

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

Vistide 75 mg/ml innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml inniheldur 75 mg af vatnsfríu cídófovíri. Hvert hettuglas inniheldur 375 mg/5 ml af vatnsfríu cídófovíri, sem er virka efnið.

Hjálparefni:

Hvert hettuglas inniheldur u.þ.b. 2,5 mmól (eða 57 mg) af natríum í hverjum skammti (5 ml) sem hluta af hjálparefnum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.

Tær lausn.

Sýrustig lyfsins (pH) er stillt á 7,4.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Vistide er ætlað til meðferðar við CMV sjónubólgu hjá fullorðnum með alnæmi (AIDS) sem ekki eru með skerta nýrnastarfsemi. Ekki skal nota Vistide nema þegar önnur lyf eru ekki talin eiga við.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ákvörðun um meðferð skal vera í höndum læknis með reynslu í meðhöndlun HIV sýkingar.

Fyrir hverja gjöf Vistide skal mæla kreatínín í sermi og prótein í þvagi. Gefa verður Vistide með próbenecíð til inntöku og saltvatni í bláæð eins og lýst er hér fyrir neðan (sjá viðeigandi ráðleggingar í kafla 4.4 og upplýsingar um hvar próbenecíð skal útvegað í kafla 6.6).

Skammtar

Fullorðnir:

Upphafsméðferð. Ráðlagður skammtur cídófovírs er 5 mg/kg líkamspunga (gefinn sem innrennsli í bláæð með jöfnum hraða á 1 klst.), gefinn einu sinni í viku, tvær vikur í röð.

Viðhaldsméðferð. Hefst tveimur vikum eftir lok upphafsmeðferðar, ráðlagður viðhaldsskammtur cídófovírs er 5 mg/kg líkamspunga (gefinn sem innrennsli í bláæð með jöfnum hraða á 1 klst.), gefinn einu sinni á tveggja vikna fresti.

Í samræmi við ráðleggingar í hverju landi um meðhöndlun HIV-sýktra sjúklinga, skal leggja mat á hvort hætta skuli viðhaldsméðferð með cídófovíri.

Aldraðir:

Öryggi og verkun Vistide hefur ekki verið staðfest í meðferð við CMV sjúkdómi hjá sjúklingum sem eru eldri en 60 ára. Þar sem gauklasíunarhraði er oft skertur hjá öldruðum, skal þess gætt sérstaklega að leggja mat á nýrnastarfsemi fyrir meðferð með Vistide og meðan á meðferð stendur.

Skert nýrnastarfsemi:

Ekki má gefa Vistide sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi [kreatínín úthreinsun ≤ 55 ml/mín eða $\geq 2+$ próteinmiga (≥ 100 mg/dl)] (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Skert lifrarstarfsemi:

Öryggi og verkun Vistide hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm og því skal gæta varúðar við notkun Vistide hjá þessum sjúklingahópi.

Börn:

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Vistide hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir. Ekki er mælt með notkun Vistide fyrir börn yngri en 18 ára.

Lyfjagjöf

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið:

Mælt er með fullnægjandi varúðarráðstöfunum við blöndun, gjöf og förgun Vistide, þar á meðal notkun viðeigandi öryggisbúnaðar. Blanda á Vistide lausnina í öryggisskáp með lagflæði lofts. Þeir sem blanda lausnina eiga að nota skurðstofuhanska, hlífðargleraugu og skurðstofuslopp sem er heill að framan og með hnýttum erjum. Komist Vistide í sneringu við húð skal þvo hana vandlega og skola með miklu vatni. (Sjá kafla 6.6.)

Vistide er aðeins ætlað til innrennslis í bláæð. Ekki má auka ráðlagða skammta, tíðni eða innrennslishraða. Vistide skal þynna í 100 ml af 0,9% saltvatni fyrir notkun. Gefa á allt innihald pokans með innrennslis í bláæð sjúklingsins, með jöfnum hraða á 1 klst. með því að nota viðurkennda innrennslisdælu. Til að lágmarka hugsanlega hættu á eiturverkunum á nýru, verður að gefa próbenecíð til inntöku og saltvatn í bláæð sem vökvaforgjöf (prehydration), með hverju innrennslis Vistide (sjá kafla 4.4).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum.

Ekki má gefa cídófovír sjúklingum sem ekki mega fá próbenecíð eða önnur súlfalyf (sjá kafla 4.4. Komið í veg fyrir eiturverkanir á nýru).

Ekki má gefa Vistide sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Ekki má gefa Vistide samtímis öðrum lyfjum sem hugsanlega hafa eiturverkun á nýru (sjá kafla 4.4).

Ekki má gefa Vistide með inndælingu í auga. Inndæling í auga getur tengst marktækri minnkun augnþrýstings og sjónskerðingu.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Vistide er einungis til innrennslis í bláæð og ekki má gefa það með öðrum aðferðum, þar með talinni inndælingu í auga, eða á staðbundinn hátt. Aðeins má gefa Vistide með innrennslis í bláæðar þar sem blóðflæði er nægilega mikið til að tryggja hraða þynningu og dreifingu.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Vistide hvað varðar aðra sjúkdóma en CMV sjónubólgu hjá fullorðnum með alnæmi.

Skert nýrnastarfsemi/Blóðskiljun

Ekki má hefja meðferð með Vistide hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun ≤ 55 ml/mín eða $\geq 2+$ próteinmigu (≥ 100 mg/dl), þar sem hagstæður upphafs- og viðhaldsskammtur fyrir sjúklinga með miðlungs til alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi liggur ekki fyrir. Verkun og öryggi cídófovír við slíkar aðstæður hefur ekki verið staðfest.

Háflæðiblóðskilun hefur reynst minnka sermispéttni cídófovírs um um það bil 75%. Hlutfall skammts sem fjarlægður er við blóðskilun er $51,9 \pm 11,0\%$.

Eiturverkun á nýru

Skammtaháðar eiturverkanir á nýru er helsta skammtatakmarkandi eiturverkunin sem tengist notkun cídófovírs (sjá kafla 4.8). Öryggi cídófovírs hefur ekki verið metið hjá sjúklingum sem nota önnur lyf sem vitað er að geta haft eiturverkanir á nýru (t.d. tenófovír, amínóglýkósíðar, amfóterísín B, foskarnet, pentamidín gefið í bláæð, adefóvír og vankómýcín).

Vistide skal ekki gefa samtímis lyfjum sem innihalda tenófovír tvísóproxíl fúmarat vegna hættu á Fanconi heilkenni (sjá kafla 4.5).

