

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Vistide 75 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 75 mg de cidofovir anhydre. Chaque flacon contient 375 mg/5 ml de cidofovir anhydre comme substance active.

Excipients :

Chaque flacon contient approximativement 2,5 mmol (ou 57 mg) de sodium par flacon (5 ml) qui est l'un des excipients.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution limpide.

Le pH de la solution est ajusté à 7,4.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Vistide est indiqué dans le traitement de la rétinite à cytomégalovirus (CMV) chez les adultes atteints de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) ne présentant pas d'insuffisance rénale. Vistide ne doit être utilisé que lorsque les autres thérapeutiques sont considérées comme inappropriées.

4.2 Posologie et mode d'administration

Vistide doit être prescrit par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Avant chaque administration de Vistide, il est nécessaire de doser la créatinine sérique et le taux de protéines dans les urines. Vistide doit être administré avec du probénécide par voie orale et du sérum physiologique par voie intraveineuse comme décrit ci-dessous (voir rubrique 4.4 pour les recommandations appropriées, et rubrique 6.6 pour les informations concernant l'obtention du probénécide).

Posologie

Adultes :

Traitement d'induction. La dose recommandée de cidofovir est de 5 mg/kg de poids corporel (administré sous forme de perfusion intraveineuse à vitesse constante sur 1 heure), une fois par semaine pendant deux semaines consécutives.

Traitement d'entretien. Deux semaines après la fin du traitement d'induction, la dose d'entretien de cidofovir recommandée est de 5 mg/kg de poids corporel (administré sous forme de perfusion intraveineuse à vitesse constante sur 1 heure), une fois toutes les deux semaines.

La suspension du traitement d'entretien par le cidofovir devra prendre en considération les recommandations locales en matière de prise en charge des patients infectés par le VIH.

Sujet âgé :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Vistide n'ont pas été établies pour le traitement des infections à CMV chez les patients âgés de plus de 60 ans. Etant donné que les personnes âgées ont fréquemment une fonction glomérulaire réduite, il faudra veiller tout particulièrement à évaluer la fonction rénale avant et pendant l'administration de Vistide.

Insuffisance rénale :

L'insuffisance rénale [clairance de la créatinine ≤ 55 ml/min ou une protéinurie $\geq 2+$ (≥ 100 mg/dl)] est une contre-indication à l'utilisation de Vistide (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Insuffisance hépatique :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Vistide n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et de ce fait Vistide doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Vistide chez les enfants en dessous de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Vistide ne doit pas être utilisé chez les enfants en dessous de 18 ans.

Mode d'administration

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :

Des précautions adéquates, comprenant notamment l'usage d'un équipement de sécurité approprié, sont recommandées pour la préparation, l'administration et l'élimination de Vistide. La préparation de la solution reconstituée de Vistide doit être effectuée sous une hotte à flux laminaire. Le personnel préparant la solution reconstituée devra porter des gants chirurgicaux, des lunettes protectrices et une blouse de type chirurgical fermée devant et munie de poignets tricotés. Si Vistide entre en contact avec la peau, laver les parties concernées et rincer soigneusement avec de l'eau. (Voir rubrique 6.6.)

Vistide est destiné uniquement à une administration en perfusion intraveineuse. La posologie, la fréquence et la vitesse de perfusion recommandées ne doivent pas être dépassées. Vistide doit être dilué dans 100 millilitres de sérum physiologique à 0,9 % avant l'administration. La totalité du volume doit être administrée au patient, par perfusion intraveineuse à vitesse constante sur une durée de 1 heure, en utilisant une pompe à perfusion standard. Pour minimiser les risques potentiels de néphrotoxicité, chaque perfusion de Vistide doit s'accompagner d'une préhydratation par injection intraveineuse de sérum physiologique et de l'administration de probénécide par voie orale (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

L'administration de cidofovir est contre-indiquée chez les patients qui ne peuvent pas recevoir de probénécide ou d'autres médicaments à base de sulfamides (voir rubrique 4.4 Prévention de la néphrotoxicité).

Vistide est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

L'administration concomitante de Vistide avec d'autres agents potentiellement néphrotoxiques est contre-indiquée (voir rubrique 4.4).

L'injection intraoculaire directe de Vistide est contre-indiquée ; une injection directe peut être associée à une diminution significative de la pression intraoculaire et à des troubles de la vision.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Vistide est formulé uniquement pour une administration en perfusion intraveineuse et aucun autre mode d'administration ne doit être utilisé, y compris une administration en injection intraoculaire ou

en application locale. Vistide doit être perfusé uniquement dans des veines ayant une circulation sanguine satisfaisante pour permettre une dilution et une distribution rapides.

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Vistide n'ont pas été démontrées pour le traitement d'autres maladies que la rétinite à CMV chez les adultes atteints de SIDA.

Insuffisance rénale/hémodialyse

Le traitement par Vistide ne doit pas être débuté chez les patients ayant une clairance de la créatinine ≤ 55 ml/min ou une protéinurie $\geq 2+$ (≥ 100 mg/dl), étant donné que les doses optimales de traitement d'induction et d'entretien pour les patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée à sévère ne sont pas connues. L'efficacité et la sécurité d'emploi du cidofovir n'ont pas été établies chez ces patients.

L'hémodialyse à haut flux a réduit les concentrations sériques de cidofovir d'environ 75 %. La fraction de dose extraite durant l'hémodialyse est de $51,9 \pm 11,0$ %.

Néphrotoxicité

Une néphrotoxicité dose-dépendante est le principal effet toxique limitant la dose de cidofovir administrée (voir rubrique 4.8). La sécurité d'emploi du cidofovir n'a pas été évaluée chez les patients recevant d'autres agents connus comme potentiellement néphrotoxiques (par ex. ténofovir, aminosides, amphotéricine B, foscarnet, pentamidine administré par voie intraveineuse, adéfovir et vancomycine).

Vistide ne doit pas être administré de façon concomitante avec des médicaments contenant du fumarate de ténofovir disoproxil en raison du risque de syndrome de Fanconi (voir rubrique 4.5).

Il est recommandé d'arrêter l'administration d'agents potentiellement néphrotoxiques au moins 7 jours avant le début du traitement par le cidofovir.

Des patients recevant 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg ou 10 mg/kg sans administration concomitante de probénécide ont développé des signes de lésions tubulaires proximales, notamment glycosurie, diminution des taux sériques de phosphate, d'acide urique et de bicarbonate, et élévation de la créatinine sérique. Les signes de néphrotoxicité ont été partiellement réversibles chez certains patients. L'administration concomitante de probénécide est indispensable pour réduire la néphrotoxicité marquée du cidofovir à un niveau auquel le rapport bénéfice/risque d'un traitement par cidofovir est acceptable.

Prévention de la néphrotoxicité

Le traitement doit être accompagné de l'administration de probénécide par voie orale et d'une préhydratation par injection intraveineuse de sérum physiologique (voir rubrique 6.6 pour les informations concernant l'obtention du probénécide) lors de chaque perfusion de cidofovir. Tous les essais cliniques relatifs à l'évaluation de l'efficacité du cidofovir ont été conduits avec une administration concomitante de probénécide. Deux grammes de probénécide doivent être administrés 3 heures avant la dose de cidofovir et un gramme doit être administré 2 heures et 8 heures après la fin de la perfusion de 1 heure de cidofovir (soit un total de 4 grammes). Afin de réduire le risque de nausées et/ou de vomissements associé à l'administration de probénécide, il est recommandé d'encourager les patients à manger avant chaque prise de probénécide. L'emploi d'un antiémétique pourra être nécessaire.

Chez les patients qui développent des symptômes d'allergie ou d'hypersensibilité au probénécide (par exemple : éruption cutanée, fièvre, frissons et réaction anaphylactique), l'emploi prophylactique ou thérapeutique d'un antihistaminique approprié et/ou de paracétamol doit être envisagé.

L'administration de cidofovir est contre-indiquée chez les patients qui ne peuvent pas recevoir de probénécide en raison d'une hypersensibilité cliniquement significative à la substance active ou au produit ou à d'autres sulfamides. L'utilisation du cidofovir sans probénécide n'a pas été évaluée cliniquement. Il n'est pas recommandé d'utiliser un programme de désensibilisation au probénécide.

En plus du probénécide, les patients doivent recevoir un litre de sérum physiologique à 0,9 % par voie intraveineuse immédiatement avant chaque perfusion de cidofovir. Les patients qui peuvent tolérer une

charge supplémentaire de liquide pourront recevoir, avec chaque cure de cidofovir, jusqu'à de 2 litres de sérum physiologique à 0,9 % au total, par voie intraveineuse. Le premier litre de sérum physiologique doit être perfusé sur une durée de 1 heure immédiatement avant la perfusion de cidofovir et le deuxième litre, s'il est administré, doit être perfusé sur une durée de 1 à 3 heures, commençant en même temps que la perfusion de cidofovir ou immédiatement après celle-ci.

Le traitement par cidofovir doit être interrompu et une hydratation intraveineuse est recommandée si la créatinine sérique augmente de $\geq 44 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 0,5 \text{ mg/dl}$) ou si une protéinurie persistante $\geq 2+$ apparaît. Chez les patients ayant une protéinurie $\geq 2+$, une hydratation intraveineuse doit être entreprise et l'examen devra être répété. Si après hydratation la protéinurie $\geq 2+$ persiste, le traitement par cidofovir devra être arrêté. La poursuite de l'administration de cidofovir chez des patients ayant une protéinurie $\geq 2+$ persistant après hydratation intraveineuse peut conduire à des signes de lésions tubulaires proximales, parmi lesquels une glycosurie, une diminution du taux sérique des phosphates, de l'acide urique et des bicarbonates, et une élévation de la créatinine sérique.

En cas de détérioration de la fonction rénale, il sera nécessaire d'interrompre temporairement ou définitivement le traitement. Chez les patients totalement remis d'une toxicité rénale liée au cidofovir, le rapport bénéfice-risque de la réintroduction du cidofovir n'a pas encore été évalué.

Surveillance des patients

La protéinurie semble être un indicateur précoce et sensible de néphrotoxicité induite par le cidofovir. Les taux de créatinine sérique et la protéinurie des patients qui reçoivent du cidofovir doivent être déterminés sur des prélèvements faits dans les 24 heures qui précèdent l'administration de chaque perfusion de cidofovir. Une numération leucocytaire différentielle doit également être effectuée avant chaque cure de cidofovir (voir rubrique 4.8).

Evénements oculaires

Il doit être conseillé aux patients recevant du cidofovir de faire régulièrement des suivis ophtalmologiques en raison d'une possible apparition d'uvéite/iritis et d'hypotonie oculaire. En cas d'uvéite/iritis, le cidofovir doit être arrêté si les symptômes ne disparaissent pas avec un traitement local par des corticostéroïdes, si les symptômes s'aggravent ou si l'iritis/uvéite réapparaît après un traitement local efficace.

Autres

Le cidofovir doit être considéré comme potentiellement carcinogène chez l'homme (voir rubrique 5.3).

Il faut être prudent lorsque l'on envisage un traitement par cidofovir chez des patients atteints de diabète sucré, en raison du risque potentiel accru de développer une hypotonie oculaire.

Les patients de sexe masculin doivent être informés qu'une réduction du poids des testicules et une hypospermie ont été observées chez l'animal traité par le cidofovir. Bien que ces modifications n'aient pas été observées lors des études cliniques de cidofovir, leur observation chez l'homme ne peut être écartée, de même que le risque de stérilité associé. Il doit être conseillé aux hommes d'utiliser des méthodes contraceptives de barrière pendant le traitement par cidofovir et trois mois après l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.6 et 5.3).

Les précautions appropriées pour prévenir la transmission du VIH doivent être maintenues.

Excipients

Ce médicament contient approximativement 2,5 mmol (ou 57 mg) de sodium par flacon. A prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Il existe un risque que le traitement concomitant par Vistide et des produits contenant du fumarate de ténofovir disoproxil puisse donner lieu à une interaction pharmacodynamique et augmenter le risque de syndrome de Fanconi (voir rubrique 4.4).

Le probénécide augmente l'ASC de la zidovudine. Les patients recevant les deux médicaments doivent être étroitement surveillés en raison de la toxicité hématologique liée à la zidovudine.

Il est nécessaire de se référer aux Résumés des Caractéristiques du Produit des autres INTI, administrés de façon concomitante avec le probénécide, pour les recommandations appropriées.

Les interactions du cidofovir et du probénécide avec les médicaments anti-VIH ou avec d'autres médicaments utilisés pour traiter des infections chroniques virales fréquentes dans cette population, telles que les hépatites à VHB et VHC, n'ont pas été examinées dans le cadre d'études cliniques.

Le probénécide est connu pour augmenter l'exposition de nombreux médicaments (par exemple : paracétamol, aciclovir, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, acide aminosalicylique, barbituriques, benzodiazépines, bumétanide, clofibrate, méthotrexate, famotidine, furosémide, anti-inflammatoires non stéroïdiens, théophylline et zidovudine).

C'est pourquoi, en cas d'administration concomitante de cidofovir/probénécide avec d'autres médicaments, il est très important que les prescripteurs consultent les RCP actualisés (ou autre référence appropriée) du probénécide et des autres médicaments co-administrés pour avoir une information complète relative aux interactions médicamenteuses et autres caractéristiques de ces produits.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes :

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par le cidofovir et après l'arrêt du traitement. Il doit être conseillé aux hommes d'utiliser des méthodes contraceptives de barrière pendant le traitement par cidofovir et trois mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Grossesse :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du cidofovir chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Vistide n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement :

On ne sait pas si le cidofovir/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par le cidofovir.

Fertilité :

On ne dispose pas d'études du cidofovir sur la fertilité masculine ou féminine. Les patients de sexe masculin doivent être informés qu'une réduction du poids des testicules et une hypospermie ont été observées chez l'animal traité par le cidofovir. Bien que ces modifications n'aient pas été observées lors des études cliniques de cidofovir, leur observation chez l'homme ne peut être écartée, de même que le risque de stérilité associé.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Cidofovir n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une asthénie peut survenir au cours du traitement par le cidofovir. Il est recommandé au médecin d'en discuter avec son patient et de lui faire des recommandations individualisées en tenant compte de l'état du patient et de la façon dont il tolère le cidofovir.

4.8 Effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables identifiés lors des essais cliniques ou lors de la surveillance après la mise sur le marché par classes de systèmes d'organes et fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$), ou fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables identifiés après la mise sur le marché sont indiqués en italique.

Effets indésirables possiblement ou probablement liés au cidofovir identifiés lors des essais cliniques et lors de la surveillance après la mise sur le marché

Systèmes Organes	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Neutropénie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée
Affections oculaires	
Fréquent	Iritis, uvéite, hypotonie oculaire (voir rubrique 4.4)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquence indéterminée	<i>Troubles de l'audition</i>
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausée, vomissements
Fréquent	Diarrhées
Fréquence indéterminée	<i>Pancréatite</i>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Alopécie, rash
Affections du rein et des voies urinaires	
Très fréquent	Protéinurie, augmentation de la créatininémie (voir rubrique 4.4)
Fréquent	<i>Insuffisance rénale</i>
Peu fréquent	<i>Syndrome de Fanconi acquis</i>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie, fièvre
Fréquent	Frissons

Des cas d'insuffisance rénale (ainsi que des événements pouvant être dus à une insuffisance rénale, par exemple augmentation de la créatininémie, protéinurie, glycosurie) ont été rapportés lors de la surveillance après la mise sur le marché, dont certains avec une évolution fatale.

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés après seulement une ou deux doses de cidofovir.

La découverte d'une glycosurie, protéinurie/aminoacidurie, hypouricémie, hypophosphatémie et/ou hypokaliémie, doit inciter à considérer un syndrome de Fanconi lié au cidofovir.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables possiblement ou probablement liés au probénécide identifiés lors des essais cliniques :

Systèmes Organes	Effets indésirables
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausée, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Rash
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fièvre
Fréquent	Asthénie, frissons

De plus, le probénécide peut également causer d'autres effets indésirables incluant anorexie, douleurs gingivales, rougeur cutanée, alopecie, sensations vertigineuses, anémie et pollakiurie. Des réactions d'hypersensibilité, dont dermatite, démangeaisons, urticaire et, rarement, anaphylaxie et syndrome de Stevens-Johnson sont survenues. Des cas de leucopénie, hépatite nécrosante, syndrome néphrotique et d'anémie aplasique ont été rapportés. Des cas d'anémie hémolytique sont également survenus, qui pourraient être associés à une déficience en G6PD. Ainsi, en associant le probénécide au cidofovir, il est important que les prescripteurs consultent le RCP actualisé du probénécide (ou autre référence appropriée) pour une information complète sur la sécurité d'emploi et les autres caractéristiques de ce produit.

4.9 Surdosage

Deux cas de surdosage au cidofovir ont été signalés. Dans les deux cas, le surdosage a eu lieu lors de la première dose d'induction et le traitement n'a pas été poursuivi. Un patient a reçu une dose unique de 16,4 mg/kg et l'autre une dose unique de 17,3 mg/kg. Tous deux ont été hospitalisés et ont reçu une dose orale prophylactique de probénécide et une hydratation intense pendant 3 et 7 jours. Une altération passagère et mineure de la fonction rénale a été constatée chez l'un de ces deux patients, tandis que chez l'autre, aucune modification de la fonction rénale n'est survenue (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage parentéral, nucléosides et nucléotides excluant les inhibiteurs de la transcriptase inverse, code ATC : J05AB12.

Généralités

Le cidofovir est un analogue de la cytidine qui présente une activité *in vitro* et *in vivo* contre le cytomégalovirus humain (CMV). Les souches de CMV humain résistant au ganciclovir peuvent être sensibles au cidofovir.

Mécanisme d'action

Le cidofovir empêche la réplication du CMV par inhibition sélective de la synthèse de l'ADN viral. Des données biochimiques confirment l'inhibition sélective de l'ADN-polymérase des virus Herpès de type 1 et de type 2 et du CMV humain par le diphosphate de cidofovir, métabolite intracellulaire actif du cidofovir.

Le diphosphate de cidofovir inhibe ces polymérases virales à des concentrations qui sont 8 à 600 fois plus faibles que celles qui sont nécessaires pour inhiber les ADN-polymérases cellulaires humaines alpha, bêta et gamma. L'incorporation du cidofovir dans l'ADN viral entraîne une réduction de la vitesse de synthèse de l'ADN viral.

Le cidofovir pénètre dans les cellules par un mécanisme d'endocytose. Il est phosphorylé en monophosphate de cidofovir et ensuite en diphosphate de cidofovir. Les effets antiviraux prolongés du cidofovir sont dus à la demi-vie de ses métabolites ; le diphosphate de cidofovir subsiste à l'intérieur des cellules avec une demi-vie de 17-65 heures et un dérivé phosphate-choline du cidofovir a une demi-vie de 87 heures.

Activité antivirale

Le cidofovir est actif *in vitro* contre le CMV humain, virus de la famille *Herpès viridae*. Une activité antivirale est observée à des concentrations nettement inférieures à celles qui provoquent une lyse cellulaire.

La sensibilité *in vitro* au cidofovir est représentée dans le tableau suivant :

Inhibition par le cidofovir de la multiplication des virus en culture cellulaire	
Virus	CI ₅₀ (µM)
Isolats de CMV de type sauvage	0,7 (± 0,6)
Isolats de CMV résistants au ganciclovir	7,5 (± 4,3)
Isolats de CMV résistants au foscarnet	0,59 (± 0,07)

L'activité *in vivo* contre le CMV humain a été confirmée par les études cliniques contrôlées du cidofovir dans le traitement de la rétinite à CMV chez des patients atteints de SIDA. Elles ont mis en évidence un ralentissement statistiquement significatif de la progression de la rétinite à CMV chez les patients recevant du cidofovir, par rapport aux patients non traités. Dans les deux études évaluant l'efficacité (GS-93-106 et GS-93-105), le délai médian de progression de la rétinite a été respectivement de 120 jours et « délai non atteint » dans les groupes de patients traités, *versus* un délai médian de progression de, respectivement, 22 jours et 21 jours dans les groupes des patients non traités (traitement différé).

Dans l'étude GS-93-107, menée chez des patients ayant rechuté après traitement avec les autres médicaments, le délai médian de progression de la rétinite a été de 115 jours.

Résistance virale

Après sélection *in vitro* d'isolats de CMV humain résistants au ganciclovir, une résistance croisée entre ganciclovir et cidofovir a été observée avec des mutations sélectionnées au ganciclovir au niveau du gène d'ADN-polymérase du CMV humain mais pas avec des mutations au niveau du gène UL97. Aucune résistance croisée entre le foscarnet et le cidofovir n'a été observée avec les mutants sélectionnés au foscarnet. Les mutants sélectionnés au cidofovir possédaient une mutation au niveau du gène de l'ADN polymérase et présentaient une résistance croisée avec le ganciclovir, mais restaient sensibles au foscarnet.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le cidofovir est éliminé principalement par voie rénale sous forme inchangée, à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Chez les patients ayant une fonction rénale normale, 80 à 100 % de la dose intraveineuse est retrouvée dans les urines sous forme de cidofovir inchangé dans les 24 heures. Aucun métabolite du cidofovir n'a été décelé dans le sérum ou les urines des patients.

A la fin d'une perfusion d'une heure de 5 mg/kg de cidofovir, administré avec du probénécide par voie orale, la concentration moyenne (± écart type) de cidofovir dans le sérum est de 19,6 (± 7,18) µg/ml. Les valeurs moyennes de la clairance totale du sérum, du volume de distribution à l'équilibre et de la demi-vie d'élimination terminale sont respectivement de 138 (± 36) ml/h/kg, 388 (± 125) ml/kg et 2,2 (± 0,5) h. Des paramètres cinétiques indépendants de la dose ont été observés pour des doses uniques de cidofovir allant de 3 à 7,5 mg/kg.

Fixation aux protéines *in vitro*

La fixation *in vitro* du cidofovir aux protéines du plasma ou du sérum est inférieure ou égale à 10 % pour une gamme de concentrations de cidofovir allant de 0,25 à 25 µg/ml.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études précliniques chez l'animal ont montré que la néphrotoxicité constituait la principale toxicité dose-limitante du cidofovir. Un effet néphro-protecteur du probénécide a été mis en évidence au cours d'une étude sur 52 semaines chez le singe cynomolgus pour des doses de cidofovir de 2,5 mg/kg administrées en intraveineuse une fois par semaine avec 1 g de probénécide par voie orale.

Carcinogénèse

Lors d'une étude de toxicité de 26 semaines par voie intraveineuse, une augmentation significative de l'incidence des adénocarcinomes mammaires a été observée chez le rat femelle, ainsi que des carcinomes de la glande de Zymbal chez le rat mâle et femelle, à des concentrations plasmatiques infra-thérapeutiques de cidofovir. Dans une autre étude, des injections sous-cutanées de cidofovir effectuées une fois par semaine pendant 19 semaines consécutives ont donné lieu à des adénocarcinomes mammaires chez des rats femelles dès la dose de 0,6 mg/kg/semaine. Dans les deux études, des tumeurs ont été observées au bout de 3 mois d'administration du médicament. Aucune tumeur n'a été observée chez des singes cynomolgus recevant du cidofovir par voie intraveineuse une fois par semaine pendant 52 semaines, à des doses allant jusqu'à 2,5 mg/kg/semaine.

Mutagenèse et toxicité sur la reproduction

Des études ont montré que le cidofovir est clastogène *in vitro* à 100 µg/ml et embryotoxique chez le rat et le lapin.

Aucun effet mutagène n'a été observé avec le cidofovir pour des doses allant jusqu'à 5 mg/boîte de culture, en présence et en l'absence d'activation métabolique par la fraction S-9 de foie de rat, lors des tests microbiens de mutagénicité utilisant *Salmonella typhimurium* pour les substitutions de paires de base ou les mutations avec décalage du cadre de lecture (Ames) et *Escherichia coli* pour les mutations reverses.

Une augmentation de la formation d'érythrocytes polychromatophiles micronucléés a été observée *in vivo* chez des souris recevant par voie intrapéritonéale une dose élevée et toxique de cidofovir ($\geq 2\ 000$ mg/kg).

In vitro le cidofovir provoque des aberrations chromosomiques des lymphocytes du sang périphérique humain et cela sans activation métabolique (fraction S-9). Aux 4 doses de cidofovir testées (12,5 à 100 µg/ml), le pourcentage de métaphases endommagées et le nombre d'aberrations par cellule augmentent de façon proportionnelle à la concentration.

Les patients de sexe masculin doivent être informés qu'une réduction du poids des testicules et une hypospermie ont été observées chez l'animal traité par le cidofovir. Aucun effet indésirable sur la fertilité ou la reproduction en général n'a été observé suite à des injections intraveineuses de cidofovir effectuées à raison d'une par semaine chez des rats mâles pendant 13 semaines consécutives, à des doses allant jusqu'à 15 mg/kg/semaine. Des rats femelles, ayant reçu des injections intraveineuses une fois par semaine à 1,2 mg/kg/semaine ou plus pendant un maximum de 6 semaines avant l'accouplement et pendant 2 semaines après l'accouplement ont eu des portées de plus petite taille et moins de nouveau-nés vivants par portée, ainsi qu'un plus grand nombre de résorptions de fœtus par portée. Des études de développement périnatal et postnatal, au cours desquelles des rats femelles ont reçu des injections sous-cutanées de cidofovir une fois par jour à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg/j, du jour 7 de gestation jusqu'au jour 21 post-partum (approximativement 5 semaines) n'ont mis en évidence aucun effet indésirable sur la viabilité, la croissance, le comportement, la maturation sexuelle ou la capacité reproductive de la descendance. L'administration intraveineuse quotidienne de cidofovir à la dose de 1,5 mg/kg/j chez la rate gestante et de 1 mg/kg/j chez la lapine gestante, pendant la période d'organogénèse, entraîne une réduction du poids des fœtus. On observe une augmentation significative de l'incidence des anomalies externes, des tissus mous et du squelette chez le fœtus de

lapin à la dose de 1 mg/kg/j, dose qui se révèle également toxique pour les mères. Les doses n'entraînant pas d'effet embryotoxique observable sont de 0,5 mg/kg/j chez le rat et de 0,25 mg/kg/j chez le lapin.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxyde de sodium
Acide chlorhydrique
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou diluants à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement.

La stabilité chimique et physique après dilution a été démontrée jusqu'à 24 heures à 2 – 8°C lorsque la dilution a été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées. Il n'est pas recommandé de conserver la solution plus de 24 heures, ni de la congeler. Avant l'emploi, attendre que les solutions réfrigérées reviennent à température ambiante.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en verre incolore de 5 ml remplis au volume nominal de 5 ml. Les composants du récipient et le système de fermeture comprennent : flacons en verre incolore borosilicaté de type I, bouchons en caoutchouc butylique gris à face en Téflon et capsules en aluminium serties munies d'une languette en plastique. Chaque boîte contient un flacon de 5 ml.

Vistide se présente en flacons à usage unique. Les flacons partiellement utilisés doivent être jetés.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Méthode de préparation et d'administration

Les flacons de Vistide doivent faire l'objet d'une inspection visuelle pour vérifier qu'il n'y a ni particules en suspension, ni coloration avant l'administration.

A l'aide d'une seringue, transférer dans des conditions aseptiques la dose appropriée de Vistide du flacon vers une poche de perfusion contenant 100 ml de sérum physiologique à 0,9 % et mélanger soigneusement. La totalité du volume doit être administrée au patient, par perfusion intraveineuse à vitesse constante sur une durée de 1 heure, en utilisant une pompe à perfusion standard. Vistide doit être administré par des professionnels de santé ayant une expérience adéquate dans le domaine des soins des patients atteints de SIDA.

La stabilité physique et chimique de Vistide mélangé à du sérum physiologique a été démontrée en flacons de verre, en poches de chlorure de polyvinyle (PVC) ou de co-polymères d'éthylène/propylène, ainsi qu'en systèmes de perfusion (IV) à base de PVC avec prise d'air. Les autres types de système d'administration et poches à perfusion n'ont pas été évalués.

La compatibilité avec la solution de Ringer, la solution de Ringer lactate ou les liquides de perfusion bactériostatiques n'a pas été évaluée.

Manipulation et élimination des déchets

Des précautions adéquates, comprenant notamment l'usage d'un équipement de sécurité approprié, sont recommandées pour la préparation, l'administration et l'élimination de Vistide. La préparation de la solution reconstituée de Vistide doit être effectuée sous une hotte à flux laminaire. Le personnel préparant la solution reconstituée devra porter des gants chirurgicaux, des lunettes protectrices et une blouse de type chirurgical fermée devant et munie de poignets tricotés. Si Vistide entre en contact avec la peau, laver les parties concernées et rincer soigneusement avec de l'eau. Tout surplus de Vistide et tout matériel utilisé lors de la préparation et de l'administration du mélange devront être placés dans un récipient à l'épreuve des fuites et des perforations avant d'être jetés. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Obtention du probénécide

Le probénécide n'est pas fourni avec Vistide et il convient de se le procurer auprès du titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché du probénécide. Toutefois, si l'obtention du probénécide s'avère difficile, le représentant local du titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché de Vistide devra être contacté pour information (voir également rubriques 4.2 et 4.4).

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/97/037/001

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23 avril 1997
Date du dernier renouvellement : 23 avril 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**

- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHE**

A. TITULAIRE(S) DE L’AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS RELATIVES A L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D’UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D’UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Carton****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Vistide 75 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
Cidofovir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml contient 75 mg de cidofovir anhydre. Chaque flacon contient 375 mg/5 ml de cidofovir anhydre.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Hydroxyde de sodium
Acide chlorhydrique
Eau pour préparations injectables

Pour plus d'information, voir la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon
375 mg/5 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse uniquement.
Diluer avant utilisation.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/97/037/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Flacon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Vistide 75 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
Cidofovir
Voie intraveineuse uniquement.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Diluer avant utilisation
Ne pas administrer par injection intraoculaire

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

375 mg/5 ml

6. AUTRES

EU/1/97/037/001

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Vistide 75 mg/ml, solution à diluer pour perfusion Cidofovir

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Vistide et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Vistide
3. Comment utiliser Vistide
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Vistide
6. Informations supplémentaires

1. Qu'est-ce que Vistide et dans quel cas est-il utilisé

Vistide est utilisé pour traiter une infection de l'œil appelée rétinite à CMV chez les patients atteints du SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise). Vistide ne guérira pas la rétinite à CMV mais peut améliorer votre état en retardant la progression de la maladie.

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Vistide n'ont pas été démontrées pour le traitement d'autres maladies que la rétinite à CMV chez les patients atteints de SIDA.

Vistide doit être administré par un professionnel de santé (médecin ou infirmière) dans un environnement hospitalier.

Qu'est-ce que la rétinite à CMV ?

C'est une infection de l'œil due à un virus appelé cytomégalovirus (CMV). Ce virus attaque la rétine de l'œil et peut entraîner une baisse de la vision, voire une cécité. Les patients atteints du SIDA présentent un risque élevé de développer une rétinite à CMV ou d'autres formes de la maladie à CMV, telles qu'une colite (maladie inflammatoire de l'intestin). Le traitement de la rétinite à CMV est indispensable si l'on veut diminuer le risque de cécité.

Vistide est un médicament antiviral qui bloque la réplication du CMV en interférant avec la production d'ADN viral.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Vistide

N'utilisez jamais Vistide

- **si vous êtes allergique (*hypersensible*)** au cidofovir ou à l'un des autres composants contenus dans Vistide.
- **si vous avez déjà souffert d'une maladie rénale.**
- **si vous ne pouvez pas prendre de probénécide** en raison d'une allergie sévère à ce médicament ou à d'autres produits contenant des sulfamides (par exemple : le sulfaméthoxazole).

Si au moins une de ces situations vous concerne, parlez-en à votre médecin. **Vous ne devez pas recevoir Vistide.**

Faites attention avec Vistide

- **Les troubles rénaux sont les principaux effets indésirables de Vistide.** Pour en réduire le risque de survenue, vous recevrez une **hydratation par voie intraveineuse (sérum physiologique)** avant chaque perfusion de Vistide ainsi que des **comprimés de probénécide** avant et après chaque perfusion de Vistide (voir rubrique 3 ci-dessous pour plus d'informations). Votre médecin pourra également vous demander de boire beaucoup d'eau. Votre médecin surveillera votre fonction rénale avant chaque perfusion de Vistide. Il pourra interrompre votre traitement par Vistide si votre fonction rénale se modifie.
- **Si vous avez un diabète sucré, informez-en votre médecin.** Vistide doit être utilisé avec précautions chez les diabétiques car il augmente chez eux le risque de baisse de la pression dans l'œil (*hypotonie oculaire*).
- **Au cours du traitement par Vistide, des examens de suivi des yeux doivent être faits régulièrement** afin de surveiller l'apparition possible d'irritation, d'inflammation ou de gonflement des yeux. **Si vous ressentez ou percevez une douleur, une rougeur ou démangeaison des yeux ou une modification de votre vision, informez-en immédiatement votre médecin.**
- Vistide a entraîné une diminution du poids des testicules et une diminution du nombre de spermatozoïdes (*hypospermie*) chez l'animal. Bien que ces modifications n'aient pas été observées au cours des études de Vistide chez l'homme, leur observation chez l'homme ne peut être écartée, de même que le risque de stérilité associé. **Les hommes doivent utiliser des méthodes contraceptives de barrière pendant le traitement par Vistide et trois mois après l'arrêt du traitement.**
- Vistide n'est pas un traitement de l'infection par le VIH. Vistide ne vous empêchera pas de transmettre l'infection par le VIH à d'autres personnes. C'est pourquoi **vous devez continuer à prendre des précautions pour éviter d'infecter d'autres personnes.**

Utilisation chez les enfants

Vistide n'a pas été étudié chez les enfants. Par conséquent, **ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants.**

Utilisation d'autres médicaments

- **Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament**, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, **parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien** car il pourrait interagir avec Vistide ou avec le probénécide.

Il est très important d'informer votre médecin si vous prenez d'autres médicaments pouvant entraîner des troubles rénaux.

Cela comprend :

- les médicaments contenant du ténofovir, utilisés pour le traitement de l'infection par le VIH-1 et/ou de l'hépatite B chronique
- les aminosides, la pentamidine ou la vancomycine (contre les infections bactériennes)
- l'amphotéricine B (contre les infections fongiques)
- le foscarnet (contre les infections virales)
- l'adéfovir (contre l'infection par le VHB)

Ces médicaments doivent être arrêtés **au moins 7 jours** avant le traitement par Vistide.

- Le probénécide peut interagir avec d'autres médicaments couramment utilisés dans le traitement du SIDA et des maladies qui lui sont associées, comme par exemple, la zidovudine (AZT). Si vous prenez de la zidovudine, vous devez discuter avec votre médecin de la possibilité d'arrêter temporairement ce médicament ou bien d'en diminuer la dose de moitié les jours où Vistide et probénécide vous sont administrés.
- Les interactions potentielles entre Vistide et les inhibiteurs de protéase n'ont pas été étudiées.

Aliments et boissons

Il est conseillé de manger avant de recevoir Vistide. Votre médecin pourra également vous demander de boire beaucoup d'eau avant de recevoir Vistide.

Grossesse et allaitement

- **Vistide ne doit pas vous être administré si vous êtes enceinte.** Si vous devenez enceinte alors que vous recevez ce médicament, vous devez en informer immédiatement votre médecin. Vistide entraîne des lésions chez les animaux non encore nés et il ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, à moins que le bénéfice potentiel justifie les risques pour le fœtus. **Si vous êtes susceptible de tomber enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace** pendant le traitement par Vistide et pendant 1 mois après son arrêt.
- **Vistide ne doit pas vous être administré si vous allaitez.** On ne sait pas si Vistide passe chez le bébé par le lait maternel. Mais, étant donné que de nombreux médicaments passent dans le lait maternel, les mères qui allaitent doivent arrêter Vistide ou arrêter d'allaiter si elles continuent de recevoir Vistide.
- **En général, il est recommandé aux femmes porteuses du VIH de ne pas allaiter,** le virus étant susceptible d'être transmis au nouveau-né par l'intermédiaire du lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vistide peut entraîner des effets indésirables à court terme, tels que fatigue ou faiblesse. **Si vous conduisez ou si vous utilisez des machines, discutez-en avec votre médecin** qui vous conseillera sur l'arrêt de ces activités en fonction de votre maladie et de votre tolérance au médicament.

Informations importantes concernant certains composants de Vistide

Ce médicament contient 2,5 mmol (ou 57 mg) de sodium par flacon. A prendre en compte si vous suivez un régime avec un apport en sodium restreint.

3. Comment utiliser Vistide

Vistide est administré en perfusion intraveineuse (en goutte-à-goutte dans une veine). Aucun autre mode d'administration **ne** doit être utilisé, y compris une administration en injection intraoculaire (injection directe dans l'œil) ou en application locale (sur la peau). Il doit être administré par un médecin ou une infirmière possédant une expérience adéquate du traitement des patients atteints du SIDA.

Le médecin ou l'infirmière prélèvera la quantité appropriée de Vistide de son flacon pour la transférer dans une poche à perfusion contenant 100 ml de sérum physiologique à 0,9 %. La totalité du volume contenu dans la poche sera perfusée dans votre veine à vitesse constante sur une durée de 1 heure, à l'aide d'une pompe à perfusion standard. La dose, la fréquence d'administration et la durée de la

perfusion recommandées ne doivent pas être dépassés. Des informations complémentaires sur le mode d'administration de Vistide se trouvent à la fin de cette notice à l'attention des professionnels de santé.

Afin de réduire le risque de troubles rénaux, des comprimés de probénécide et une hydratation par perfusion (sérum physiologique) doivent être administrés tous les jours où ont lieu des perfusions de Vistide. (Voir les sous-rubriques « Comment prendre le probénécide avec Vistide » et « Comment une hydratation par perfusion est-elle administrée avant Vistide » ci-dessous.)

Dose chez l'adulte

La dose dont vous avez besoin est calculée sur la base de votre poids corporel.

Traitement de départ (induction)

La dose recommandée de Vistide est de 5 mg par kg de poids corporel donnée **une fois par semaine pendant deux semaines consécutives**, chez les patients ayant une fonction rénale normale.

Traitement d'entretien

A partir de deux semaines après la fin du traitement d'induction, la dose d'entretien de Vistide recommandée est de 5 mg par kg de poids corporel donnée **une fois toutes les deux semaines**, chez les patients ayant une fonction rénale normale.

Adaptation de la dose

Si vous souffrez de troubles rénaux, Vistide peut ne pas être un traitement approprié. Des prélèvements d'urine et/ou de sang vous seront faits avant chaque perfusion de Vistide, afin de vérifier votre fonction rénale. Pour les patients ayant une fonction rénale diminuée, les perfusions de Vistide pourront être interrompues temporairement ou définitivement, selon chaque cas individuel.

Si vous avez accidentellement reçu plus de Vistide que prescrit, **dites-le immédiatement à votre médecin.**

Comment prendre le probénécide avec Vistide ?

Les comprimés de probénécide sont donnés pour réduire le risque de troubles rénaux. Vous devez prendre 3 doses de comprimés de probénécide par voie orale le jour même de la perfusion de Vistide selon le schéma posologique suivant :

Heure	Dose
3 heures avant le début de la perfusion de Vistide	2 g de probénécide
2 heures après la fin de la perfusion de Vistide	1 g de probénécide
8 heures après la fin de la perfusion de Vistide	1 g de probénécide
Total	4 g de probénécide

Le probénécide ne doit être pris que les jours de perfusion de Vistide.

Comment une hydratation par perfusion est-elle administrée avant Vistide ?

Les perfusions de sérum physiologique sont destinées à réduire le risque de troubles rénaux. Vous devrez recevoir une perfusion de sérum physiologique à 0,9 % (en goutte-à-goutte dans une veine) d'un volume total de 1 litre passé sur 1 heure immédiatement avant chaque perfusion de Vistide. Si vous pouvez tolérer une charge en eau supplémentaire, votre médecin pourra vous administrer par perfusion un deuxième litre de sérum physiologique. Dans ce cas, la perfusion de ce deuxième litre de sérum physiologique vous sera donnée en même temps que votre perfusion de Vistide ou immédiatement après celle-ci. Cette perfusion durera entre 1 et 3 heures. Votre médecin pourra vous demander également de boire beaucoup d'eau.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, **demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.**

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, Vistide peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Ces effets indésirables disparaissent habituellement lorsque le traitement par Vistide est arrêté. **Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.**

L'effet indésirable observé le plus fréquemment avec Vistide est une atteinte des reins.

Les effets indésirables très fréquents

(Peuvent toucher plus d'1 utilisateur sur 10)

- diminution du nombre de globules blancs, maux de tête, nausées, vomissements, présence de protéines dans les urines, élévation de la créatinine sérique (paramètre de mesure de la fonction rénale), perte de cheveux, éruptions cutanées, faiblesse/fatigue et fièvre.

Les effets indésirables fréquents

(Peuvent toucher 1 à 10 utilisateurs sur 100)

- inflammation de l'œil, diminution de la pression intraoculaire, difficulté à respirer ou respiration pénible, manque de souffle, diarrhées et frissons.

En cas de douleur, rougeur ou démangeaison de l'œil ou de modification de votre vision, avertissez sans délai votre médecin qui pourra réévaluer votre traitement.

D'autres effets indésirables ont été rapportés après la commercialisation dont des cas d'insuffisance rénale, de troubles au niveau des cellules du tubule rénal, d'inflammation du pancréas et de troubles auditifs.

Quels sont les effets indésirables éventuels du probénécide ?

Les effets indésirables très fréquents possiblement liés au probénécide

(Peuvent toucher plus d'1 utilisateur sur 10)

- les nausées, les vomissements, les éruptions cutanées et la fièvre.

Les effets indésirables fréquents possiblement liés au probénécide

(Peuvent toucher 1 à 10 utilisateurs sur 100)

- des maux de tête, faiblesse/fatigue, des frissons et des réactions allergiques.

Afin de réduire le risque de nausées et/ou de vomissements associé à la prise de probénécide, **vous devez manger avant chaque prise**. Votre médecin pourra vous recommander de prendre d'autres médicaments tels que des antiémétiques (médicaments contre les vomissements), des antihistaminiques et/ou du paracétamol pour diminuer les effets indésirables du probénécide.

Le probénécide peut également causer d'autres effets indésirables incluant perte de l'appétit, gencives douloureuses, rougeurs cutanées, perte de cheveux, sensations vertigineuses, diminution du nombre de globules rouges, et augmentation de la fréquence des mictions (action d'uriner). Des réactions allergiques, avec inflammation de la peau, démangeaisons, urticaire et, rarement, des réactions allergiques sévères, et des réactions cutanées graves sont survenues. Des cas de diminution du nombre de globules blancs, de toxicité hépatique, de toxicité rénale, et de destruction des globules rouges ont été rapportés. Des cas de diminution du nombre de globules rouges et du nombre de plaquettes sont également survenus.

C'est pourquoi, avant de vous donner du probénécide, votre médecin devra consulter le profil de sécurité dans le Résumé des Caractéristiques du Produit actualisé du probénécide. **Vous devez également lire la notice du probénécide.**

5. Comment conserver Vistide

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Vistide après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Informations supplémentaires

Que contient Vistide

La substance active de Vistide 75 mg/ml est le cidofovir. Chaque ml contient 75 mg de cidofovir anhydre. Chaque flacon contient 375 mg/5 ml de cidofovir anhydre.

Les autres composants sont

- l'hydroxyde de sodium
- l'acide chlorhydrique
- l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Vistide et contenu de l'emballage extérieur

Vistide se présente sous forme d'une solution stérile à diluer pour perfusion, dans des flacons en verre incolore contenant 375 mg de substance active, le cidofovir anhydre, dilué dans 5 ml d'eau pour préparations injectables, à la concentration de 75 mg/ml. La solution, dont le pH est ajusté avec de l'hydroxyde de sodium (et de l'acide chlorhydrique si nécessaire), ne contient aucun conservateur.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Royaume-Uni

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché.

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Les flacons de Vistide doivent faire l'objet d'une inspection visuelle avant usage. En présence de particules ou d'une coloration, le flacon ne devra pas être utilisé.

Des précautions adéquates, comprenant notamment l'usage d'un équipement de sécurité approprié, sont recommandées pour la préparation, l'administration et la destruction de Vistide. La préparation de la solution diluée de Vistide doit être effectuée sous une hotte à flux laminaire. Le personnel préparant la solution devra porter des gants chirurgicaux, des lunettes protectrices et une blouse de type chirurgical fermée devant et munie de poignets tricotés. Si Vistide entre en contact avec la peau, laver les parties concernées et rincer soigneusement avec de l'eau.

La quantité appropriée de Vistide doit être prélevée de son flacon puis transférée dans une poche à perfusion contenant 100 ml de sérum physiologique à 0,9 %. La totalité du volume contenu dans la poche doit être perfusée dans la veine du patient à vitesse constante sur une durée de 1 heure, à l'aide d'une pompe à perfusion standard. La dose, la fréquence d'administration et la durée de la perfusion recommandées ne doivent pas être dépassées.

La stabilité chimique de Vistide mélangé à du sérum physiologique a été démontrée en flacons de verre, en poches de chlorure de polyvinyle (PVC) ou de co-polymères d'éthylène/propylène, ainsi qu'en systèmes de perfusion (IV) à base de PVC avec prise d'air. Les autres types de système d'administration et poches à perfusion n'ont pas été évalués.

La compatibilité de Vistide avec la solution de Ringer, la solution de Ringer lactate ou les liquides de perfusion bactériostatiques n'a pas été évaluée.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

La stabilité physique et chimique après dilution a été démontrée jusqu'à 24 heures à 2 - 8°C lorsque la dilution est réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées. Il n'est pas recommandé de conserver les solutions pendant plus de 24 heures, ni de les congeler. Avant l'emploi, attendre que les poches à perfusion réfrigérées se réchauffent à température ambiante.

Vistide est fourni dans des flacons à usage unique. Les flacons partiellement utilisés doivent être jetés.