cidofovir sin tratamiento concomitante con probenecid no ha sido clínicamente investigado. La desensibilización a probenecid no está recomendada.

Además de probenecid, los pacientes deben recibir un total de un litro de solución salina al 0,9% (normal) por vía intravenosa inmediatamente antes de cada perfusión de cidofovir. Los pacientes que puedan tolerar la carga adicional de líquidos pueden recibir hasta un total de 2 litros de solución salina al 0,9%, por vía intravenosa, con cada dosis de cidofovir. El primer litro de solución salina debe administrarse por perfusión durante un período de 1 hora, inmediatamente antes de la perfusión de cidofovir y el segundo

litro, si se administra, debe darse durante un período de 1 a 3 horas simultáneamente con la perfusión de cidofovir o comenzando inmediatamente después de ésta.

El tratamiento con cidofovir debe suspenderse y se recomienda hidratación intravenosa si la creatinina sérica aumenta en  $\geq 44 \mu\text{mol/l}$  ( $\geq 0,5 \text{ mg/dl}$ ) o si aparece una proteinuria persistente  $\geq 2+$ . En pacientes con  $\geq 2+$  de proteinuria, se realizará hidratación intravenosa y el análisis deberá ser repetido. Si después de la hidratación la proteinuria continúa  $\geq 2+$ , el tratamiento con cidofovir debe suspenderse. La administración continua de cidofovir a pacientes con proteinuria persistente de  $\geq 2+$  después de la hidratación intravenosa, puede dar lugar a mayor evidencia de lesión tubular proximal, con glucosuria, disminución del fosfato, de ácido úrico y del bicarbonato, así como con aumento de la creatinina sérica.

Puede ser necesaria la interrupción y posiblemente la supresión del tratamiento debido a cambios en la función renal. No se ha evaluado aún el balance beneficio riesgo de la reintroducción de cidofovir en aquellos pacientes que se hayan recuperado de una toxicidad renal asociada a cidofovir.

#### Monitorización de los pacientes

La proteinuria parece ser un indicador precoz y sensible de la nefrotoxicidad inducida por cidofovir. Se deben determinar los niveles de creatinina sérica y de proteínas en orina en muestras obtenidas en las 24 horas anteriores a la administración de cada dosis de cidofovir. Antes de administrar cada dosis de cidofovir, se debe determinar la formula leucocitaria (ver sección 4.8).

#### Alteraciones oculares

Se debe avisar a los pacientes en tratamiento con cidofovir de que deben someterse regularmente a revisiones oftalmológicas de seguimiento por la posible incidencia de uveítis/iritis e hipotonía ocular. El tratamiento con cidofovir debe interrumpirse en caso de que aparezca uveítis/iritis si no hubiera respuesta al tratamiento con corticosteroides tópicos o si el estado empeorase, o si, después de un tratamiento con éxito, reaparecieran casos de iritis/uveítis.

#### Otros

Cidofovir debe ser considerado en humanos como un carcinógeno potencial (ver sección 5.3).

Se debe ser cauteloso cuando se considere el tratamiento con cidofovir en pacientes con diabetes mellitus debido al mayor riesgo potencial de desarrollar hipotonía ocular.

Se debe advertir a los pacientes varones de que cidofovir produce reducción del peso de los testículos e hipospermia en los animales. Aunque no se han observado en ensayos clínicos con cidofovir, es posible que tales cambios ocurran en el ser humano y que causen infertilidad. Debe advertirse a los hombres que utilicen métodos anticonceptivos de barrera durante y hasta 3 meses después del tratamiento con cidofovir (ver secciones 4.6 y 5.3).

Deben continuar empleándose medidas adecuadas para prevenir la transmisión del VIH.

#### Excipientes

Este medicamento contiene aproximadamente 2,5 mmol (ó 57 mg) de sodio por vial, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Existe el riesgo de que el tratamiento concomitante de Vistide con medicamentos que contienen tenofovir disoproxil fumarato pueda dar lugar a una interacción farmacodinámica e incrementar el riesgo de síndrome de Fanconi (ver sección 4.4).

Probenecid incrementa el AUC de zidovudina. Como resultado de la toxicidad hematológica inducida por zidovudina, aquellos pacientes que reciban ambos medicamentos deberán ser estrechamente monitorizados.

En caso de administrarse concomitantemente probenecid con otros medicamentos INTI, se debe consultar la respectiva información sobre su prescripción para conocer las recomendaciones adecuadas.

Las interacciones de cidofovir/probenecid y los medicamentos anti-VIH o medicamentos utilizados en infecciones virales crónicas frecuentes en esta población, como hepatitis relacionadas con VHC ó VHB, no han sido investigadas en ensayos clínicos.

Se sabe que probenecid aumenta la exposición a muchas otras sustancias (por ejemplo: paracetamol, aciclovir, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ácido aminosalicílico, barbituratos, benzodiazepinas, bumetanida, clofibrato, metotrexato, famotidina, furosemida, agentes antiinflamatorios no esteroideos, teofilina y zidovudina).

Por lo tanto, cuando se prescriben conjuntamente cidofovir/probenecid con otros agentes, es importante que los prescriptores consulten la ficha técnica de probenecid (o una fuente de referencia sobre medicamentos apropiada) y la correspondiente información de los demás medicamentos administrados conjuntamente con el fin de disponer de la información completa tanto de las interacciones con otros medicamentos como de otras características del producto.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres:

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y tras finalizar el tratamiento con cidofovir. Debe advertirse a los hombres que utilicen métodos anticonceptivos de barrera durante y hasta 3 meses después del tratamiento con cidofovir (ver sección 4.4).

##### Embarazo:

No hay datos relativos al uso de cidofovir en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar Vistide durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

##### Lactancia:

Se desconoce si cidofovir/metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con cidofovir.

##### Fertilidad:

No hay estudios de cidofovir sobre la fertilidad de hombres o mujeres. Se debe advertir a los pacientes varones de que cidofovir produce reducción del peso de los testículos e hipospermia en los animales. Aunque no se han observado en ensayos clínicos con cidofovir, es posible que tales cambios ocurran en el ser humano y que causen infertilidad.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de cidofovir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Durante el tratamiento con cidofovir pueden aparecer reacciones adversas, tales como astenia. Se aconseja al médico que hable de este tema con el paciente y, en base al estado de la enfermedad y a la tolerancia al medicamento, haga sus recomendaciones para cada caso individual.

#### **4.8 Reacciones adversas**

La tabla que figura a continuación muestra las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos o durante el período post-comercialización según la clasificación de sistemas de órganos y frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) y frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones notificadas a partir de la experiencia post-comercialización se incluyen en cursiva.

**Reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con el uso de cidofovir basadas en los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización**

<b>Sistemas de órganos</b>	<b>Reacción adversa</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Muy frecuentes:	Neutropenia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes:	Dolor de cabeza
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuentes:	Iritis, uveítis, hipotonía ocular (ver sección 4.4)
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
No conocidas:	<i>Audición alterada</i>
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuentes:	Disnea
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes:	Náuseas, vómitos
Frecuentes:	Diarrea
No conocida:	<i>Pancreatitis</i>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes:	Erupción, alopecia.
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Muy Frecuentes:	Proteinuria, incremento de la creatinina en sangre. (ver sección 4.4)
Frecuentes	<i>Insuficiencia renal</i>
No conocida:	<i>Síndrome adquirido de Fanconi</i>
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes:	Astenia, fiebre
Frecuentes:	Escalofríos

Durante la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de insuficiencia renal (además de otros acontecimientos posiblemente causados por la insuficiencia renal, p. ej. creatinina elevada en sangre, proteinuria, glucosuria), algunos de ellos fatales. También se han notificado casos de insuficiencia renal aguda tras la administración de tan sólo una o dos dosis de cidofovir.

El hallazgo de glucosuria, proteinuria/aminoaciduria, hipouricemia, hipofosfatemia, y/o hipocaliemia debe conllevar la consideración del síndrome de Fanconi relacionado con cidofovir.

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con probenecid en los ensayos clínicos

Sistemas de órganos	Reacción adversa
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes:	Dolor de cabeza
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes:	Náuseas, vómitos
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes:	Erupción
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes:	Fiebre
Frecuentes:	Astenia y escalofríos

Adicionalmente, probenecid puede causar otras reacciones adversas incluyendo anorexia, dolor gingival, enrojecimiento, alopecia, mareos, anemia y polaquiuria. Las reacciones de hipersensibilidad cursan con dermatitis, prurito, urticaria y, raramente, anafilaxia y síndrome de Stevens-Johnson. Se han notificado casos de leucopenia, necrosis hepática, síndrome nefrótico y anemia aplásica. También se han notificado casos de anemia hemolítica que puede ser asociada con la deficiencia de G-6-PD (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa). Por lo tanto, cuando se prescriben conjuntamente probenecid y cidofovir, es importante para los prescriptores que consulten la ficha técnica actualizada de probenecid (o una fuente de referencia sobre medicamentos apropiada) para obtener una información más completa del perfil de seguridad y otras características del producto.

#### 4.9 Sobredosis

Se han notificado dos casos de sobredosis con cidofovir. En ambos casos, la sobredosis ocurrió durante la primera dosis de inducción y no se administró ningún tratamiento adicional de cidofovir. Uno de los pacientes recibió una dosis única de 16,4 mg/kg, y el otro paciente recibió una dosis única de 17,3 mg/kg. Ambos pacientes fueron hospitalizados y recibieron una dosis oral profiláctica de probenecid e intensa hidratación de 3 a 7 días. Uno de estos pacientes experimentó un cambio transitorio menor de la función renal, mientras que el otro paciente no experimentó cambio alguno en su función renal (ver sección 4.4).

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico, nucleósidos y nucleótidos excluyendo los inhibidores de la transcriptasa inversa, código ATC: J05AB12

#### General

Cidofovir es un análogo citidínico que presenta actividad *in vitro* e *in vivo* frente al citomegalovirus humano (CMVH). Las cepas de CMVH resistentes a ganciclovir pueden ser susceptibles a cidofovir.

#### Mecanismo de acción

Cidofovir suprime la replicación del CMVH mediante inhibición selectiva de la síntesis del ADN viral. Los datos bioquímicos respaldan la inhibición selectiva de las ADN polimerasas de VHS-1, VHS-2 y CMVH por parte del difosfato de cidofovir, el metabolito intracelular activo de cidofovir.

El difosfato de cidofovir inhibe estas polimerasas virales a concentraciones que son de 8 a 600 veces menores que las necesarias para inhibir las ADN polimerasas celulares humanas alfa, beta y gamma. La

incorporación de cidofovir en el ADN viral da lugar a reducciones en la velocidad de síntesis de ADN viral.

El cidofovir entra en las células por endocitosis de fase líquida y es fosforilado a monofosfato de cidofovir y posteriormente a difosfato de cidofovir. Los efectos antivirales prolongados de cidofovir se relacionan con las semividas de sus metabolitos; el difosfato de cidofovir persiste dentro de las células con una semivida de 17 a 65 horas y el aducto fosfato-colina de cidofovir tiene una semivida de 87 horas.

#### Actividad antiviral

Cidofovir es activo *in vitro* contra CMVH, un miembro de la familia herpesviridae. La actividad antiviral se observa a concentraciones significativamente menores que las que causan muerte celular

La sensibilidad *in vitro* a cidofovir se presenta en el siguiente cuadro.

Inhibición de la multiplicación viral en cultivos celulares por cidofovir	
Virus	IC <sub>50</sub> (μM)
Cultivos de tipo salvaje de CMV	0,7 (± 0,6)
Cultivos de CMV resistentes a ganciclovir	7,5 (± 4,3)
Cultivos de CMV resistentes a foscarnet	0,59 (± 0,07)

La actividad *in vivo* frente a CMVH fue confirmada en ensayos clínicos controlados con cidofovir para el tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes con SIDA, que demostraron un retraso en el tiempo hasta la progresión de la retinitis por CMV estadísticamente significativo en pacientes tratados con cidofovir en comparación con el grupo control. Los tiempos medios de progresión de la retinitis en los dos estudios de eficacia (estudios GS-93-106 y GS-93-105) fueron para los grupos de tratamiento de 120 días y no alcanzado y para los grupos de los no tratados (tratamiento diferido) fueron de 22 y 21 días respectivamente.

En el estudio GS-93-107 realizado en pacientes que habían tenido una recidiva después del tratamiento con otros fármacos, el tiempo medio hasta la progresión de la retinitis fue de 115 días.

#### Resistencia viral

Después de una selección *in vitro* de cultivos de CMVH resistentes a ganciclovir, se observó resistencia cruzada entre ganciclovir y cidofovir, con mutaciones seleccionadas por ganciclovir en el gen de ADN polimerasa del CMVH, pero no con mutaciones en el gen UL97. No se observó resistencia cruzada entre foscarnet y cidofovir con mutantes seleccionados por foscarnet. Los mutantes seleccionados por cidofovir presentaron mutación en el gen de ADN polimerasa y resistencia cruzada a ganciclovir, pero fueron sensibles a foscarnet.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

La vía principal de eliminación de cidofovir fue por excreción renal de fármaco inalterado, mediante filtración glomerular y secreción tubular. En pacientes con función renal normal, del 80 al 100% de la dosis intravenosa se recogió en la orina en forma de cidofovir inalterado en 24 horas. No se detectaron metabolitos de cidofovir en el suero o en la orina de los pacientes.

Al final de una administración por perfusión de 5 mg/kg de cidofovir en una hora, administrado concomitantemente con probenecid, la concentración sérica media (± DE) fue de 19,6 (± 7,18) μg/ml. Los valores medios de aclaramiento sérico total, volumen de distribución en estado estacionario y semivida de eliminación terminal, fueron de 138 (± 36) ml/h/kg, 388 (± 125) ml/kg y 2,2 (± 0,5) h, respectivamente. Se demostraron cinéticas independientes de la dosis con dosis individuales de cidofovir administradas en un rango entre 3 y 7,5 mg/kg.

#### Unión a proteínas *in vitro*.

La unión *in vitro* a proteínas plasmáticas o séricas de cidofovir, fue del 10% o menos en un rango de concentración de cidofovir de 0,25 a 25 µg/ml.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios preclínicos en animales demostraron que la nefrotoxicidad fue la principal toxicidad limitante de la dosis de cidofovir. El efecto nefroprotector del probenecid se demostró en un estudio de 52 semanas realizado en monos cynomolgus a los que se administró una dosis por vía intravenosa de cidofovir de 2,5 mg/kg una vez por semana con 1 g de probenecid por vía oral.

#### Carcinogénesis.

En un estudio de toxicidad por vía intravenosa, de 26 semanas de duración, se observó un aumento significativo de adenocarcinomas mamarios en ratas hembras y de carcinomas de la glándula de Zymbal en ratas machos y hembras en concentraciones plasmáticas subterapéuticas de cidofovir. En otro estudio en que se evaluaron inyecciones subcutáneas de cidofovir, administradas una vez por semana durante 19 semanas consecutivas, las ratas hembras desarrollaron adenocarcinomas mamarios a dosis de sólo 0,6 mg/kg/semana. En ambos estudios los tumores fueron observados dentro de un intervalo de 3 meses de administración del medicamento. No se observaron tumores en los monos cynomolgus que recibieron cidofovir por vía intravenosa una vez por semana durante 52 semanas, a dosis de hasta 2,5 mg/kg/semana.

#### Mutagénesis y Toxicología en la reproducción.

En varios estudios se ha demostrado que el cidofovir es clastogénico *in vitro* a dosis de 100 µg mg y es embriotóxico en ratas y conejos.

Cidofovir no produjo una respuesta mutagénica a dosis de hasta 5 mg/placa, en presencia y ausencia de activación metabólica por la fracción S-9 de hígado de rata, en las pruebas microbianas con *Salmonella typhimurium* por sustituciones de pares de bases o mutaciones de desplazamiento del armazón (Ames) y de *Escherichia coli* por mutaciones reversas.

Se observó un aumento *in vivo* en la formación de eritrocitos policromáticos micronucleados, en ratones que recibieron una dosis intraperitoneal tóxica elevada de cidofovir ( $\geq 2.000$  mg/kg).

Cidofovir indujo aberraciones cromosómicas en los linfocitos de sangre periférica humana *in vitro* sin activación metabólica (fracción S-9). En los cuatro niveles de cidofovir (12,5 a 100 µg/ml) ensayados, el porcentaje de metafases dañadas y el número de aberraciones por célula aumentaron de modo dependiente con la concentración.

Se debe advertir a los pacientes varones de que cidofovir produce reducción del peso de los testículos e hipospermia en los animales. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad ni sobre la reproducción general después de las inyecciones intravenosas de cidofovir, administradas una vez por semana a ratas machos durante 13 semanas consecutivas, a dosis de hasta 15 mg/kg/semana. Las ratas hembras, tratadas por vía intravenosa una vez por semana con 1,2 mg/kg/semana o más hasta 6 semanas antes de la cópula y durante dos semanas después de la cópula, produjeron camadas de menor tamaño y disminución del número de nacimientos vivos por camada, y un aumento de las resorciones precoces por camada. Los estudios de desarrollo peri y postnatal, en los que las ratas hembras recibieron inyecciones subcutáneas de cidofovir una vez al día a dosis de hasta 1,0 mg/kg/día, desde el día 7 de gestación hasta el día 21 después del parto (aproximadamente 5 semanas), no causaron efectos adversos sobre la viabilidad, el crecimiento, el comportamiento, la maduración sexual, o la capacidad reproductiva de las crías. La administración intravenosa diaria de cidofovir durante el período de organogénesis produjo una reducción de los pesos de los fetos cuando se administró a ratas preñadas a la dosis de 1,5 mg/kg/día y a conejas preñadas a la dosis de 1,0 mg/kg/día. Se observó un aumento significativo en la incidencia fetal de anomalías externas, esqueléticas y de los tejidos blandos en conejos a la dosis de 1,0 mg/kg/día, que también fue tóxica para la madre. No se observaron efectos de embriotoxicidad a la dosis de 0,5 mg/kg/día en ratas y de 0,25 mg/kg/día en conejos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Hidróxido de sodio  
Ácido clorhídrico  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe ser mezclado con otros medicamentos o diluyentes excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### **6.3 Período de validez**

3 años.

Por razones de seguridad microbiológica, el producto debe utilizarse inmediatamente.

Cuando la dilución se realiza en condiciones asépticas validadas se ha demostrado que la estabilidad en uso tanto física como química es de 24 horas entre 2 – 8°C. No es recomendable conservarla durante más de 24 horas ni tampoco congelarla. Se debe dejar que las soluciones refrigeradas adquieran la temperatura ambiente antes de usarlas.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C. No refrigerar o congelar.

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Viales de 5 ml, de cristal incoloro, con un volumen nominal de 5 ml. Los componentes del recipiente/cierre incluyen: viales de vidrio borosilicatado, tipo I, tapones de butilo gris revestidos de Teflon y sellos corrugados de aluminio con una tapa de plástico para arrancar. Cada envase contiene un vial de 5 ml.

Vistide se presenta en viales de un solo uso. Los viales parcialmente usados deben desecharse.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

#### Método de preparación y administración

Los viales de Vistide deben examinarse visualmente buscando partículas así como decoloramiento antes de su administración.

Bajo condiciones asépticas, extraer la dosis apropiada de Vistide del vial con una jeringa, transferirla a una bolsa de perfusión que contenga 100 ml de solución salina al 0,9% (normal) y mezclar minuciosamente. Debe administrarse todo el volumen por perfusión intravenosa al paciente, a una velocidad constante durante un período de 1 hora usando una bomba normal de perfusión. Vistide debe ser administrado por profesionales sanitarios con experiencia adecuada en el cuidado de pacientes con SIDA.

La estabilidad química y física de las mezclas de Vistide con solución salina ha sido demostrada en frascos de vidrio, en bolsas de perfusión de cloruro de polivinilo (PVC) o de copolímero propileno/etileno, y en los equipos de administración intravenosa de PVC. No se han estudiado otros tipos de tubos IV y bolsas de perfusión para su administración.

No se ha evaluado la compatibilidad con solución de Ringer, solución de Ringer lactato o líquidos bacteriostáticos de perfusión.

### Manipulación y eliminación

Se recomienda tomar las precauciones adecuadas, incluida la utilización de un equipo de seguridad apropiado, para la preparación, administración y eliminación de Vistide. La preparación de la solución reconstituida de Vistide debe realizarse en una cabina de seguridad biológica de flujo laminar. El personal dedicado a la preparación de la solución reconstituida debe llevar guantes quirúrgicos, gafas de seguridad, y un traje de tipo quirúrgico cerrado por delante con los puños de punto. Si Vistide entra en contacto con la piel, lavarse con abundante agua. Tanto el exceso de Vistide como los otros materiales utilizados en la preparación y la administración de la mezcla deberán ser puestos dentro de recipientes a prueba de escapes y de perforaciones para su eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

### Obtención de probenecid

Probenecid no se suministra con Vistide por lo que deberá obtenerse a través del Titular de la Autorización de Comercialización de probenecid. Sin embargo, en caso de dificultad en la obtención de probenecid, deberá solicitar información al representante local del Titular de la Autorización de Comercialización de Vistide (ver también secciones 4.2. y 4.4.).

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gilead Sciences International Limited  
Cambridge  
CB21 6GT  
Reino Unido

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/97/037/001

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 23 de abril de 1997  
Fecha de la última revalidación: 23 de abril de 2007

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

**ANEXO II**

- A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento con autorización anulada

**A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

**B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

Medicamento con autorización anulada

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

**A. ETIQUETADO**

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****Cartonaje****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Vistide 75 mg/ml concentrado para solución para perfusión  
Cidofovir

**2. PRINCIPIO ACTIVO**

Cada ml contiene 75 mg de cidofovir anhidro. Cada vial contiene 375 mg/5 ml de cidofovir anhidro.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Hidróxido sódico  
Ácido clorhídrico  
Agua para preparaciones inyectables

Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

1 vial  
375 mg/5 ml

**5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Vía exclusivamente intravenosa.  
Diluir antes de utilizar.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C. No refrigerar o congelar.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gilead Sciences Intl Ltd  
Cambridge  
CB21 6GT  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/97/037/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**Vial**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vistide 75 mg/ml concentrado para solución para perfusión  
Cidofovir  
Vía exclusivamente intravenosa.

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Diluir antes de usar  
No debe ser administrado por inyección intraocular

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

375 mg/5 ml

**6. OTROS**

EU/1/97/037/001

**B. PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### Vistide 75 mg/ml concentrado para solución para perfusión Cidofovir

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es Vistide y para qué se utiliza
2. Antes de usar Vistide
3. Cómo usar Vistide
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Vistide
6. Información adicional

#### **1. Qué es Vistide y para qué se utiliza**

**Vistide se utiliza para tratar una infección de los ojos llamada retinitis por CMV en pacientes con SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida).** Vistide no curará su retinitis por CMV, pero puede mejorar su estado al retrasar el progreso de la enfermedad.

No se ha demostrado la seguridad y eficacia de Vistide en enfermedades distintas de la retinitis por CMV en pacientes con SIDA.

Vistide tiene que administrarse por un profesional sanitario (médico o enfermera) en un establecimiento hospitalario.

#### **¿Qué es la retinitis por CMV?**

La retinitis por CMV es una infección ocular causada por un virus llamado citomegalovirus (CMV). El CMV ataca la retina del ojo y puede llegar a causar pérdida de la visión, y eventualmente puede conducir a la ceguera. Los pacientes con SIDA presentan un riesgo elevado de desarrollar retinitis por CMV u otras formas de enfermedades por CMV, como por ejemplo colitis (una enfermedad inflamatoria intestinal). El tratamiento contra la retinitis por CMV es necesario para reducir el riesgo de ceguera.

Vistide es un medicamento antiviral que bloquea la replicación del CMV al interferir con la producción de ADN viral.

#### **2. Antes de usar Vistide**

##### **No use Vistide**

- **si es alérgico (*hipersensible*) a cidofovir o a cualquiera de los demás componentes de Vistide.**
- **si ha tenido alguna enfermedad previa en el riñón.**
- **si no puede tomar el medicamento probenecid** debido a una alergia grave al probenecid o a cualquier otro medicamento que contenga sulfamidas (por ejemplo sulfametoxazol).

Si le afecta cualquiera de estas cosas, hable con su médico. **A usted no se le debe dar Vistide.**

## Tenga especial cuidado con Vistide

- **Las lesiones renales constituyen el efecto secundario principal del tratamiento con Vistide.** Para reducir el riesgo de lesión a los riñones, deberá recibir **líquidos intravenosos (solución salina normal)** antes de cada dosis de Vistide y **comprimidos de probenecid** antes y después de cada dosis de Vistide (ver sección 3 para más información). Su médico también puede indicarle que beba abundantes líquidos. Su médico controlará su función renal antes de administrarle cada dosis de Vistide. Si ocurren cambios en su función renal, su médico podrá interrumpir su tratamiento con Vistide.
- **Informe a su médico si sufre de diabetes mellitus.** Vistide debe administrarse con precaución en pacientes diabéticos debido al mayor riesgo potencial de desarrollar presión ocular baja (*hipotonía ocular*).
- **Durante el tratamiento con Vistide, debe someterse frecuentemente a revisiones de sus ojos, de seguimiento,** debido a una posible irritación ocular, inflamación o hinchazón. **Informe rápidamente a su médico si nota dolor, enrojecimiento o picor del ojo o cambios en su visión.**
- Vistide causó reducción en el peso de los testículos y recuento espermático bajo (*hipospermia*) en animales. Aunque no se ha observado en estudios en el ser humano realizados con Vistide, es posible que tales cambios ocurran y causen infertilidad en el ser humano. **Los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos de barrera durante y hasta 3 meses después del tratamiento con Vistide.**
- Vistide no se utiliza para el tratamiento de la infección por VIH. Vistide no impedirá que usted le pase la infección por VIH a otra gente, por lo que **usted deberá continuar tomando precauciones para evitar infectar a otros.**

## Uso en niños

Vistide no se ha estudiado en niños. Por lo tanto, **no se recomienda su uso en niños.**

## Uso de otros medicamentos

- **Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos,** incluso los adquiridos sin receta, ya que estos pueden interactuar con Vistide o probenecid.

**Es muy importante que informe a su médico si está recibiendo otros medicamentos que puedan dañar sus riñones.**

Esto incluye:

- Medicamentos que contienen tenofovir, utilizados para tratar la infección por VIH-1 y/o hepatitis B crónica.
- Aminoglucósidos, pentamidina o vancomicina (para infecciones bacterianas)
- Anfotericina B (para infección fúngica)
- Foscarnet (para infección viral)
- Adefovir (para infección por VHB)

Estos medicamentos deben suspenderse **al menos 7 días** antes de tomar Vistide.

- Probenecid puede interactuar con otros medicamentos comúnmente usados en el tratamiento del SIDA, y de las enfermedades relacionadas con el SIDA, tales como zidovudina (AZT). Si está tomando zidovudina, debe hablar con su médico acerca de dejar de tomar zidovudina o reducir su dosis en un 50% en los días en que se le de Vistide y probenecid.

- No se han estudiado las interacciones potenciales entre Vistide e inhibidores de la proteasa del VIH.

### Uso de Vistide con los alimentos y bebidas

Se deben tomar alimentos antes de que se le de Vistide. Su médico puede mandarle que beba abundantes líquidos antes de que reciba Vistide.

### Embarazo y lactancia

- **No se le debe dar Vistide si está embarazada.** Si queda embarazada mientras está recibiendo este medicamento, debe comunicárselo a su médico de inmediato. Vistide ha demostrado causar lesiones en animales no nacidos y no debe usarse durante el embarazo a menos que los beneficios potenciales justifiquen los riesgos potenciales para el feto. **Si pudiera quedarse embarazada, debe usar un método anticonceptivo eficaz** para impedir quedarse embarazada durante el tratamiento con Vistide y en el mes siguiente al tratamiento.
- **No se le debe dar Vistide si está en periodo de lactancia.** No se sabe si Vistide pasa al bebé en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos pasan a la leche materna, las madres en periodo de lactancia, deben dejar Vistide o dejar la lactancia si continúan recibiendo Vistide.
- **En general, las mujeres con VIH no deben dar el pecho** para evitar pasar el VIH al recién nacido a través de la leche materna.

### Conducción y uso de máquinas

Vistide puede provocar efectos adversos de corta duración, como fatiga o debilidad. **Si conduce automóviles o utiliza maquinaria, hable de ello con su médico** para recibir su consejo acerca de dejar estas actividades en base a su enfermedad y a su tolerancia al medicamento.

### Información importante sobre algunos de los componentes de Vistide

Este medicamento contiene 2,5 mmol (o 57 mg) de sodio por vial, lo que debe ser tenido en cuenta si sigue una dieta pobre en sodio.

## 3. Cómo usar Vistide

**Vistide se da mediante perfusión intravenosa (goteo en una vena).** No debe administrarse por otros métodos, incluida la inyección intraocular (inyección directa dentro del ojo), ni por vía tópica (sobre la piel). Vistide debe darse por un médico o enfermera con experiencia adecuada en el tratamiento de gente con SIDA.

El médico o enfermera transferirán la dosis adecuada de Vistide desde el vial a una bolsa de perfusión que contiene 100 ml de solución salina al 0,9% (normal). El volumen completo de la bolsa se perfundirá a su vena a una velocidad constante, durante un periodo de 1 hora utilizando una bomba de perfusión estándar. La dosis recomendada, la frecuencia de empleo y la velocidad de perfusión no deben ser excedidas. Al final de este prospecto hay información adicional para los profesionales sanitarios sobre cómo administrar Vistide.

**Para disminuir el riesgo de daño renal, el día de cada perfusión de Vistide deben darse comprimidos de probenecid y fluidos intravenosos (solución salina).** (Ver abajo las sub-secciones “Cómo tomar probenecid con Vistide” y “Cómo se dan los fluidos IV antes de Vistide”).

## Dosis en adultos

La dosis que usted necesitará se calcula basándose en su peso corporal.

### *Tratamiento de inicio (inducción)*

La dosis recomendada de Vistide en pacientes con función renal normal es de 5 mg por kg de peso corporal dados **una vez por semana durante dos semanas consecutivas**.

### *Tratamiento de mantenimiento*

Comenzando dos semanas después de completar el tratamiento de inducción, la dosis de mantenimiento recomendada de Vistide en pacientes con función renal normal es de 5 mg por kg de peso corporal dados **una vez cada dos semanas**.

### *Ajuste de dosis*

**Si tiene problemas renales**, Vistide puede no ser el tratamiento apropiado en su caso. Se tomarán muestras de orina y/o sangre antes de cada administración de Vistide, y se utilizarán para controlar su función renal. En el caso de pacientes con evidencia de función renal reducida, su tratamiento con Vistide puede ser interrumpido o suspendido, dependiendo de su caso individual.

Si le han dado accidentalmente más Vistide del que le han prescrito, **informe inmediatamente a su médico**.

## Cómo tomar probenecid con Vistide

**Los comprimidos de probenecid se dan para disminuir el riesgo de daño renal.** Debe tomar 3 dosis de comprimidos de probenecid por vía oral el mismo día que Vistide, como se indica en la siguiente tabla:

Tiempo	Dosis
3 horas antes de iniciar la perfusión de Vistide	2 g de probenecid
2 horas después de terminar la perfusión de Vistide	1 g de probenecid
8 horas después de terminar la perfusión de Vistide	1 g de probenecid
<b>Total</b>	<b>4 g de probenecid</b>

Probenecid se toma solamente el mismo día en que se da Vistide.

## Cómo se dan los fluidos IV antes de Vistide

**La solución salina normal se da para disminuir el riesgo de daño renal.** Debe recibir un total de un litro de solución salina al 0,9% (normal) por vía intravenosa (goteo en vena) antes de cada dosis de Vistide. La solución salina debe administrarse por perfusión durante un período de 1 hora, inmediatamente antes de la perfusión de Vistide. Si puede tolerar la carga adicional de líquidos, su médico tal vez le administre un segundo litro de líquidos. Si se lo administra, el segundo litro de solución salina debe darse por perfusión durante un período de 1 a 3 horas, comenzando o en el inicio de la perfusión de Vistide, o inmediatamente después. Su médico también le indicará que beba abundantes líquidos.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, **pregunte a su médico o farmacéutico**.

## 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Vistide puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Estos efectos adversos normalmente desaparecen cuando se suspende el tratamiento con Vistide. **Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico inmediatamente.**

El efecto adverso observado con mayor frecuencia con Vistide es daño en los riñones.

### **Efectos adversos muy frecuentes**

*(Estos pueden afectar a más de 1 de cada 10 usuarios)*

- recuentos de células blancas en sangre bajos, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, proteínas en la orina, incremento de la creatinina en sangre (una medida de la función renal), pérdida de pelo, erupción, debilidad/fatiga y fiebre.

### **Efectos adversos frecuentes**

*(Estos pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 usuarios)*

- inflamación del ojo, reducción de la presión en los ojos, dificultad respiratoria o respiración fatigosa, disnea, diarrea y escalofríos.

**Cualquier dolor, enrojecimiento, picor del ojo o cambios en la visión deberá ser comunicado inmediatamente a su médico** para que revise el tratamiento.

Se han observado reacciones adversas adicionales durante el período post-comercialización que incluyen insuficiencia renal, daño en las células del túbulo renal, inflamación del páncreas y alteraciones en la audición.

### **Posibles efectos adversos de probenecid**

#### **Efectos adversos muy frecuentes posiblemente relacionados con probenecid**

*(Estos pueden afectar a más de 1 de cada 10 usuarios)*

- náuseas, vómitos, erupción y fiebre.

#### **Efectos adversos frecuentes posiblemente relacionados con probenecid**

*(Estos pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 usuarios)*

- dolor de cabeza, debilidad/fatiga, escalofríos y reacciones alérgicas.

**Debe tomar alimentos antes de cada dosis**, para reducir el riesgo de náuseas y/o vómitos asociados con la toma de probenecid. La administración de antieméticos (medicamentos para evitar las ganas de vomitar), antihistamínicos y/o paracetamol, podría ser aconsejada por su médico para reducir los efectos adversos de probenecid.

Probenecid puede causar otros efectos adversos incluyendo pérdida de apetito, dolor en las encías, enrojecimiento, pérdida de pelo, mareos, recuento de glóbulos rojos bajo e incremento de la frecuencia de eliminar agua (orinar). Las reacciones alérgicas cursan con inflamación de la piel, picor, urticaria y, raramente, reacciones alérgicas severas y reacciones cutáneas graves. Se han notificado casos de reducción en el recuento de los glóbulos blancos, toxicidad hepática, toxicidad renal y destrucción de las células rojas. También se ha observado la reducción de las células sanguíneas y de las plaquetas.

Por lo tanto antes de darle probenecid, su médico debe consultar la información disponible acerca de la seguridad de probenecid. **Usted también debe leer el prospecto de probenecid.**

## **5. Conservación de Vistide**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Vistide después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

No conservar a temperatura superior a 30°C. No refrigerar ni congelar.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Información adicional

### Composición de Vistide

**El principio activo de Vistide 75 mg/ml es cidofovir.** Cada ml contiene 75 mg de cidofovir anhidro. Cada vial contiene 375 mg/5 ml de cidofovir anhidro.

### Los demás componentes son:

- Hidróxido sódico
- Ácido clorhídrico
- Agua para inyección

### Aspecto de Vistide y contenido del envase

Vistide se suministra como un concentrado estéril para solución para perfusión, en viales de vidrio transparente que contienen 375 mg del principio activo, cidofovir anhidro, formulado en 5 ml de agua para inyección a una concentración de 75 mg/ml. El pH de la fórmula ha sido ajustado con hidróxido de sodio (y ácido clorhídrico si es necesario) y no contiene conservantes.

### Titular de la autorización de comercialización

Gilead Sciences International Limited  
Cambridge  
CB21 6GT  
Reino Unido

### Fabricante

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

### 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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Este prospecto ha sido aprobado en**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

Los viales de Vistide deben examinarse visualmente antes de usarlos. Si se observan partículas visibles o decoloración, el vial no debe usarse.

Se recomienda adoptar las precauciones adecuadas, incluidas la utilización de un equipo de seguridad apropiado, para la preparación, administración y eliminación de Vistide. La preparación de la solución diluida de Vistide debe realizarse en una cabina de seguridad biológica con flujo laminar. El personal dedicado a la preparación de la solución, debe llevar guantes quirúrgicos, gafas de seguridad y un traje de tipo quirúrgico cerrado por delante con los puños de punto. Si Vistide entra en contacto con la piel, debe lavarse y aclararse con agua abundante.

La dosis apropiada de Vistide debe transferirse desde el vial a la bolsa de perfusión que contendrá 100 ml de solución salina al 0,9% (normal). El volumen total de la bolsa debe perfundirse por vía intravenosa en la vena del paciente a una velocidad constante durante un período de 1 hora, usando una bomba de perfusión estándar. La dosis, la frecuencia de empleo y la velocidad de perfusión recomendadas no deben ser excedidas.

La estabilidad química de las mezclas de Vistide con solución salina ha sido demostrada en frascos de vidrio, en bolsas de perfusión de composición de cloruro de polivinilo (PVC) o de copolímero propileno/etileno, y en los equipos de administración intravenosa de PVC. No se han estudiado otros tipos de tubos I.V. y bolsas de perfusión.

No se ha evaluado la compatibilidad con solución de Ringer, solución de Ringer lactato o líquidos bacteriostáticos de perfusión.

**Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente.**

**Se ha demostrado una estabilidad en uso física y química de 24 horas entre 2 – 8°C cuando la dilución se realiza en condiciones asépticas controladas y validadas.** No es recomendable conservarla durante más de 24 horas ni tampoco congelarla. Las bolsas de perfusión refrigeradas deben dejarse atemperar a temperatura ambiente antes de usarlas.

Vistide se presenta en viales de un solo uso. Los viales parcialmente usados deben desecharse.