Mælt er með því að notkun lyfja sem hugsanlega hafa eiturverkanir á nýru, sé hætt að minnsta kosti 7 dögum áður en meðferð með cídófovíri hefst.

Hjá sjúklingum sem fengu 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg eða 10 mg/kg án þess að jafnframt væri gefið próbenecíð komu fram vísbendingar um frumuskemmdir í nærlægum nýrnápíplum, þar á meðal sykurmiga og minnkun fosfats, þvagsýru og bikarbónats í sermi, auk aukins kreatíníns í sermi. Merki um eiturverkanir á nýru gengu að hluta til baka hjá sumum sjúklinganna. Samtímis notkun próbenecíðs er nauðsynleg til að draga úr greinilegum eiturverkunum cídófovírs á nýru þannig að hlutfall ávinnings og áhættu cídófovírs meðferðar sé ásættanleg.

Komið í veg fyrir eiturverkanir á nýru

Samhliða meðferð verður að gefa próbenecíð til inntöku og næganlegt saltvatn í bláæð sem vökvaforgjöf (prehydration) (sjá kafla 6.6. til upplýsinga um hvar próbenecíð skal útvegað) með hverjum skammti cídófovírs. Í öllum klínískum rannsóknum, sem skipta máli hvað varðar mat á klínískri verkun var próbenecíð gefið samtímis cídófovíri. Gefa á tvö grömm af próbenecíði 3 klst. fyrir gjöf cídófovír skammtsins og eitt gramm 2 klst. og aftur 8 klst. eftir að 1 klst. innrennsli cídófovírs er lokið (samaltals 4 grömm). Til að draga úr hættu á ógleði og/eða uppköstum í tengslum við gjöf próbenecíðs, skal hvetja sjúklinga til að neyta matar áður en hver og einn skammtur próbenecíðs er tekinn inn. Nauðsynlegt getur verið að nota uppsöluhemjandi lyf.

Hjá sjúklingum sem fá ofnæmi eða ofnæmiseinkenni af völdum próbenecíðs (t.d. útbrot, hita, kuldahroll og bráðafnæmi) skal íhuga fyrirbyggjandi meðferð eða meðferð með viðeigandi andhistamíni og/eða paracetamóli.

Ekki má gefa cídófovír sjúklingum sem ekki geta notað próbenecíð vegna klínískt marktæks ofnæmis fyrir virka efninu eða lyfinu eða öðrum súlfalyfjum. Ekki hafa verið gerðar klínískar rannsóknir á notkun cídófovírs án samtímis notkunar próbenecíðs. Ekki er mælt með afnæmingu fyrir próbenecíði.

Auk próbenecíðs verður að gefa sjúklingum alls einn lítra af 0,9% saltvatni í bláæð strax á undan sérhverju innrennsli cídófovírs. Gefa má sjúklingum allt að 2 lítra af 0,9% saltvatni í bláæð, með hverjum skammti af cídófovíri, ef þeir þola slíkt viðbótarmagn vökva. Gefa á fyrsta lítrann af saltvatnslausn með innrennsli á 1 klst. strax fyrir innrennsli cídófovírs og ef gefinn er annar lítri, skal hann gefinn með innrennsli á 1-3 klst. og er þá annað hvort byrjað samtímis innrennsli cídófovírs eða strax og innrennsli cídófovírs lýkur.

Hætta skal meðferð með cídófovíri og mælt er með gjöf vökva í bláæð, ef kreatínín í sermi eykst um $\geq 44 \mu\text{mól/l}$ ($\geq 0,5 \text{ mg/dl}$), eða ef fram kemur þrálát próteinmiga $\geq 2+$. Fá sjúklingar $\geq 2+$ próteinmigu skal gefa vökva í bláæð og rannsóknin endurtekin. Mælist enn $\geq 2+$ próteinmiga, eftir að vökvi hefur verið gefinn í bláæð, skal hætta meðferð með cídófovíri. Áframhaldandi gjöf cídófovírs hjá sjúklingum með þráláta $\geq 2+$ próteinmigu eftir að vökvi hefur verið gefinn í bláæð, getur leitt til frekari vísbendinga um skemmdir í nærlægum nýrnápíplum, þar á meðal sykurmigu, minnkun fosfats, þvagsýru og bikarbónats í sermi, auk aukins kreatíníns í sermi.

Stöðva verður lyfjameðferðina og hugsanlega hætta henni alveg ef breytingar verða á nýrnastarfsemi. Hlutfall ávinnings og áhættu við að endurhefja cídófovír meðferð hjá sjúklingum sem ná sér að fullu af eiturverkun á nýru tengdri cídófovír meðferð hefur enn ekki verið metið.

Eftirlit með sjúklingum

Svo virðist sem próteinmiga sé snemmbúin og næm vísbending um eiturverkanir á nýru af völdum cídófovírs. Hjá sjúklingum sem fá cídófovír verður að mæla kreatínín í sermi og prótein í þvagi, í sýnum sem tekin eru innan 24 klst. áður en gjöf hvers skammts af cídófovíri hefst. Einnig skal framkvæma deilitalningu hvítra blóðkorna (differential white blood cell count) áður en hver og einn skammtur cídófovírs er gefinn (sjá kafla 4.8).

Augu

Ráðleggja skal sjúklingum sem fá cídófovír að fara reglulega í augnskoðun, vegna hugsanlegrar hættu á æðahjúpsbólgu/litubólgu og augnslekju (ocular hypotony). Hætta skal notkun cídófovírs ef upp koma tilfelli æðahjúpsbólgu/litubólgu og ekki fæst svörun við staðbundinni meðferð með barksterum, eða ef ástandið versnar, eða ef æðahjúpsbólga/litubólga kemur aftur upp eftir árangursríka meðferð.

Annað

Líta skal svo á að cídófovír geti hugsanlega verið krabbameinsvaldandi hjá mönnum (sjá kafla 5.3).

Gæta skal varúðar þegar íhuguð er meðferð með cídófovíri hjá sjúklingum með sykursýki, vegna hugsanlega aukinnar hættu á að fram komi augnslekja (ocular hypotony).

Körlum skal bent á það að hjá dýrum minnkaði cídófovír þyngd eista og dró úr sæðismagni. Enda þótt slíks hafi ekki orðið vart í klínískum rannsóknum á cídófovíri gætu þessar breytingar orðið hjá körlum og leitt til ófrjósemi. Körlum skal ráðlagt að nota hindrandi getnaðarvarnir meðan á meðferð með cídófovíri stendur og í 3 mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.6 og 5.3).

Viðeigandi ráðstöfunum skal haldið áfram til að forðast HIV smit.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur u.þ.b. 2,5 mmól (eða 57 mg) natríum í hverju hettuglasi sem sjúklingar á natríumskertu mataræði þurfa að hafa í huga.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Hætta er á að samtímis meðferð með Vistide og lyfjum sem innihalda tenófovír tvísóproxíl fúmarat valdi milliverkun vegna lyfhrifa og auki hættu á Fanconi heilkenni (sjá kafla 4.4).

Próbenecíð eykur AUC zídóvúdíns. Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá meðferð með báðum lyfjum með tilliti til eiturverkunar zídóvúdíns á blóðmynd.

Fyrir aðra núkleósíð barkritahemla (NRTI) sem gefnir eru samtímis próbenecíði, er vísað í viðkomandi upplýsingar um eiginleika lyfs, til upplýsinga um viðeigandi ráðleggingar.

Milliverkanir cídófovírs/próbenecíðs og HIV-lyfja eða lyfja sem notuð eru til meðferðar á algengum langvinnum veirusýkingum hjá þessum sjúklingahópi, s.s. HCV og HBV-tengdum lifrabólgu, hafa ekki verið kannaðar í klínískum rannsóknum.

Þekkt er að próbenecíð auki útsetningu margra efna (t.d. paracetamóls, acýklóvírs, ACE-hemla, amínósalicýlsýru, barbitúrata, benzódiazepína, búmetaníðs, clófibrats, methótrexats, famótídíns, fúrósemíðs, bólgueyðandi gígtarlyfja (NSAID), theófyllíns og zídóvúdíns).

Þess vegna, þegar cídófovír/próbenecíð er ávísað samtímis öðrum lyfjum, er mikilvægt að sá sem sem ávísar lyfjunum fletti upp í gildandi samantekt á eiginleikum lyfs (eða viðeigandi heimildum) fyrir próbenecíð og viðeigandi upplýsingum fyrir lyfið sem ávísað er samtímis, til að fá nákvæmar upplýsingar varðandi milliverkanir lyfjanna og aðra eiginleika lyfsins.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir karla og kvenna:

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni með cíðófóvíri stendur og eftir að meðferð lýkur. Körlum skal ráðlagt að nota hindrandi getnaðarvarnir meðan á meðferð með cíðófóvíri stendur og í 3 mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.4).

Meðganga:

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun cíðófóvírs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Vistide er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstgjöf:

Ekki er þekkt hvort cíðófóvír/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Hætta á brjóstgjöf meðan á meðferð með cíðófóvíri stendur.

Frjósemi:

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á cíðófóvíri varðandi frjósemi hjá körlum og konum. Körlum skal bent á það að hjá dýrum minnkaði cíðófóvír þyngd eista og dró úr sæðismagni. Enda þótt slíks hafi ekki orðið vart í klínískum rannsóknum á cíðófóvíri gætu þessar breytingar orðið hjá körlum og leitt til ófrjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Cíðófóvír hefur óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Aukaverkanir á borð við þróttleysi geta komið fyrir í meðferð með cíðófóvíri. Lækni er ráðlagt að ræða þetta við sjúklinginn og með hliðsjón af sjúkdómsástandi og þoli fyrir lyfinu, veita hverjum og einum fyrir sig viðeigandi ráð.

4.8 Aukaverkanir

Í töfluna hér fyrir neðan eru skráðar aukaverkanir sem komið hafa fyrir í klínískum rannsóknum eða við eftirlit eftir markaðssetningu, flokkaðar eftir líffærum og tíðni. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðni er skilgreind sem: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) eða tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu eru skráðar í skáletri.

Aukaverkanir sem hugsanlega eða líklega tengjast cíðófóvíri byggt á reynslu í klínískum rannsóknum og eftirliti eftir markaðssetningu

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkur
Blóð og eitlar	
Mjög algengar	Daufkyrningafæð
Taugakerfi	
Mjög algengar	Höfuðverkur
Augu	
Algengar	Litubólga, æðahjúpsbólga, augnslekja (ocular hypotony) (sjá kafla 4.4)
Eyru og völundarhús	
Tíðni ekki þekkt	Heyrnarskerðing
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Algengar	Mæði

Meltinarfæri	
Mjög algengar Algengar Tíðni ekki þekkt	Ógleði, uppköst Niðurgangur <i>Brisbólga</i>
Húð og undirhúð	
Mjög algengar	Skalli, útbrot
Nýru og þvafæri	
Mjög algengar Algengar Sjaldgæfar	Próteinmiga, aukið kreatínín í blóði (sjá kafla 4.4) <i>Nýrnabilun</i> <i>Tilkoma Fanconi heilkennis</i>
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar Algengar	Þróttleysi, hiti Hrollur

Meðal tilvika um nýrnabilun (auk tilvika sem hugsanlega orsakast af nýrnabilun, t.d. aukið kreatínín í sermi, próteinmiga, sykursmiga) sem greint hefur verið frá við eftirlit eftir markaðssetningu eru sum banvæn. Greint hefur verið frá tilvikum um bráða nýrnabilun eftir aðeins einn eða tvo skammta af cídófovíri.

Ef fram kemur sykursmiga, próteinmiga/aminósýrumiga, blóðþvagsýruskortur, blóðfosfatsskortur og/eða kalíumbrestur, skal íhuga cídófovír tengt Fanconi heilkenni.

Í eftirfarandi töflu eru skráðar aukaverkanir sem hugsanlega eða líklega eru tengdar próbenecíði byggt á reynslu í klínískum rannsóknum:

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun
Taugakerfi	
Algengar	Höfuðverkur
Meltingarfæri	
Mjög algengar	Ógleði, uppköst
Húð og undirhúð	
Mjög algengar	Útbrot
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar Algengar	Hiti Þróttleysi, hrollur

Að auki getur próbenecíð valdið öðrum aukaverkunum þ.á m. lystarleysi, verkur í tannholdi, roða, skalla, svima, blóðleysi og þvagliátatíðni. Einnig hafa komið fyrir ofnæmisviðbrögð með húðbólgu, kláða, ofsakláða og sjaldan bráðaofnæmi og Stevens-Johnson heilkenni. Greint hefur verið frá hvítfrumnafæð, lifrardrepi, nýrungaheilkenni og vanmyndunarblóðleysi. Einnig hefur komið fyrir rauðalosblóðleysi og getur tengst G6DP skorti. Því er mikilvægt fyrir þá sem ávísa lyfjum að fletta upp í gildandi samantekt á eiginleikum lyfs (eða viðeigandi heimildum) fyrir próbenecíð til að fá nákvæmar upplýsingar varðandi öryggi og aðra eiginleika lyfsins, þegar próbenecíð er ávísað samtímis með cídófovíri.

4.9 Ofskömmun

Greint hefur verið frá tveimur tilvikum um ofskömmun með cídófovíri. Í báðum tilvikum var um að ræða ofskömmun við gjöf fyrsta upphafsskammts og ekki var um frekari gjöf cídófovírs að ræða. Annar sjúklingurinn fékk stakan 16,4 mg/kg skammt og hinn sjúklingurinn fékk stakan 17,3 mg/kg skammt. Báðir sjúklingarnar voru lagðir inn á sjúkrahús og fengu fyrirbyggjandi meðferð með próbenecíði til inntöku, auk mikillar vökvagjafar í 3 til 7 daga. Hjá öðrum sjúklingnum kom fram minniháttar og tímabundin breyting á nýrnastarfsemi, en engar slíkrar breytingar varð vart hjá hinum sjúklingnum (sjá kafla 4.4).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf til almennrar verkunar, nukleósíðar og nukleótíðar að undanskildum bakritahemlum, ATC flokkur: J05AB12

Almennt

Cídófóvír er cytidin hliðstæða með *in vitro* og *in vivo* virkni gegn HCMV (human cytomegalovirus). Vera má að HCMV stofnar sem eru ónæmir fyrir gancíklóvíri séu næmir fyrir cídófóvíri.

Verkunarháttur

Cídófóvír bælir fjölgun HCMV með sértækri hömlun á nýmyndun veiru DNA. Lífefnafræðilegar upplýsingar benda til sértækrar hömlunar á HSV-1, HSV-2 og HCMV DNA polymerasa af völdum cídófóvír difosfats, sem er virka umbrotsefni cídófóvírs innan fruma.

Cídófóvír difosfat hefur hamlandi verkun á þessa polymerasa í veirum við þéttni sem er 8- til 600-sinnnum minni en sú þéttni sem hefur hamlandi verkun á DNA polymerasa alfa, beta og gamma, í frumum manna. Innlimun cídófóvírs í veiru DNA leiðir til hægari nýmyndunar veiru DNA.

Cídófóvír kemst inn í frumur með innfrumun í vökvaþasa (fluid-phase endocytosis) og breytist þar í cídófóvír monofosfat með fosfórtengingu og því næst í cídófóvír difosfat. Langvinn áhrif cídófóvírs á veirur tengjast helmingunartímum umbrotsefnanna. Cídófóvír difosfat er stöðugt inni í frumum með helmingunartímann 17-65 klst. og helmingunartími cídófóvír fosfat-cholins er 87 klst.

Veirueyðandi verkun

Cídófóvír er virkt *in vitro* gegn HCMV, sem tilheyrir herpesveiruættinni. Veirueyðandi verkun sést við þéttni sem er marktækt minni en sú sem veldur frumudauða.

In vitro næmi fyrir cídófóvíri kemur fram í töflunni hér á eftir.

Hömlun cídófóvírs á veirufjölgun í frumurækt	
Veira	IC ₅₀ (µM)
Villigerð CMV stofna	0,7 (± 0,6)
CMV stofnar sem eru ónæmir fyrir gancíklóvíri	7,5 (± 4,3)
CMV stofnar sem eru ónæmir fyrir foskarneti	0,59 (± 0,07)

In vivo verkun gegn HCMV var staðfest í klínískum samanburðarrannsóknum á cídófóvíri við meðhöndlun á CMV sjónubólgu hjá sjúklingum með alnæmi en hjá þeim var sýnt fram á tölfræðilega marktæka seinkun hvað varðar þann tíma sem leið þar til CMV sjónubólga tók að versna, samanborið við samanburðarhópinn. Miðgildi tíma sem leið þar til sjónubólga tók að versna, í þessum tveimur verkunarrannsóknum (GS-93-106 og GS-93-105) var 120 dagar í öðrum meðferðarhópnum og sjónubólga versnaði ekki í hinum meðferðarhópnum, samanborið við 22 daga og 21 dag hjá þeim sem ekki fengu meðferð (seinkaða meðferð), talið í sömu röð.

Í rannsókn GS-93-107, sem í tóku þátt sjúklingar sem hafði hrakað eftir meðferð með öðrum lyfjum, var miðgildi tíma þar til sjónubólga tók að versna 115 dagar.

Ónæmi veira

Eftir *in vitro* val á gancíklóvír ónæmum HCMV stofnum, sást krossónæmi milli gancíklóvírs og cídófóvírs þegar um var að ræða gancíklóvír-valdar stökkbreytingar á HCMV DNA polymerasageni en ekki þegar um var að ræða stökkbreytingar á UL97 geninu. Ekki sást krossónæmi milli foskarnets og cídófóvírs við foskarnet-valin stökkbrigði. Cídófóvír-valin stökkbrigði voru með stökkbreytingu á DNA-polymerasageninu og höfðu krossónæmi við gancíklóvír, en voru næm fyrir foskarneti.

5.2 Lyfjahvörf

Helsta brotthvarfsleið cídófovírs var útskilnaður óbreytt lyfsins um nýru og var bæði um að ræða gauklasiun og pípluseytingu. Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi höfðu 80 til 100% af skammti sem gefinn var í bláæð skilað sér í þvagi eftir 24 klst., sem óbreytt cídófovír. Engin umbrotsefni cídófovírs hafa greinst í sermi eða þvagi sjúklinga.

Í lok einnar klst. innrennslis cídófovírs 5 mg/kg, gefið samtímis próbenecíði til inntöku, var meðaltal (\pm SD) sermisþéttni cídófovírs 19,6 (\pm 7,18) μ g/ml. Meðaltal heildarsermisúthreinsunar var 138 (\pm 36) ml/klst./kg, meðaltal dreifingarrúmmáls við jafnvægi var 388 (\pm 125) ml/kg og meðaltal lokahelmingunartíma brotthvarfs var 2,2 (\pm 0,5) klst. Sýnt var fram á að lyfjahvörf væru óháð skammtastærð þegar gefnir eru stakir skammtar cídófovírs á skammtabilinu 3 til 7,5 mg/kg.

Próteinbinding *in vitro*

Binding cídófovírs *in vitro* við plasma- eða sermisprótein var 10% eða minni á þéttibili cídófovírs 0,25 til 25 μ g/ml.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar rannsóknir á dýrum sýndu að eiturverkanir á nýru voru helsta skammtatakmarkandi eiturverkun cídófovírs. Í 52 vikna rannsókn hjá cynomolgus öpum, sem fengu 2,5 mg/kg af cídófovíri í bláæð einu sinni í viku auk 1 gramms af próbenecíði til inntöku, var sýnt fram á að próbenecíð hefði verndandi áhrif gegn eiturverkunum á nýru.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Í 26 vikna rannsókn á eiturverkunum við lyfjagjöf í bláæð, sást marktæk aukning nýgengis á brjóstakrabbameini hjá kvenkyns rottum og á krabbameinum í Zymbalkirtlum karlkyns og kvenkyns rotta, við plasmáþéttni cídófovírs sem var lægri en meðferðarþéttni. Í annarri rannsókn leiddi gjöf cídófovírs undir húð í 19 vikur í röð til brjóstakrabbameins hjá kvenkyns rottum við skammta allt niður í 0,6 mg/kg/viku. Í báðum rannsóknunum sáu æxli innan 3 mánaða frá lyfjagjöf. Engin æxli sáu hjá cynomolgus öpum sem fengu cídófovír í bláæð einu sinni í viku í 52 vikur, í skömmtum allt að 2,5 mg/kg/viku.

Stökkbreytandi áhrif og eiturverkanir á æxlun

Rannsóknir hafa leitt í ljós að cídófovír er litningasundrandi *in vitro* við 100 μ g/ml og hefur eiturverkanir á rottu- og kanínufóstur.

Cídófovír olli ekki stökkbreytingum við skammta allt að 5 mg/plötu, bæði með og án efnaskiptaörvunar S-9 þáttar úr rottulifur, í örveruprófum með *Salmonella typhimurium* hvað varðar útskiptingu basapara eða lesrammahliðrun (frameshift mutations) (Ames) og *Escherichia coli* hvað varðar öfugar stökkbreytingar (reverse mutations).

Aukin myndun smákjarna, fjöllita rauðkorna sást *in vivo* hjá músnum sem fengu stóra, eittraða skammta cídófovírs í kviðarhol (\geq 2.000 mg/kg).

In vitro leiddi cídófovír til litningabreytinga í eitilfrumum úr útlægu blóði manna án efnaskiptaörvunar (S-9 þáttur). Við þær 4 þéttir cídófovírs (12,5 til 100 μ g/ml) sem voru rannsakaðar, jókst hlutfall skemmdra miðfasa og fjölda litningabreytinga í hverri frumu, þéttiháð.

Körlum skal bent á það að hjá dýrum minnkaði cídófovír þyngd eista og dró úr sæðismagni. Ekki sáu nein áhrif á frjósemi eða almenna æxlun eftir vikulega gjöf cídófovírs í bláæð hjá karlkyns rottum, 13 vikur í röð, við allt að 15 mg/kg/viku skammta. Hjá kvenkyns rottum sem fengu skammt einu sinni í viku 1,2 mg/kg/viku í bláæð eða stærri skammt, í allt að 6 vikur fyrir mökun og í 2 vikur eftir mökun, varð fækkun unga í hverju goti og fækkun lifandi unga í hverju goti, sem og aukin snemmbær fósturvisun (resorption) í hverju goti. Rannsóknir á þroska fyrir og eftir fæðingu þar sem kvenkyns rottum var gefið cídófovír undir húð einu sinni á dag í allt að 1,0 mg/kg/dag skömmtum frá 7. degi meðgöngu til og með 21. dags eftir got (um það bil 5 vikur) leiddu ekki til neinna aukaverkana hvað

varðar lífvænleika, vöxt, hegðan, kynþroska eða æxlunargetu afkvæmanna. Dagleg gjöf cíðófovírs í bláæð á tímabili líffæramyndunar leiddi til skertrar fósturþyngdar þegar lyfið var gefið unगाfullum rottum í 1,5 mg/kg/dag skammti og unगाfullum kaninum í 1,0 mg/kg/dag skammti. Marktæk aukning nýgengis á ytri (external) göllum, mjúkvefjagöllum og göllum í beinagrind kom fram hjá kanínufóstrum, við 1,0 mg/kg/sólarhring og hafði sá skammtur einnig eiturverkanir á móðurina. Skammtar þar sem engin áhrif finnast (no-observable-effect doses) hvað varðar eiturverkanir á fósturvísu voru 0,5 mg/kg/dag hjá rottum og 0,25 mg/kg/dag hjá kaninum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumhýdroxíð
Saltsýra
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf eða leysa en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Frá örveirufraeðilegu sjónarmiði verður að nota lyfið strax.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í allt að 24 klst. við 2 – 8°C þegar þynning er framkvæmd undir stýrðum og samþykktum smitgátaraðstæðum. Hvorki er mælt með geymslu lengur en í 24 klst. né að lyfið sé fryst. Fyrir notkun skal láta lausnir sem geymdar hafa verið í kæli ná stofuhita.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30°C. Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

5 ml gegnsæ hettuglös úr gleri, sem í eru 5 ml. Ílátið/lokunarbúnaðurinn er: Gegnsæ hettuglös úr bórsílikatgleri af gerð I, Teflon-húðaðir gráir bútýltappar og álinnsigli með plasthettu. Í hverri þakningu er eitt 5 ml hettuglas.

Vistide kemur í einnota hettuglösum. Farga á hettuglösum sem notuð hafa verið að hluta.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Aðferð við blöndun og lyfjagjöf

Skoða skal Vistide hettuglasið með tilliti til agna og mislitunar áður en lyfið er gefið.

Við smitgátaraðstæður skal nota sprautu til að flytja viðeigandi skammt af Vistide úr hettuglasinu í innrennslispoka með 100 ml af 0,9% saltvatni og blanda vel saman. Gefa á allt innihald pokans með innrennsli í bláæð sjúklingsins, með jöfnum hraða á 1 klst. með því að nota viðurkennda innrennslisdælu. Heilbrigðisstarfsfólk með fullnægjandi reynslu í umönnun alnæmis sjúklinga, eiga að annast gjöf Vistide.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika Vistide blandað saltvatni í glerflöskum, í innrennslispokum úr polyvínýlklóríði (PVC) eða ethylen/propylen samfjölliðu og í i.v. innrennslisettum úr PVC með ventli. Aðrar gerðir i.v. innrennslisetta og innrennslispoka hafa ekki verið rannsakaðar.

Samrýmanleiki við Ringerlausn, Ringerlaktatlausn eða bakteríustöðvandi innrennslisvökva hefur ekki verið rannsakaður.

Meðhöndlun og förgun

Mælt er með fullnægjandi varúðarráðstöfunum við blöndun, gjöf og förgun Vistide, þar á meðal notkun víðeigandi öryggisbúnaðar. Blanda á Vistide lausnina í öryggisskáp með lagflæði lofts. Þeir sem blanda lausnina eiga að nota skurðstofuhanska, hlífðargleraugu og skurðstofuslopp sem er heill að framan og með hnýttum ermum. Komist Vistide í snertingu við húð skal þvo hana vandlega og skola með miklu vatni. Umframmagni Vistide og öllum búnaði sem notaður er við blöndun lyfsins og lyfjagjöf skal koma fyrir í vatnspéttu, stungupéttu öryggisiláti, til förgunar. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Að útvega próbenecið

Próbenecið fylgir ekki Vistide og skal útvega það frá markaðsleyfishafa próbeneciðs. Ef hins vegar illa gengur að útvega próbenecið má hafa samband við fulltrúa markaðsleyfishafa Vistide á hverjum stað (sjá einnig kafla 4.2 og 4.4).

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Bretland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/97/037/001/IS

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. apríl 1997
Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. apríl 2007

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR
LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS

- **SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR Á MARKAÐSLEYFI SEM VARÐA AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

- **SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

Á ekki við.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja

1. HEITI LYFS

Vistide 75 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
Cídófóvír

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml inniheldur 75 mg af vatnsfríu cídófóvíri. Hvert hettuglas inniheldur 375 mg/5 ml af vatnsfríu cídófóvíri.

3. HJÁLPAREFNI

Natríumhýdroxíð
Saltsýra
Vatn fyrir stungulyf

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 hettuglas
375 mg/5 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einungis til notkunar í bláæð.
Þynnið fyrir notkun.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C. Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/97/037/001/IS

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Hettuglas

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Vistide 75 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
Cídófovír
Einungis til notkunar í bláæð.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Þynnið fyrir notkun.
Má ekki gefa sem inndæling í auga.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

375 mg/5 ml

6. ANNAD

EU/1/97/037/001/IS

B. FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

Vistide 75 mg/ml innrennslisþykkni, lausn Cídófóvír

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Í fylgiseðlinum:

1. Upplýsingar um Vistide og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Vistide
3. Hvernig nota á Vistide
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Vistide
6. Aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Vistide og við hverju það er notað

Vistide er ætlað til meðferðar við augnsýkingu sem nefnist CMV sjónubólga hjá sjúklingum með alnæmi (AIDS). Vistide lækna ekki CMV sjónubólgu en getur bætt ástandið með því að hægja á versnun sjúkdómsins.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Vistide hvað varðar aðra sjúkdóma en CMV sjónubólgu hjá sjúklingum með alnæmi.

Heilbrigðisstarfsfólk (læknir eða hjúkrunarfræðingur) á að gefa Vistide á sjúkrahúsi.

Hvað er CMV sjónubólga?

CMV sjónubólga er sýking í auga af völdum cytomegaloveiru (CMV). CMV sýkir sjónu augans og getur valdið því að sjónin daprist og getur á endanum valdið blindu. Sjúklingum með alnæmi (AIDS) er mjög hætt við að fá CMV sjónubólgu eða annars konar CMV sjúkdóm, t.d. ristilbólgu (bólgujúkdóm í þörmum). Nauðsynlegt er að meðhöndla CMV sjónubólgu til að draga úr hættu á blindu.

Vistide er veirueyðandi lyf sem kemur í veg fyrir fjölgun CMV með því að hafa áhrif á nýmyndun DNA veirunnar.

2. Áður en byrjað er að nota Vistide

Ekki má nota Vistide:

- Ef þú ert með ofnæmi fyrir cídófóvír eða einhverju öðru innihaldsefni Vistide.
- Ef þú hefur nokkurn tíma verið með nýrnasjúkdóm.
- Ef þú getur ekki notað lyfið próbenecíð vegna alvarlegs ofnæmis fyrir próbenecíði eða öðrum súlfalyfjum (t.d. sulfamethoxazoli).

Ef eitthvað af þessu á við um þig skaltu hafa samband við lækninn. Þú átt ekki að fá Vistide.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Vistide

- **Helsta aukaverkun Vistide er nýrnaskemmdir.** Til að draga úr hættu á nýrnaskemmdum munt þú fá **vökva í bláæð (venjulegt saltvatn)** fyrir hvern skammt af Vistide og **próbenecíð töflur** fyrir og eftir hvern skammt af Vistide (sjá frekari upplýsingar í kafla 3 hér á eftir). Einnig má vera að læknirinn gefi fyrirmæli um mikla vökvaneyslu. Læknirinn mun fylgjast með nýrnastarfsemi þinni áður en hver og einn skammtur af Vistide er gefinn. Vera má að læknirinn ákveði að hætta meðferð með Vistide verði breytingar á nýrnastarfsemi.
- **Segðu lækninum frá því ef þú ert með sykursýki.** Nota á Vistide með varúð hjá sjúklingum með sykursýki, vegna hugsanlega aukinnar hættu á lágum þrýstingi inni í auganu (*augnslekja*).
- **Á meðan á meðferð með Vistide stendur ættirðu að fara í reglulegar augnskoðanir** vegna hugsanlegra tilfella af augnertingu, sýkingu eða bólgu. **Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir verkjum, roða eða kláða í auga eða breytingu á sjón.**
- Hjá dýrum olli Vistide minnkaðri þyngd eista og dró úr sæðismagni. Enda þótt slíks hafi ekki orðið vart í rannsóknum á Vistide hjá mönnum, gætu slík áhrif komið fram hjá körlum og valdið ófrjósemi. **Karlar skulu nota hindrandi getnaðarvarnir meðan á meðferð með Vistide stendur og í 3 mánuði eftir að meðferð lýkur.**
- Vistide er ekki ætlað til meðferðar á HIV sýkingu. Vistide hindrar ekki að þú smitir aðra af HIV sýkingu svo **þú skalt halda áfram að beita varúðarráðstöfunum til að forðast að smita aðra.**

Notkun handa börnum

Vistide hefur ekki verið rannsakað hjá börnum. Því **skal ekki nota lyfið handa börnum.**

Notkun annarra lyfja

- **Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð,** einnig þau sem fengin eru án lyfseðils, þar sem þau geta milliverkað við Vistide eða próbenecíð.

Það er mjög mikilvægt að láta lækninn vita ef þú færð önnur lyf sem kunna að skaða nýrun.

Slík lyf eru m.a.:

- lyf sem innihalda tenófóvír og eru notuð til að meðhöndla HIV-1 sýkingu og/eða langvinna lifrabólgu B
- amínóglýkósíðar, pentamidín eða vankómýcín (við bakteríusýkingum)
- amfóterísín B (við sveppasýkingu)
- fósarnet (við veirusýkingu)
- adefóvír (við HBV sýkingu)

Hætta verður notkun þessara lyfja **að minnsta kosti 7 dögum** áður en byrjað er að nota Vistide.

- Próbenecíð getur milliverkað við önnur lyf sem oft eru notuð við alnæmi og alnæmis-tengdum kvillum, til dæmis zídóvúdín (AZT). Þeir sem nota zídóvúdín eiga að ræða við lækninn hvort hætta eigi notkuninni tímabundið eða minnka skammt zídóvúdíns um 50% þá daga sem Vistide og próbenecíð eru gefin.
- Hætta á milliverkunum Vistide og HIV-lyfja sem eru próteasahemlar hefur ekki verið rannsökuð.

Ef Vistide er notað með mat eða drykk

Neyta skal fæðu áður en þér er gefið Vistide. Læknirinn kann að gefa fyrirmæli um mikla vökvaneyslu áður en þú færð Vistide.

Meðganga og brjóstgjöf

- **Ekki ætti að gefa þunguðum konum Vistide.** Verðir þú þunguð meðan þú færð lyfið skaltu segja læknum tafarlaust frá því. Sýnt hefur verið fram á að Vistide veldur fósturskemmdum hjá dýrum og ekki ætti að nota lyfið á meðgöngu nema hugsanlegur ávinningur vegi þyngra en möguleg áhætta fyrir fóstrið. **Ef hugsanlegt er að þú verðir þunguð þarftu að nota örugga getnaðarvörn** til að hindra þungun meðan meðferð með Vistide varir og í 1 mánuð eftir það.
- **Konur með barn á brjósti ættu ekki að nota Vistide.** Ekki er vitað hvort Vistide berst til barnsins með brjóstamjólki. Vegna þess að mörg lyf berast í brjóstamjólki ættu konur sem hafa barn á brjósti að hætta notkun Vistide eða hætta brjóstgjöf ef notkun Vistide er ekki hætt.
- **Almennt, skulu HIV smitaðar konur ekki hafa börn sín á brjósti** til að forðast að HIV smit berist til nýburanna með móðurmjólkinni.

Akstur og notkun véla

Vistide getur valdið skammtíma aukaverkunum á borð við þreytu eða slappleika. **Þeir sem aka bifreið eða nota vélar þurfa að ræða það við lækinn** og leita ráða hjá honum um að hætta akstri og notkun véla með hliðsjón af sjúkdómnum og þoli fyrir lyfinu.

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Vistide

Lyfið inniheldur 2,5 mmól (eða 57 mg) natríum í hverju hettuglasi sem þú þarft að hafa í huga ef þú ert á natríumskertu mataræði.

3. Hvernig nota á Vistide

Vistide er gefið með innrennsli í bláæð (dreypi í æð). Ekki má gefa það með öðrum aðferðum, þar með talinni inndælingu í auga, eða á staðbundinn hátt (á húðina). Læknir eða hjúkrunarfræðingur með viðeigandi reynslu af meðhöndlun einstaklinga með alnæmi á að annast gjöf Vistide.

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn mun flytja viðeigandi skammt af Vistide úr hettuglasinu í innrennslispoka sem í eru 100 ml af 0,9% (venjulegri) saltvatnslausn. Allt innihald pokans verður gefið með innrennsli í bláæð, með jöfnum hraða á 1 klst., með viðurkenndri innrennslisdælu. Ekki má auka ráðlagða skammta, tíðni eða innrennslishraða. Í lok þessa fylgiseðils er að finna frekari upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsfólk um hvernig eigi að gefa Vistide.

Til að draga úr hættu á nýrnaskemmdum þarf að gefa próbenecíð töflur og vökva í bláæð (saltvatnslausn) á sama degi og hvert Vistide innrennsli. (Sjá aukafyrirsagnirnar “Hvernig á að taka próbenecíð með Vistide?” og “Hvernig er vökvi í bláæð gefinn á undan Vistide?” hér á eftir.)

Skammtar handa fullorðnum

Skammturinn sem þú þarft er reiknaður út byggt á líkamsþyngd þinni.

Upphafsméðferð

Ráðlagður skammtur Vistide handa sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi er 5 mg á kg líkamsþunga sem gefinn er einu sinni í viku, tvær vikur í röð.

Viðhaldsmeðferð

Hefst tveimur vikum eftir að upphafsmeðferð lýkur, ráðlagður viðhaldsskammtur Vistide hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi er 5 mg á kg líkamspunga sem gefinn er **einu sinni á tveggja vikna fresti**.

Skammtaaðlögun

Ef þú ert með nýrnakvilla getur verið að meðferð með Vistide henti þér ekki. Tekin verða þvag- og/eða blóðsýni fyrir hvert innrennsli með Vistide til að rannsaka nýrnastarfsemina. Hjá sjúklingum, þar sem fram koma vísbendingar um skerta nýrnastarfsemi, má vera að notkun Vistide verði hætt tímabundið eða varanlega, háð ástandi hvers og eins.

Hafi fyrir slyzni verið verið gefinn stærri skammtur af Vistide en ráðlagður er, **skal tafarlaust segja læknum frá því**.

Hvernig á að taka próbenecið með Vistide?

Próbenecið töflur eru gefnar til að draga úr hættu á nýrnaskemmdum. Taka verður 3 skammta af próbenecið töflum til inntöku á sama degi og Vistide eins og fram kemur á eftirfarandi töflu:

Tími	Skammtur
3 klst. áður en innsrennsli með Vistide hefst	2 g próbenecið
2 klst. eftir að innsrennsli með Vistide lýkur	1 g próbenecið
8 klst. eftir að innsrennsli með Vistide lýkur	1 g próbenecið
Alls	4 g próbenecið

Próbenecið er aðeins notað þann dag sem Vistide er gefið.

Hvernig er vökvi í bláæð gefinn á undan Vistide?

Venjulegt saltvatn er gefið til að draga úr hættu á nýrnaskemmdum. Samtals á að gefa einn lítra af 0,9% (venjulegu) saltvatni í bláæð (sem dreypi í æð) fyrir hvern skammt af Vistide. Gefa á saltvatnið með innrennsli á 1 klst. strax fyrir innrennsli Vistide. Vera má að lækurinn ákveði að gefa einn lítra af vökva til viðbótar, handa þeim sem slíkt þola. Í þeim tilvikum á að gefa seinni lítrann annað hvort í upphafi innrennslis Vistide eða strax að loknu innrennsli Vistide og innrennslið á að vara í 1 til 3 klst. Einnig má vera að lækurinn gefi fyrirmæli um mikla vökvaneyslu.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur Vistide valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanirnar hverfa yfirleitt þegar meðferð með Vistide er hætt. **Látið læknum eða lyfjafræðing vita þegar í stað ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.**

Algengasta aukaverkun Vistide eru nýrnaskemmdir.

Mjög algengar aukaverkanir

(Kunna að hafa áhrif á fleiri en 1 notanda af 10)

- fækkun hvítra blóðkorna, höfuðverkur, ógleði, uppköst, prótein í þvagi, aukið kreatínín í blóði (mælikvarði á nýrnastarfsemi), hármisssir, útbrot, slappleiki/þreyta og hiti.

Algengar aukaverkanir

(Kunna að hafa áhrif á 1 til 10 notendur af 100)

- bólga í auga, minnkaður augnþrýstingur, erfiðleikar eða áreynsla við öndun, mæði, niðurgangur og kuldahrollur.

Tafarlaust skal segja lækni frá því ef fram kemur verkur, roði eða kláði í auga eða sjónbreytingar, til að unnt sé að leggja mat á meðferðina.

Eftir markaðssetningu hefur að auki verið greint frá aukaverkunum þ.á m. nýrnabilun, skemmdir á frumum í nýrnapiplum, brisbólgu og heyrnarskerðingu.

Hugsanlegar aukaverkanir próbenecíðs

Mjög algengar aukaverkanir sem hugsanlega tengjast próbenecíði

(Kunna að hafa áhrif á fleiri en 1 notanda af 10)

- ógleði, uppköst, útbrot og hiti.

Algengar aukaverkanir sem hugsanlega tengjast próbenecíði

(Kunna að hafa áhrif á 1 til 10 notendur af 100)

- höfuðverkur, slappleiki/þreyta, kuldahrollur og ofnæmisviðbrögð.

Til að draga úr hættu á ógleði og/eða uppköstum í tengslum við próbenecíð **skal neyta matar áður en sérhver skammtur próbenecíðs er tekinn**. Læknirinn gæti einnig gefið fyrirmæli um töku annarra lyfja, t.d. uppsöluhemjandi lyfja (ógleðilyfja), andhistamína og/eða paracetamóls til að draga úr aukaverkunum próbenecíðs.

Próbenecíð getur einnig valdið öðrum aukaverkunum þ.á m. lysterleysi, aumu tannholdi, roða, hármíssi, svima, fækkun rauðra blóðkorna og aukinni þvaglátatíðni. Ofnæmisviðbrögð með bólgu í húð, kláða, ofsakláða og sjaldan alvarleg ofnæmisviðbrögð og alvarleg húðviðbrögð hafa komið fram. Greint hefur verið frá fækkun á hvítum blóðkornum, eiturverkun á lifur, eiturverkun á nýru og eyðingu rauðra blóðkorna. Einnig hefur verið greint frá fækkun blóðkorna og blóðflagna.

Því á læknirinn að fletta upp í gildandi samantekt á eiginleikum lyfs til frekari upplýsinga um próbenecíð, áður en hann gefur þér próbenecíð. **Þú skalt einnig lesa fylgiseðilinn fyrir próbenecíð.**

5. Hvernig geyma á Vistide

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Vistide eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum.

Geymið ekki við hærri hita en 30°C. Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.

Ekki má fleygja lyfjum í skólplagnir eða heimilissorp. Leitið ráða hjá lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að losna við lyf sem ekki þarf að nota lengur. Þetta er gert til þess að vernda umhverfið.

6. Aðrar upplýsingar

Hvað inniheldur Vistide

Virka innihaldsefnið í Vistide 75 mg/ml er cídófovír. Hver ml inniheldur 75 mg af vatnsfríu cídófovíri. Hvert hettuglas inniheldur 375 mg/5 ml af vatnsfríu cídófovíri.

Önnur innihaldsefni eru

- Natriumhýdroxíð

- Saltsýra
- Vatn fyrir stungulyf

Útlit Vistide og pakkningastærðir

Vistide er sæft innrennsliþykkni, lausn í gegnsæju hettuglasi úr gleri og í því eru 375 mg af virka innihaldsefninu, vatnsfríu cídófovíri, í 5 ml af vatni fyrir stungulyf og er styrkur lyfsins 75 mg/ml. Sýrustig (pH) lyfsins er stillt af með natríumhýdroxíði (og saltsýru ef þess gerist þörf) og í því eru engin rotvarnarefni.

Markaðsleyfishafi

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Bretland

Framleiðandi

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

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað.

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

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Skoða skal hettuglós með Vistide fyrir notkun. Ef lausnin inniheldur sýnilegar agnir eða er mislituð má ekki nota hana.

Mælt er með fullnægjandi varúðarráðstöfunum við blöndun, gjöf og förgun Vistide, þar á meðal notkun viðeigandi öryggisbúnaðar. Blanda á Vistide lausnina í öryggisskáp með lagflæði lofts. Þeir sem blanda lausnina eiga að nota skurðstofuhanska, hlífðargleraugu og skurðstofuslopp sem er heill að framan og með hnýttum ermun. Komist Vistide í snertingu við húð skal þvo hana vandlega og skola með miklu vatni.

Flytja skal viðeigandi skammt af Vistide úr hettuglasinu í innrennslispoka sem í eru 100 ml af 0,9% (venjulegri) saltvatnslausn. Allt innihald pokans skal gefa með innrennsli í bláæð sjúklings, með jöfnum hraða á 1 klst., með viðurkenndri innrennslisdælu. Ekki má auka ráðlagða skammta, tíðni eða innrennslishraða.

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan stöðugleika Vistide blandað saltvatnslausn í glerflöskum, í innrennslispokum úr polyvínýlklóríði (PVC) eða ethylen/propylen samfjölliðu og í i.v.

innrennslisettum úr PVC með ventli. Aðrar gerðir i.v. innrennslissetta og innrennslispoka hafa ekki verið rannsakaðar.

Ekki hefur verið lagt mat á samrýmanleika Vistide og Ringerlausnar, Ringerlaktatlausnar og bakteríuhemjandi innrennslisvökva.

Frá örveirufræðilegu sjónarmiði verður að nota lyfið strax.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í allt að 24 klst. við 2 - 8°C þegar þynning er framkvæmd undir stýrðum og samþykktum smitgátaraðstæðum. Hvorki er mælt með geymslu lengur en í 24 klst. né að lyfið sé fryst. Fyrir notkun skal láta innrennslispoka sem geymdir hafa verið í kæli ná stofuhita.

Vistide er í einnota hettuglösum. Farga skal hettuglösum sem notuð hafa verið að hluta.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi