

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Vistide 75 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

75 mg vízmentes cidofovir milliliterenként. A hatóanyag 375 mg/5 ml vízmentes cidofovir, injekciós üvegenként.

Segédanyagok:

Kb. 2,5 mmol (vagy 57 mg) nátrium, mint segédanyag, injekciós üvegenként (5 ml).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Átlátszó oldat.

A készítmény pH-ja 7,4-re van beállítva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Vistide szerzett immunhiányos szindrómában (AIDS) szenvedő felnőttek cytomegalovírus (CMV) retinitisének kezelésére javallt, amennyiben nincs vesekárosodásuk. A Vistide-et csak akkor szabad alkalmazni, ha erre más szereket nem tartanak alkalmasnak.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát HIV fertőzés kezelésében jártas orvosnak kell elrendelnie.

A Vistide alkalmazása előtt minden esetben ellenőrizni kell a szérum kreatinin- és vizeletfehérje-szintet. A Vistide-et együtt kell alkalmazni szájon át alkalmazandó probeneciddel és intravénás sóoldattal a lentiekben leírtak szerint (a helyes alkalmazáshoz lásd 4.4 pont és 6.6 pont „Probenecid beszerzése” fejezetét).

Adagolás

Felnőttek:

Indukciós kezelés. Az ajánlott adag 5 mg/ttkg cidofovir (állandó sebességű intravénás infúzióban, 1 óra alatt) hetente egyszer, két egymást követő héten.

Fenntartó kezelés. Két héttel az indukciós kezelés befejezése után, az ajánlott cidofovir fenntartó adag kéthetente egyszer 5 mg/ttkg cidofovir (állandó sebességű intravénás infúzióban, 1 óra alatt).

A cidofovir fenntartó terápia felfüggesztése a HIV-fertőzött betegek kezelésének az adott országban javasolt terápiás ajánlásai szerint történjen.

Idős betegcsoport:

A Vistide biztonságosságát és hatásosságát a CMV-fertőzés kezelésére 60 éves kor fölött nem állapították meg. Mivel időskorban gyakran csökken a glomerulus működés, a Vistide alkalmazása előtt és alatt külön figyelmet kell fordítani a vesefunkció mérésére.

Veseelégtelenség:

Veseelégtelenség esetén [a kreatinin-clearance \leq 55 ml/min vagy \geq 2+ a proteinuria mértéke (\geq 100 mg/dl)] a Vistide alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont és 4.4 pont).

Májelégtelenség:

A Vistide biztonságosságát és hatásosságát májbetegség esetében nem állapították meg, ezért ebben a betegpopulációban óvatossággal kell alkalmazni.

Gyermekpopuláció:

A Vistide biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti gyermekek esetében nem állapították meg. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. A Vistide alkalmazása nem javasolt 18 év alatti gyermekek esetében.

Az alkalmazás módja

Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt:

Megfelelő óvintézkedések, biztonsági felszerelés használata javasolt a Vistide elkészítése, alkalmazása és megsemmisítése során. A Vistide oldat elkészítése egy lamináris áramlású, biológiai biztonsági fülkében történjen. Az oldatot elkészítő egészségügyi személyzetnek gumikesztyűt, védőszemüveget és elől zárt, bekötött csuklópántos műtőköpenyt kell viselnie. Ha a Vistide testfelülettel érintkezik, a nyálkahártyát bő vízzel kell leöblíteni. (Lásd 6.6 pont.)

A Vistide kizárólag intravénás infúzióként történő beadásra való. A gyógyszer adagja, az alkalmazás gyakorisága és az infúzió sebessége nem haladhatja meg az ajánlott értékeket. A Vistide-et az alkalmazása előtt, 100 ml 0,9%-os (fiziológiás) sóoldatban kell feloldani. A teljes mennyiséget hagyományos infúziós pumpa segítségével, egy órán keresztül egyenletesen kell beinfundálni. A potenciális nephrotoxicitás minimalizálása érdekében minden Vistide infúzió beadását probenecid per os adásának és intravénás sóoldattal történő hidrálásnak kell megelőznie (lásd 4.4 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A cidofovir alkalmazása ellenjavallt azoknál a betegeknél, akik nem kaphatnak probenecidet vagy egyéb szulfonamidokat (lásd 4.4 pont „Nephrotoxicitás megelőzése”).

A Vistide ellenjavallt veseelégtelenség esetén (lásd 4.2 pont).

A Vistide egyéb nephrotoxicus szerekkel történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.4 pont).

A Vistide közvetlen intraocularis injekcióként történő alkalmazása ellenjavallt; az injekció a szemnyomás jelentős csökkenését és látáskárosodást okozhat.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A Vistide csak intravénás infúzióként adható, tilos egyéb módon, például intraocularis injekcióként vagy helyileg adni. A Vistide infúzió a gyors hígulás és eloszlás érdekében csak kellő véráramlású vénákba történhet.

A Vistide biztonságosságát és hatásosságát AIDS-ben szenvedő felnőttek CMV-retinitisén kívül más betegségeknél nem bizonyították.

Veseelégtelenség/hemodialízis

A Vistide-del történő kezelést tilos elkezdni olyan betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance ≤ 55 ml/min vagy a proteinuria mértéke $\geq 2+$ (≥ 100 mg/dl), mert az optimális indukciós és fenntartó adagok közepes fokú és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem ismertek. A cidofovir hatásosságát és biztonságosságát ilyen állapotokban nem állapították meg.

Nagy átáramlással végzett hemodialízis kb. 75%-kal csökkenti a cidofovir szérumszintjét. Hemodialízis során az adag eltávolításra kerülő része $51,9 \pm 11,0\%$.

Nephrotoxicitás

A dózis-függő nephrotoxicitás a cidofovir adásával összefüggő legjelentősebb adagolást korlátozó toxicitás (lásd 4.8 pont). A cidofovir biztonságosságát nem értékelték olyan betegeknél, akik egyéb ismerten potenciálisan nephrotoxikus gyógyszereket kapnak (pl. tenofovir, aminoglikozidok, amfotericin B, foszkarnet, intravénás pentamidin, adefovir és vankomicin).

A Vistide a Fanconi-szindróma kockázata miatt nem adható együtt tenofovir-dizoproxil-fumarátot tartalmazó gyógyszerekkel (lásd 4.5 pont).

A cidofovir-kezelés megkezdése előtt legalább 7 nappal a potenciálisan nephrotoxicus gyógyszer szedését abba kell hagyni.

A probenecid egyidejű alkalmazása nélkül 3,0 mg/ttkg, 5,0 mg/ttkg vagy 10,0 mg/ttkg cidofoviral kezelte betegeknél a proximális tubulussejtek károsodására utaló jelek alakultak ki, beleértve a glycosuriát, a szérumszulfát, -húgysav és -hidrogénkarbonát csökkenését és a szérumkreatinin növekedést. A nephrotoxicitásra utaló jelek néhány betegnél részben reverzibilisnek bizonyultak. A probenecid egyidejű alkalmazása elengedhetetlen a cidofovir kifejezett nephrotoxicitásának csökkentéséhez, ami a cidofovir-kezelés előny/kockázat arányának elfogadható szintre csökkentését eredményezi.

Nephrotoxicitás megelőzése

A cidofovir-kezelést minden esetben per os probeneciddel és megfelelő iv. sóoldattal történő előzetes hidrálásnak kell kiegészítenie (lásd 6.6 pont „Probenecid beszerzése” fejezetét). A terápia hatásosságát felmérő klinikai vizsgálatok mindegyike egyidejű probenecid-kezelés mellett történt. A cidofovir infúzió megkezdése előtt 3 órával 2 g probenecid, majd az 1 órán át adagolt infúzió után 2, ill. 8 órával további 1-1 g (összesen 4 g) probenecid adandó. Probenecid szedésekor felléphet hányinger és/vagy hányás, mely csökkenthető, ha a beteg minden probenecid adag előtt eszik valamit. Antiemetikum alkalmazására is sor kerülhet.

Amennyiben probenecid hatására allergiás vagy túlérzékenységi reakció lép fel (pl. kiütés, láz, hidegrázás és anaphylaxia), profilaktikusan vagy terápiásan megfelelő antihisztamin és/vagy paracetamol készítmény adandó.

A cidofovir alkalmazása ellenjavallt azoknál a betegeknél, akik nem kaphatnak probenecidet a gyógyszerrel, hatóanyagával vagy egyéb szulfonamidokkal szembeni jelentős túlérzékenységük miatt. A cidofovir probenecid nélküli használatát klinikailag nem vizsgálták. Probenecid deszenzibilizációs program nem javasolt.

A probenecid mellett a betegeknek minden egyes cidofovir infúzió előtt közvetlenül intravénásan összesen 1 liter 0,9%-os (fiziológiás) sóoldatot is kapniuk kell. Amennyiben a beteg jól tolerálja a folyadékbevitelt, maximum 2 liter 0,9%-os sóoldat is adható intravénásan, minden cidofovir adag adásakor. Az első 1 liter infúziója 1 órán át történjen, közvetlenül a cidofovir adása előtt. Amennyiben második liter is adható, ez vagy a cidofovir infúzióval egyidőben, 1-3 órás periódus alatt, vagy közvetlenül utána történjen.

A cidofovir-terápiát meg kell szakítani és intravénás hidrálás javasolt, ha a szérumkreatinin növekedése $\geq 44 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 0,5 \text{ mg/dl}$), vagy tartósan $\geq 2+$ proteinuria alakul ki. Ha a betegnél a proteinuria értéke $\geq 2+$, intravénás hidrálást kell végezni, majd a vizsgálatot megismételni. Ha a proteinuria mértéke ezután is $\geq 2+$, a cidofovir-kezelést abba kell hagyni. Cidofovir további adása a hidrálást követő $\geq 2+$ proteinuria esetén a proximális tubulus károsodására utaló eltérést, többek között glycosuriát, a szérumszulfát, -húgysav és -hidrogénkarbonát csökkenését, valamint a szérumkreatinin növekedését okozhatja.

A vesefunkció változásakor a terápia felfüggesztése, esetleg teljes elhagyása válhat szükségessé. A cidofovir-kezelés újrakezdésének előny-kockázat arányát nem vizsgálták azoknál a betegeknél, akik a cidofovir alkalmazásával társult vesetoxicitásból teljesen kigyógyulnak.

A beteg monitorozása

A cidofovir által indukált nephrotoxicitás korai és érzékeny mutatója a proteinuria megjelenése.

A cidofovir-kezelésben részesülő betegeknél minden egyes adag cidofovir alkalmazását megelőzően 24 órán belül vett mintából meg kell határozni a szérum kreatinin és a vizeletfehérje szintet. Minőségi vérképvizsgálatot is kell végezni a cidofovir minden egyes adagja előtt (lásd 4.8 pont).

Szembetegségek

Cidofovir-kezelésben részesülő betegek rendszeres szemészeti ellenőrzése javasolt az uveitis/iritis és az ocularis hypotonia lehetséges előfordulása miatt. Uveitis/iritis megléte esetén a cidofovir alkalmazását abba kell hagyni, ha a gyulladás nem reagál a lokális szteroid-kezelésre, rosszabbodik vagy sikeres kezelést követően ismételt iritis/uveitis alakul ki.

Egyéb

A cidofovir emberben potenciális karcinogénnek tekintendő (lásd 5.3 pont).

Diabetes mellitus egyidejű fennállása esetén a cidofovir-kezelés alaposan megfontolandó az ocularis hypotonia kialakulásának fokozott veszélye miatt.

A férfi betegeket tájékoztatni kell, hogy a cidofovir állatokon csökkentette a herék súlyát, és hypospermiát okozott. Bár a cidofovirrel végzett klinikai vizsgálatok során ezt nem figyelték meg, az elváltozás embereknél előfordulhat, és infertilitást okozhat. A férfiaknak a cidofovir-kezelés alatt és a kezelés után 3 hónapig mechanikus fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt (lásd 4.6 pont és 5.3 pont).

A HIV transzmissziójának megakadályozása érdekében továbbra is kellő elővigyázatossággal kell eljárni.

Segédanyagok

A készítmény injekciós üvegenként kb. 2,5 mmol (vagy 57 mg) nátriumot tartalmaz, amit kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Vistide és a tenofovir-dizoproxil-fumarátot tartalmazó készítmények egyidejű alkalmazása farmakodinámiás kölcsönhatást idézhet elő, és fokozza a Fanconi-szindróma kialakulásának kockázatát (lásd 4.4 pont).

A probenecid megnöveli a zidovudin AUC-értékét. Azoknál a betegeknél, akik mindkét gyógyszert kapják, a zidovudin indukálta hematológiai toxicitást gondosan ellenőrizni kell.

Más NRTI gyógyszereknek probeneciddel történő együttes alkalmazásakor figyelemmel kell lenni az adott alkalmazási előírásban szereplő idevonatkozó javaslatra.

A cidofovir/probenecid és más HIV-ellenes gyógyszerek vagy ebben a populációban a krónikus vírusfertőzés, például HCV, HBV okozta hepatitis kezelésére általában használt gyógyszerek kölcsönhatásait klinikai vizsgálatokban nem vizsgálták.

A probenecid több hatóanyag expozícióját növeli (pl. paracetamol, aciklovir, angiotenzin-konvertáló enzim inhibitorok, aminoszalicilsav, barbiturátok, benzodiazepinek, bumetanid, klofibrát, metotrexát, famotidin, furoszemid, nem szteroid gyulladásgátlók, teofillin és zidovudin).

Ezért cidofovir/probenecid más gyógyszerekkel történő egyidejű rendelésekor fontos, hogy az előíró utánanézzon a probenecid érvényben lévő alkalmazási előírásában (vagy más megfelelő gyógyszer-referencia forrásban), valamint más egyidejűleg alkalmazott készítmények megfelelő alkalmazási előírásában a készítmény gyógyszerkölsönhatásaira és egyéb tulajdonságaira vonatkozó minden információknak.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében:

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a cidofovir-kezelés alatt és azt követően. Férfiaknak a cidofovir-kezelés alatt és a kezelés után 3 hónapig mechanikus fogamzásgátló módszer alkalmazását kell javasolni (lásd 4.4 pont).

Terhesség:

A cidofovir terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A Vistide alkalmazása nem javallt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás:

Nem ismert, hogy a cidofovir/metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A cidofovir alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység:

Nem végeztek vizsgálatokat arra vonatkozóan, hogy a cidofovir hogyan hat a férfiak, illetve a nők termékenységére. A férfi betegeket tájékoztatni kell, hogy a cidofovir állatokon csökkentette a herék súlyát, és hypospermiát okozott. Bár a cidofovirrel végzett klinikai vizsgálatok során ezt nem figyelték meg, az elváltozás embereknél előfordulhat, és infertilitást okozhat.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A cidofovir csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A cidofovir-kezelésnek lehetnek mellékhatásai, például asthenia. Ajánlott, hogy a kezelőorvos beszéljen a beteggel, és betegsége súlyosságától, valamint a terápia tolerálásától függően egyedi elbírálás alapján adjon tanácsot.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az alábbi táblázat a klinikai vizsgálatok során vagy a forgalomba hozatalt követően felismert mellékhatásokat szervrendszerek és előfordulási gyakoriság szerint sorolja fel. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakorisági kategóriák meghatározásai a következők: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) vagy nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok során észlelt mellékhatásokat a táblázat dőlt betűvel tartalmazza.

A klinikai vizsgálatok tapasztalatai és a forgalomba hozatalt követő mellékhatás-jelentések alapján valószínűleg vagy feltehetően a cidofovir alkalmazásával kapcsolatos mellékhatások:

| Szervrendszerek szerinti osztályozás | Mellékhatások |
|--|---|
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek | |
| Nagyon gyakori | Neutropenia |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | |
| Nagyon gyakori | Fejfájás |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek | |
| Gyakori | Iritis, uveitis, a szem hypotóniája (lásd 4.4 pont) |
| A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei | |
| Nem ismert | Halláskárosodás |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | |
| Gyakori | Dyspnoe |

| Szervrendszerek szerinti osztályozás | Mellékhatások |
|---|--|
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek | |
| Nagyon gyakori | Hányinger, hányás |
| Gyakori | Hasmenés |
| Nem ismert | <i>Pancreatitis</i> |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei | |
| Nagyon gyakori | Alopecia, kiütés |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek | |
| Nagyon gyakori | Proteinuria, megnövekedett szérum-kreatitinszint (lásd 4.4 pont) |
| Gyakori | <i>Veseelégtelenség</i> |
| Nem gyakori | <i>Szerzett Fanconi-szindróma</i> |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | |
| Nagyon gyakori | Gyengeség, láz |
| Gyakori | Hidegrázás |

A forgalomba hozattal követően jelentett veseelégtelenség esetek (valamint valószínűleg az akut veseelégtelenség által okozott esetek, például megnövekedett szérum-kreatitinszint, proteinuria, glycosuria) közül néhány halálos kimenetelű volt. Akut veseelégtelenség eseteiről beszámoltak már 1 vagy 2 adag cidofovir alkalmazását követően is.

Bármilyen, glycosuria, proteinuria/aminoaciduria, hypouricaemia, hypophosphataemia és/vagy hypokalaemia laborlelet esetén gondolni kell a cidofovir-kezelés következményeként kialakuló Fanconi-szindrómára.

A következő táblázat tartalmazza a klinikai vizsgálatok tapasztalatai alapján valószínűleg vagy feltehetően a probenecid alkalmazásával kapcsolatos mellékhatásokat:

| Szervrendszerek szerinti osztályozás | Mellékhatás |
|---|-----------------------|
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | |
| Gyakori | Fejfájás |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek | |
| Nagyon gyakori | Hányinger, hányás |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei | |
| Nagyon gyakori | Kiütés |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | |
| Nagyon gyakori | Láz |
| Gyakori | Gyengeség, hidegrázás |

A probenecid ezeken kívül más mellékhatásokat is okozhat, melyek közé az anorexia, ínyfájdalom, kipirulás, alopecia, szédülés, anaemia és pollakisuria tartoznak. Dermatitiszsel, viszketéssel, urticariával és ritkán anafilaxiával járó túlérzékenységi reakciók, valamint Stevens-Johnson-szindróma lépett fel. Beszámoltak leukopenia, májnecrosis, nephrosis-szindróma és aplasticus anaemia eseteiről. Haemolyticus anaemia szintén kialakult, ami a G6DP-hiánnyal lehet összefüggésben. Ezért probenecid és cidofovir egyidejű rendelésekor fontos, hogy az előíró utánanézzon a probenecid érvényben lévő alkalmazási előírásában (vagy más megfelelő gyógyszer referencia forrásban) a készítmény biztonságossági profiljára és egyéb tulajdonságaira vonatkozó minden információnak.

4.9 Túlادagolás

Cidofovir túlادagolást két esetben jelentettek. A túlادagolás mindkét esetben az első kezdő adag alkalmazásakor történt, amit nem követett további cidofovir-kezelés. Az egyik beteg egyszeri 16,4 mg/ttkg, a másik egyszeri 17,3 mg/ttkg adagot kapott. Mindkét beteg kórházi felvételre került, profilaktikus per os probenecid- és erőteljes hidráló kezelésben részesült 3-7 napig. Az egyik betegnél átmeneti, enyhe vesefunkció eltérést észleltek, a másik betegnél nem volt eltérés (lásd 4.4 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek, nukleozidok és nukleotidok kivéve reverz transzkriptáz inhibitorok, ATC kód: J05AB12

Általános

A cidofovir citidin analóg, mely *in vitro* és *in vivo* aktivitást mutat a humán cytomegalovírus (HCMV) ellen. Ganciklovir rezisztens HCMV-törzsek érzékenyek lehetnek cidofovir-kezelésre.

Hatásmechanizmus

A cidofovir a virális DNS-szintézis szelektív gátlása révén akadályozza a HCMV replikációját. Biokémiai adatok támasztják alá a HSV-1, HSV-2 és HCMV DNS polimeráz szelektív gátlását a cidofovir aktív intracelluláris metabolitja, a cidofovir-difoszfát által.

A cidofovir-difoszfát ezeket a virális polimerázokat már olyan koncentrációban gátolja, melynek 8-600-szorosára van szükség az emberi sejt alfa-, béta- és gamma-polimerázának gátlásához. A cidofovir virális DNS-be történő beépülése a DNS-szintézis csökkenésével jár.

A cidofovir folyékony fázisú endocitosis révén kerül a sejtbe, és cidofovir-monofoszfáttá, majd cidofovir-difoszfáttá foszforilálódik. A cidofovir elhúzódó vírusellenes hatása metabolitjai felezési idejével függ össze; a cidofovir-difoszfát felezési ideje a sejtekben 17-65 óra és a cidofovir-foszfát-kolin származék felezési ideje 87 óra.

Vírusellenes hatás

A cidofovir *in vitro* aktivitást mutat a herpesvírusok családjába tartozó humán cytomegalovírussal szemben. Antivirális hatása a sejtpusztulást okozóknál jelentősen alacsonyabb koncentrációnál figyelhető meg.

A cidofovirra vonatkozó *in vitro* szenzitivitás az alábbi táblázatban látható.

| Cidofovir gátló hatása a vírus szaporodására sejt kultúrákban | |
|---|-----------------------|
| Vírus | IC ₅₀ (µM) |
| vad-típusú CMV izolátumok | 0,7 (± 0,6) |
| ganciklovir-rezisztens CMV izolátumok | 7,5 (± 4,3) |
| foszkarnet-rezisztens CMV izolátumok | 0,59 (± 0,07) |

A cidofovir *in vivo* HCMV elleni aktivitását kontrollos klinikai vizsgálatok révén bizonyították. AIDS-ben szenvedő betegek CMV-retinitisének kezelése során a cidofovir-terápiában részesülők retinitise lényegesen később progrediált, mint a kontroll csoporté. 2 hatásossági vizsgálat a retinitis progressziójáig eltelt medián időtartamot (a GS-93-106 és GS-93-105) 120 napnak, ill. el nem értnek találta a kezelt és 22, ill. 21 napnak a kezeletlen (késleltetett kezelés) csoportban.

A GS-93-107 vizsgálat során, amit olyan betegeken végeztek, akiknél korábban egyéb gyógyszerekkel végzett terápiát követően relapszus lépett fel, a retinitis progressziójáig eltelt medián idő 115 nap volt.

Vírusrezisztencia

In vitro szelektált ganciklovir-rezisztens HCMV-izolátumok cidofovir-keresztrezisztenciát mutattak, ha a ganciklovir okozta mutáció a HCMV DNS-polimeráz génjét érintette, de ez nem volt megfigyelhető az UL97 gén mutációja esetében. Foszkarnettel szelektált mutánsok esetében nem volt keresztrezisztencia foszkarnet és cidofovir között. Cidofovirral szelektált mutánsoknál a DNS-polimeráz gén mutációja esetén ganciklovir-keresztrezisztencia lépett fel, de foszkarnetre érzékenyek maradtak.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A cidofovir elsősorban a vesén keresztül választódik ki változatlan formában, glomeruláris filtráció és tubuláris szekréció révén. Normális veseműködés esetén az intravénás adag 80-100%-a 24 órán belül változatlan formában ürült a vizeletben. Cidofovir metabolitot nem mutattak ki sem a betegek szérumban, sem vizeletükben.

Cidofovir 5 mg/ttkg 1 órás infúzióját követően, per os probenecid mellett, a cidofovir átlagos (\pm SD) szérumban koncentrációja 19,6 (\pm 7,18) μ g/ml volt. A teljes szérumban clearance átlaga 138 (\pm 36) ml/h/kg, a dinamikus egyensúlyi megoszlási térfogat átlaga 388 (\pm 125) ml/kg és terminális eliminációs felezési idő átlaga 2,2 (\pm 0,5) h volt. Egyszeri adag cidofovir farmakokinetikája 3-7,5 mg/ttkg közötti dózistartományban az adagtól független.

In vitro fehérvérsejtekhez való kötődés

In vitro cidofovir szérumban- vagy plazmafahérvérsejtekhez való kötődése a 0,25-25 μ g/ml koncentrációs tartományban 10% vagy annál alacsonyabb.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Preklinikai állatkísérletek során kimutatták, hogy a nephrotoxicitás a cidofovir legfőbb dózis-korlátozó tényezője. A probenecid nephroprotektív hatására jávai makákó majmokon végzett 52 hetes vizsgálat szolgáltatott bizonyítékot, melynek során 2,5 mg/ttkg intravénásan adott cidofovir és 1 g per os probenecid heti egyszeri adagját alkalmazták.

Carcinogenitás

26 hetes intravénás toxikológiai vizsgálat során cidofovir szubterápiás plazmaszintje mellett jelentősen emelkedett az emlő-adenocarcinoma előfordulása nőstény patkányokban és a Zymbal-mirigy carcinómája mind hím, mind nőstény patkányokban. Egy másik vizsgálatban 19 héten keresztül már heti egyszeri, 0,6 mg/ttkg subcutan injekcióként adott cidofovir mellett kialakult emlő adenocarcinoma nőstény patkányokban. Mindkét vizsgálat során már 3 hónapon belül jelentkeztek a daganatok. Nem észleltek daganatképződést jávai makákó majmok 52-hetes, heti egyszeri, maximum 2,5 mg/ttkg/hét adagban adott cidofovir terápiája mellett.

Mutagenitás és reprodukciós toxicitás

Vizsgálatok során a 100 μ g/ml cidofovir *in vitro* klasztogén és embriotoxikus volt patkányokban és nyulaknál.

Mutagenitás nem mutatkozott 5 mg/lemez adagig, sem patkánymáj S-9 frakció metabolikus aktivációjának jelenlétében, sem hiányában, továbbá mikrobiológiai elemzésekben, melyeknél *Salmonella typhimurium* bázispár szubsztitúciót vagy leolvasási keret eltolódási mutációt (Ames) és *Escherichia coli* reverz mutációt használtak.

Toxikus, nagy adagú (\geq 2000 mg/ttkg) intraperitonealis cidofovir egerekben *in vivo* a mikronukleált polikromáziás erythrocyták fokozott képződésével járt.

A cidofovir kromoszómaaberrációt okozott *in vitro*, humán perifériás vérből nyert lymphocytákban metabolikus aktiváció (S-9 frakció) nélkül. A vizsgált 4-féle cidofovir szint (12,5-100 μ g/ml) koncentrációtól függően nőtt a sérült metafázisos kromoszómák százaléka és a sejtenkénti aberrációk száma.

A férfi betegeket tájékoztatni kell, hogy a cidofovir állatokon csökkentette a herék súlyát, és hypospermiát okozott. Nem okozott eltérést 13 héten át 15 mg/ttkg/hét adagban intravénásan adott cidofovir hím patkányok termékenységében és általános nemzőképességében. Intravénás 1,2 mg/ttkg/hét vagy nagyobb adagú kezelés nőstény patkányoknak 6 héttel a párosodás előtt és utána még 2 hétig adva csökkent alommal, almonként kevesebb elveszületéssel és a magzatok fokozott korai felszívódásával járt. Peri- és postnatalis fejlődés vizsgálata során nőstény patkányok 1 mg/ttkg/nap subcutan cidofovir injekciót kaptak naponta a vemhesség 7. napjától az ellést követő 21. napig (kb. 5 hét), mely nem befolyásolta az utódok életképességét, növekedését, viselkedését, szexuális fejlődését vagy nemzőképességét. Naponta 1,5 mg/ttkg/nap adagban vemhes patkányoknak és

1,0 mg/ttkg/nap adagban vemhes nyulaknak adott intravénás cidofovir az organogenezis ideje alatt csökkent születési súlyt okozott. Nyulaknál 1 mg/ttkg/nap esetén jelentősen növekedett a foetalis kultakaró-, lágyrész- és csontváz-anomáliák gyakorisága, továbbá az anyára is toxikus volt. Embriotoxicitásra utaló jelet nem okozó adagok: 0,5 mg/ttkg/nap patkányokban és 0,25 mg/ttkg/nap nyulakban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-hidroxid
Sósav
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel vagy diluensekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni.

Az elkészített oldat fizikai és kémiai stabilitását 2°C – 8°C-on tárolva 24 órán át megőrzi, ha a hígítást ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között végezték. Huszonnégy óránál tovább történő tárolása és fagyasztása nem javasolt. A lehűtött oldatot használat előtt hagyni kell szobahőmérsékletűre felmelegedni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!

A hígított gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Vistide oldat átlátszó injekciós üvegben, 5 ml névleges töltési térfogattal kerül forgalomba. A tartály/zárószervezet részei: I. típusú átlátszó boroszilikát injekciós üveg, teflon borítású, szürke butildugó, és hullámos alumínium szigetelés lepattintható műanyag lappal. Minden doboz egy darab 5 ml-es injekciós üveget tartalmaz.

A Vistide egyszer használatos injekciós üvegben kerül forgalomba. A részben felhasznált injekciós üvegeket meg kell semmisíteni.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Elkészítés és alkalmazás módja

A Vistide injekciós üveget felhasználás előtt ellenőrizni kell, hogy lebegő részecskéktől és elszíneződéstől mentes legyen az oldat.

A sterilitás szabályait betartva a Vistide szükséges adagját az injekciós üvegből egy fecskendővel kiszívva 100 ml 0,9%-os (fiziológiás) sóoldatot tartalmazó infúziós zsákba juttatjuk, és alaposan összekeverjük. A teljes mennyiséget hagyományos infúziós pumpa segítségével, egy órán keresztül egyenletesen kell beinfundálni. A Vistide-kezelést AIDS betegek ellátásában jártas egészségügyi szakembernek kell végeznie.

A sóoldattal összekevert Vistide kémiai és fizikai stabilitása üvegpalackban, polivinil-klorid (PVC) vagy etilén/propilén kopolimer infúziós zsákokban és PVC-alapú szelepes iv. infúziós szerelésekben bizonyított. Más típusú iv. szereléseket és infúziós zsákokat nem vizsgáltak.

Nem vizsgálták a kompatibilitást Ringer, Ringer-laktát és bakteriosztatikus infúziókkal.

Kezelés és megsemmisítés

Megfelelő óvintézkedések, biztonsági felszerelés használata javasolt a Vistide elkészítése, alkalmazása és megsemmisítése során. A Vistide oldat elkészítése egy lamináris áramlású, biológiai biztonsági fülkében történjen. Az oldatot elkészítő egészségügyi személyzetnek gumikesztyűt, védőszemüveget és elől zárt, bekötött csuklópántos műtőköpenyt kell viselnie. Ha a Vistide bőrrel érintkezik, a nyálkahártyát bő vízzel kell leöblíteni. A fennmaradó Vistide-et és az elkészítés és alkalmazás során használt felszerelést szivárgásmentes, ütésálló konténerbe kell helyezni a megsemmisítéshez. Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Probenecid beszerzése

A probenecidet és Vistide-et nem együtt forgalmazzák. A probenecidet forgalomba hozatali engedélye jogosultjától lehet beszerezni, de ha ez akadályba ütközik, a Vistide forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjével kell felvenni a kapcsolatot (lásd 4.2 és 4.4 pontok).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/97/037/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1997. április 23.
A forgalomba hozatali engedély megújításának dátuma: 2007. április 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**
- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT FELTÉTELEK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

- **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA NÉZVE KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2).

- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA**

Nem értelmezhető.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Faltkarton

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Vistide 75 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
Cidofovir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg/ml vízmentes cidofovir milliliterenként. 375 mg/5 ml vízmentes cidofovir injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-hidroxid
Sósav
Injekcióhoz való víz

További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 injekciós üveg
375 mg/5 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag intravénás alkalmazásra.
Használat előtt hígítandó.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/97/037/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRASSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Vistide 75 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
Cidofovir
Kizárólag intravénás alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt hígítandó.
Intraokuláris injekcióként nem alkalmazható.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

375 mg/5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

EU/1/97/037/001

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Vistide 75 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz Cidofovir

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Vistide és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók Vistide alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni Vistide-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Vistide-et tárolni?
6. További információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Vistide és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Vistide-et CMV-retinitisz elnevezésű szemfertőzés kezelésére alkalmazzák AIDS-ben (szerzett immunhiányos szindróma) szenvedő betegeknél. A Vistide nem gyógyítja meg a CMV-retinitist, de a betegség rosszabbodásának késleltetésével javíthat állapotán.

A Vistide biztonságosságát és hatásosságát AIDS-ben szenvedő betegek CMV-retinitiszen kívül más betegségek esetén nem bizonyították.

A Vistide-et kizárólag egészségügyi szakember (orvos vagy nővér) adhatja be kórházban.

Mi a CMV-retinitisz?

A CMV-retinitisz a szem gyulladása, melyet a citomegalovírus (CMV) okoz. A CMV a retinát, a szem ideghártyáját támadja meg, ami látásromlást okozhat, és akár vakághoz is vezethet. Nagy a veszélye a CMV-retinitisz és más CMV-okozta betegség, például kolitisz (vastagbélgyulladás) kialakulásának AIDS-ben szenvedő betegek esetében. A CMV-retinitisz kezelése a vakág kockázatának csökkentése miatt szükséges.

A Vistide vírusellenes gyógyszer, amely a vírus DNS-ének (dezoxi-ribonukleinsav) termelésébe avatkozva akadályozza a CMV szaporodását.

2. Tudnivalók a Vistide alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Vistide-et

- **ha allergiás (túlérzékeny)** a cidofovirra vagy a Vistide egyéb összetevőjére.
- **ha volt már valaha vesebetegsége.**
- **ha nem szedhet probenecidet,** a probeneciddel vagy más szulfonamiddal (pl. szulfametoxazol) szemben fennálló súlyos allergia miatt.

Ha a fentiek bármelyike érvényes Önre, beszéljen kezelőorvosával. **Ebben az esetben nem kaphat Vistide-et.**

A Vistide fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- **A Vistide-kezelés fő mellékhatása a vesekárosodás.** A vesekárosodás kockázatának csökkentése érdekében Ön **intravénás folyadékot (fiziológias sóoldatot)** fog kapni minden adag Vistide alkalmazása előtt, valamint **probenecid tablettákat** a Vistide adag beadása előtt és után (további információkért lásd a 3. pontot). Orvosa is sok folyadék fogyasztására utasíthatja. Orvosa minden adag Vistide előtt ellenőrizni fogja veséi működését. Orvosa a Vistide-kezelés leállítását rendelheti el, ha a veseműködésben változást észlel.
- **Közölje orvosával, ha Ön cukorbeteg.** A Vistide-et cukorbetegség fennállása esetén óvatosan kell alkalmazni alacsony szemnyomás (*okuláris hipotónia*) kialakulásának fokozott veszélye miatt.
- **A Vistide-kezelés alatt** esetlegesen fellépő szem irritáció, gyulladás vagy duzzadás előfordulásának **nyomon követésére szemészeti vizsgálaton szükséges részt vennie. Ha szeme megfájdul, kivörösödik vagy viszket, vagy ha látása bármilyen módon megváltozik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.**
- A Vistide állatokban csökkentette a herék súlyát és alacsony hímivarsejtszámot (*hipospermia*) okozott. Bár az elvégzett vizsgálatok során ezt nem figyelték meg embereken, ilyen változás előfordulhat és nemzőképtelenséget okozhat. **A férfiaknak a Vistide-kezelés alatt és a kezelés után 3 hónapig mechanikus fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.**
- A Vistide-et nem a HIV fertőzés kezelésére alkalmazzák. Mivel a Vistide nem akadályozza meg, hogy a HIV-fertőzést másoknak továbbadja, **továbbra is óvintézkedésekre van szükség mások megfertőzésének elkerülése érdekében.**

Alkalmazása gyermekeknél

A Vistide alkalmazását gyermekeken nem vizsgálták. **Ezt a gyógyszert ezért nem szabad gyermekeknél alkalmazni.**

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

- **Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről,** beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is, mivel ezek kölcsönhatásba léphetnek a Vistide-del vagy a probeneciddel.

Nagyon fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan gyógyszereket szed, amelyek károsíthatják a veséjét.

Ilyenek például:

- a tenofovirt tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a HIV-1 fertőzés és/vagy a krónikus hepatitisz B fertőzés kezelésére alkalmaznak
- az aminoglikozidok, pentamidin vagy vankomicin (baktériumok okozta fertőzések kezelésére)
- az amfotericin B (gombafertőzések kezelésére)
- a foszkarnet (vírusfertőzések kezelésére)
- az adefovir (hepatitisz B vírus okozta fertőzés kezelésére)

Ezek alkalmazását **legalább 7 nappal** a Vistide-terápia megkezdése előtt abba kell hagyni.

- A probenecid több, az AIDS vagy AIDS-hez társuló betegség kezelésében szerepet játszó gyógyszerrel léphet kölcsönhatásba, például a zidovudinnal (AZT). Ha Ön zidovudint szed, beszélje meg orvosával, hogy átmenetileg abbahagyja-e a zidovudin szedését, vagy felére csökkentse-e az adagját azokon a napokon, amikor a Vistide és probenecid adása történik.
- Vistide és HIV-ellenes proteáz gátlók közötti lehetséges kölcsönhatásokat nem vizsgálták.

A Vistide egyidejű alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Vistide beadása előtt **ennie kell**. Orvosa elrendelheti, hogy a Vistide alkalmazása előtt igyon sok folyadékot.

Terhesség és szoptatás

- **Terhesség esetén Vistide adása nem javasolt.** Amennyiben teherbe esik, miközben ezt a gyógyszert kapja, azonnal értesítse orvosát. A Vistide károsodást okozott meg nem született állatokon, és terhesség alatt nem szabad alkalmazni, kivéve, ha a kezelés előnye egyértelműen felülmúlja az esetleges magzati kockázatot. **Ha Ön teherbe eshet, akkor a terhesség megelőzése érdekében a Vistide-kezelés alatt és azt követően 1 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia.**
- **Szoptatás alatt a Vistide adása nem javasolt.** Nem ismert, hogy a Vistide az anyatejjel bekerül-e a csecsemő szervezetébe. Mivel sok gyógyszer kerül be az anyatejbe, szoptató anyák esetén a Vistide-kezelés leállítása javasolt vagy a szoptatást kell abbahagyni, ha a Vistide-kezelés folytatódik.
- **Általánosságban, azoknak a nőknek, akik HIV fertőzöttek, nem szabad szoptatni a gyermekeiket, hogy a HIV anyatejen történő átjutását elkerüljék.**

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Vistide okozhat rövid ideig tartó mellékhatásokat, például fáradtságot és gyengeséget. **Ha Ön vezet vagy gépeket kezel, beszélje ezt meg orvosával,** aki figyelembe véve az Ön állapotát és gyógyszerterhelését a gyógyszeres kezelés idejére ezek leállítását tanácsolhatja.

Fontos információk a Vistide egyes összetevőiről

Ez a gyógyszer injekciós üvegenként 2,5 mmol (vagy 57 mg) nátriumot tartalmaz, amit figyelembe kell venni, ha Ön kontrollált nátrium diétán van.

3. Hogyan kell alkalmazni a Vistide-et?

A Vistide-et intravénás infúzióban (vénába csepegtetve) adják be. Tilos más módon, például intraokuláris injekcióként (közvetlenül a szembe fecskendezve) vagy helyileg (a bőrre) adni. A Vistide-t kizárólag az AIDS betegek kezelésében megfelelő tapasztalattal rendelkező orvos vagy nővér adhatja be.

Az orvos vagy a nővér a megfelelő Vistide adagot az injekciós üvegből egy 100 ml 0,9%-os (fiziológiás) sóoldatot tartalmazó infúziós zsákba juttatja. A zsákban lévő teljes mennyiséget egy hagyományos infúziós pumpa segítségével, egy órán keresztül egyenletesen infundálva adják be Önnek. A gyógyszer adagja, az alkalmazás gyakorisága és az infúzió sebessége nem haladhatja meg az ajánlott értékeket. A betegájékoztató végén egészségügyi szakembereknek szóló további információk találhatóak a Vistide alkalmazásának módjával kapcsolatban.

A vesekárosodás kockázatának csökkentése érdekében minden egyes Vistide infúzió beadásának napján probenecid tablettákat és intravénás folyadékot (sóoldatot) kell kapnia. (Lásd alább a „Hogyan kell szedni a probenecidet a Vistide mellett?” és a „Hogyan alkalmazzák a vénába adandó folyadékot a Vistide előtt?” c. részeket.)

Adagolás felnőttek esetén

A szükséges adag kiszámítása a testsúly alapján fog történni.

Kezdeti (indukciós) kezelés

Normális veseműködés mellett a javasolt Vistide adag 5 mg/ttkg **hetente egyszer, két egymást követő héten.**

Fenntartó kezelés

Normális veseműködés mellett két héttel a kezdeti kezelés befejezése után a javasolt fenntartó Vistide adag **kéthetente egyszer 5 mg/ttkg.**

Az adagolás módosítása

Ha Önnek veseproblémái vannak, lehet, hogy a Vistide nem alkalmas az Ön kezelésére. Minden Vistide infúzió előtt vér- és vizeletmintát vesznek Öntől a veseműködés ellenőrzésének érdekében. Amennyiben a csökkent veseműködés beigazolódik, egyénre szabottan a Vistide-kezelés felfüggesztésére vagy leállítására kerülhet sor.

Ha az előírtnál véletlenül több Vistide-et kapott, **azonnal jelezze orvosának.**

Hogyan kell szedni a probenecidet a Vistide mellett

Probenecid tablettát a vesekárosodás kockázatának csökkentése érdekében adnak. A Vistide alkalmazásával azonos napokon 3 adag probenecid tablettát kell bevennie, az alábbi táblázatban írottaknak megfelelően:

| Idő | Adag |
|---|-----------------------|
| 3 órával a Vistide infúzió megkezdése előtt | 2 g probenecid |
| 2 órával a Vistide infúzió befejezése után | 1 g probenecid |
| 8 órával a Vistide infúzió befejezése után | 1 g probenecid |
| Összesen | 4 g probenecid |

Probenecid szedése csak a Vistide adagolásának napjain szükséges.

Hogyan alkalmazzák a vénába adandó folyadékot a Vistide előtt

Fiziológiás sóoldatot a vesekárosodás kockázatának csökkentése érdekében adnak. Minden egyes Vistide infúzió adag előtt egy liter intravénás (vénába csepegtetett) 0,9%-os (fiziológiás) sóoldatot kell kapnia. A sóoldatot 1 órán keresztül kell beadni, közvetlenül a Vistide infúzió előtt. Amennyiben Ön jól tűri a folyadékterhelést, orvosa még egy második litert is adhat, akár a Vistide infúzióval egyidőben, akár utána 1-3 órán keresztül. Orvosa sok folyadék fogyasztására utasíthatja.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, **kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.**

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Vistide is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ezek a mellékhatások a Vistide-kezelés abbahagyását követően általában megszűnnek. **Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, azonnal értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.**

A leggyakoribb mellékhatás Vistide adása mellett a vesekárosodás.

Nagyon gyakori mellékhatások

(Ezek 10 kezelt beteg közül több mint 1 beteget érinthetnek)

- alacsony fehérvérsejtszám, fejfájás, hányinger, hányás, fehérjeürítés a vizeletben, szérum kreatininszint növekedés (veseműködés jelzője), hajhullás, kiütés, gyengeség/fáradtság és láz.

Gyakori mellékhatások

(Ezek 100 kezelt beteg közül 1-10 beteget érinthetnek)

- a szem gyulladása, a szemnyomás csökkenése, nehéz vagy erőltetett légzés, légszomj, hasmenés és hidegrázás.

A szem fájdalmát, vörösségét, viszketését vagy a látóélességben bekövetkezett változást azonnal jelenteni kell az orvosnak, hogy az Ön kezelését felülvizsgálhassa.

A forgalomba hozatalt követően észlelt további mellékhatások közé a veseelégtelenség, a vesecsatorna-sejtek károsodása, a hasnyálmirigy-gyulladás és a halláskárosodás tartoznak.

A probenecid szedésének lehetséges mellékhatásai

Feltehetően a probenecid szedésével összefüggő nagyon gyakori mellékhatások

(Ezek 10 kezelt beteg közül több mint 1 beteget érinthetnek)

- hányinger, hányás, kiütés és láz.

Feltehetően a probenecid szedésével összefüggő gyakori mellékhatások

(Ezek 100 kezelt beteg közül 1-10 beteget érinthetnek)

- fejfájás, gyengeség/fáradtság, hidegrázás és allergiás reakciók.

A probenecid szedésével összefüggő hányinger és/vagy hányás kockázatának csökkentése érdekében **minden adag előtt egyen valamit.** Orvosa egyéb gyógyszerek, például hányáscsillapítók (antiemetikumok), antihisztaminok és/vagy paracetamol alkalmazását is elrendelheti a probenecid okozta mellékhatások csökkentése érdekében.

A probenecid más mellékhatásokat is okozhat, melyek közé az étvágycsökkenés, fogínyfájdalom, kipirulás, hajhullás, szédülés, csökkent vörösvértestszám és gyakori vizeletürítés tartoznak. Bőrgyulladással, viszketéssel, csalánkiütéssel járó allergiás reakciók és ritkán súlyos allergiás reakciók és súlyos bőrreakciók léphetnek fel. Beszámoltak a fehérvérsejtszám csökkenéséről, májkárosodásról, vesekárosodásról és a vörösvértestek széteséséről. A vörösvérsejt- és vérlemezkeszám csökkenése szintén kialakulhat.

Ezért a probenecid beadása előtt a kezelőorvosának utána kell néznie a jelenleg érvényben lévő alkalmazási előírásban a probenecid biztonságosságára vonatkozó további információknak. **Önök a probenecid betegájékoztatóját is el kell olvasnia.**

5. Hogyan kell a Vistide-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a Vistide-et.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy sürgősséggé vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. További információk

Mit tartalmaz a Vistide

A Vistide 75 mg/ml hatóanyaga a cidofovir. 75 mg vízmentes cidofovir milliliterenként. 375 mg/5 ml vízmentes cidofovir injekciós üvegenként.

Egyéb összetevők:

- Nátrium-hidroxid
- Sósav
- Injekcióhoz való víz

Milyen a Vistide készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Vistide steril koncentrátum oldatos injekcióhoz átlátszó, üveg injekciós üvegben kapható, amely 375 mg aktív hatóanyagot, vízmentes cidofovirt tartalmaz 5 ml injekcióhoz való vízzel 75 mg/ml-es koncentrációra elkészítve. A készítmény pH-ja nátrium-hidroxiddal (és sósavval, ha szükséges) lett beállítva és nem tartalmaz tartósítószeret.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Nagy-Britannia

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

France

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

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

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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Vistide injekciós üveget felhasználás előtt ellenőrizni kell. Látható szemcsék vagy elszíneződés esetén az injekciós üveg nem használható fel.

Megfelelő óvintézkedések, biztonsági felszerelés használata javasolt a Vistide elkészítése, alkalmazása és megsemmisítése során. A Vistide oldat feloldása örvénylésmentes légáramoltatású, biológiai biztonsági fülkében történjen. Az oldatot elkészítő egészségügyi személyzetnek gumikesztyűt, védőszemüveget és elől zárt, bekötött csuklópántos műtőköpenyt kell viselnie. Ha a Vistide testfelülettel érintkezik, a nyálkahártyát bő vízzel kell leöblíteni.

A megfelelő Vistide adagot az injekciós üvegből egy 100 ml 0,9%-os (fiziológiás) sóoldatot tartalmazó infúziós zsákba kell juttatni. A zsákban lévő teljes mennyiséget egy hagyományos infúziós pumpa segítségével, egy órán keresztül egyenletesen kell beinfundálni. A gyógyszer adagja, az alkalmazás gyakorisága és az infúzió sebessége nem haladhatja meg az ajánlott értékeket.

A Vistide kémiai és fizikai stabilitását sóoldattal összekeverve üvegpalackban, polivinil-klorid (PVC) vagy etilén/propilén kopolimer infúziós zsákokban és PVC-alapú szelepes intravénás (iv.) infúziós szerelésekben igazolták. Más típusú iv. szereléseket és infúziós zsákokat nem vizsgáltak.

A Vistide összeférhetőségét nem vizsgálták Ringer, Ringer-laktát és a baktériumok szaporodását gátló (bakteriosztatikus) infúziókkal.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni.

Elkészítés után 2°C – 8°C hőmérsékleten tárolva az oldat kémiai és fizikai stabilitását igazoltan 24 órán át megőrzi, amennyiben elkészítése csírámentes körülmények között történt.

Huszonnégy óránál tovább történő tárolása és fagyasztása nem javasolt. A lehűtött oldatot használat előtt hagyni kell szobahőmérsékletűre felmelegedni.

A Vistide egyszer használatos injekciós üvegben kerül forgalomba. A részben felhasznált injekciós üvegeket meg kell semmisíteni.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt