

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vistide 75 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 75 mg di cidofovir anidro. Ogni flaconcino contiene 375 mg/5 ml di cidofovir anidro come principio attivo.

Eccipienti:

Ogni flaconcino contiene circa 2,5 mmol (o 57 mg) di sodio per flaconcino (5 ml) come costituente degli eccipienti.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione limpida.

La formulazione è tamponata a un pH di 7,4.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vistide è indicato per il trattamento della retinite da citomegalovirus (CMV) negli adulti con sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) e senza disfunzioni renali. Vistide deve essere utilizzato solo quando le altre terapie siano considerate non idonee.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere prescritta da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV.

Prima di ciascuna somministrazione di Vistide, devono essere controllati i livelli di creatinina sierica e di proteinuria. Vistide deve essere somministrato insieme a probenecid per via orale e ad una soluzione salina per via endovenosa come di seguito descritto (vedere paragrafo 4.4. per le raccomandazioni su un uso appropriato e paragrafo 6.6. per le informazioni relative alla fornitura di probenecid).

Posologia

Adulti:

Terapia d'attacco. Si consiglia una dose di cidofovir pari a 5 mg/kg di peso corporeo (tramite infusione endovenosa a velocità costante nell'arco di 1 ora) da somministrare una volta alla settimana per due settimane consecutive.

Terapia di mantenimento. A cominciare da due settimane dopo il termine della terapia d'attacco, la dose di mantenimento consigliata è pari a 5 mg/kg di peso corporeo (tramite infusione endovenosa a velocità costante nell'arco di 1 ora) da somministrare una volta ogni due settimane.

La sospensione del trattamento di mantenimento con cidofovir deve essere considerato in conformità con le raccomandazioni locali per la gestione di pazienti con infezione da HIV.

Soggetti anziani:

La sicurezza d'impiego e l'efficacia di Vistide per il trattamento dell'infezione da CMV nei pazienti di età superiore ai 60 anni non sono state ancora stabilite. Dato che i soggetti anziani presentano spesso una riduzione della funzione glomerulare, occorre valutare con particolare attenzione la funzionalità renale di questi pazienti, sia prima che durante la somministrazione di Vistide.

Insufficienza renale:

L'insufficienza renale [clearance della creatinina ≤ 55 ml/min o proteinuria $\geq 2+$ (≥ 100 mg/dl)] è una controindicazione all'uso di Vistide (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

Insufficienza epatica:

Non sono state stabilite la sicurezza d'impiego e l'efficacia di Vistide nei pazienti con malattie epatiche e pertanto il suo uso deve essere effettuato con cautela in questa popolazione di pazienti.

Popolazione pediatrica:

La sicurezza e l'efficacia di Vistide nei bambini al di sotto di 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. Vistide non è raccomandato per l'uso nei bambini al di sotto di 18 anni di età.

Modo di somministrazione

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale:

Si raccomanda di adottare adeguate precauzioni, incluso l'uso di attrezzature di sicurezza appropriate per la preparazione, la somministrazione e lo smaltimento di Vistide. La preparazione di Vistide soluzione ricostituita deve essere eseguita in una cappa di sicurezza biologica a flusso laminare. Il personale addetto alla preparazione della soluzione ricostituita deve indossare guanti chirurgici, occhiali di sicurezza e un camice per sala operatoria aperto dietro e munito di polsini. Se Vistide viene a contatto con la pelle o le mucose, sciacquare abbondantemente con acqua le parti colpite. (Vedere paragrafo 6.6.)

Vistide deve essere somministrato esclusivamente per infusione endovenosa. Non devono essere superate le dosi, la frequenza e la velocità di infusione raccomandate. Prima della somministrazione, Vistide deve essere diluito in 100 ml di soluzione salina allo 0,9% (isotonica). Somministrare al paziente l'intero volume per via endovenosa, a velocità costante nell'arco di 1 ora, utilizzando una pompa per infusione standard. Al fine di minimizzare la potenziale nefrotossicità del farmaco, ciascuna infusione di Vistide deve essere preceduta dalla somministrazione orale di probenecid e dalla preidratazione per via endovenosa con soluzione salina (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

La somministrazione di cidofovir è controindicata in pazienti che non possono assumere probenecid o altri medicinali contenenti zolfo (vedere paragrafo 4.4. Prevenzione della nefrotossicità).

Vistide è controindicato nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2).

La somministrazione concomitante di Vistide ed altri agenti potenzialmente nefrotossici è controindicata (vedere paragrafo 4.4.).

L'iniezione endo-oculare diretta di Vistide è controindicata e potrebbe comportare una significativa diminuzione della pressione endo-oculare e una compromissione della vista.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Vistide deve essere usato solamente per infusione endovenosa e non deve essere somministrato mediante altre vie, inclusa l'iniezione endo-oculare o la via topica. L'infusione del farmaco deve

essere praticata solamente in vene con adeguato flusso ematico che consenta una rapida diluizione e distribuzione.

La sicurezza d'impiego e l'efficacia di Vistide non sono state dimostrate in malattie diverse dalla retinite da CMV negli adulti con AIDS.

Insufficienza renale/emodialisi

Il trattamento con Vistide non deve essere iniziato in pazienti con clearance della creatinina ≤ 55 ml/min o con proteinuria $\geq 2+$ (≥ 100 mg/dl) perché non si conoscono i dosaggi ottimali per la terapia d'attacco e di mantenimento nei pazienti con compromissione renale da moderata a grave. L'efficacia e la sicurezza di cidofovir in queste condizioni non sono state stabilite.

È stato osservato che l'emodialisi ad alto flusso riduce i livelli sierici di cidofovir di circa il 75%. La frazione della dose estratta durante l'emodialisi è pari a $51,9 \pm 11,0\%$.

Nefrotossicità

La nefrotossicità dose-dipendente è la principale tossicità dose-limitante correlata alla somministrazione di cidofovir (vedere paragrafo 4.8). La sicurezza di cidofovir non è stata valutata in pazienti in trattamento con altri agenti noti per essere potenzialmente nefrotossici (ad es. tenofovir, aminoglicosidi, amfotericina B, foscarnet, pentamidina per via endovenosa, adefovir e vancomicina).

Vistide non deve essere somministrato in concomitanza con medicinali che contengono tenofovir disoproxil fumarato per il rischio di sindrome di Fanconi (vedere paragrafo 4.5).

Si raccomanda di interrompere la somministrazione degli agenti potenzialmente nefrotossici almeno 7 giorni prima di iniziare il trattamento con cidofovir.

I pazienti in trattamento alla dose di 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg o 10 mg/kg che non assumevano contemporaneamente probenecid hanno sviluppato evidenze di danni a carico delle cellule tubulari prossimali, inclusa glicosuria, e riduzioni della fosfatasi sierica, acido urico e bicarbonato, ed aumenti della creatinina sierica. I segni di nefrotossicità sono stati parzialmente reversibili in alcuni pazienti. L'uso concomitante di probenecid è essenziale per ridurre la nefrotossicità pronunciata di cidofovir in modo tale da ottenere una terapia a base di cidofovir con rapporto rischio/beneficio accettabile.

Prevenzione della nefrotossicità

La terapia deve essere accompagnata dalla somministrazione di probenecid per via orale e da un'adeguata pre-idratazione con soluzione fisiologica per via endovenosa (vedere paragrafo 6.6. per informazioni sulla fornitura di probenecid) insieme ad ogni dose di cidofovir. Tutti gli studi clinici relativi alla valutazione della efficacia clinica sono stati eseguiti usando probenecid in concomitanza con cidofovir. Due grammi di probenecid devono essere somministrati 3 ore prima della dose di cidofovir e 1 grammo somministrato dopo 2 e 8 ore dal termine dell'infusione di 1 ora di cidofovir (per un totale di 4 grammi). Al fine di ridurre la potenziale nausea e/o vomito associato con la somministrazione di probenecid, i pazienti devono essere incoraggiati ad assumere cibo prima di ogni dose di probenecid. Potrebbe essere necessario l'uso di anti-emetici.

In pazienti che sviluppano sintomi di allergia o ipersensibilità al probenecid (per esempio rash, febbre, brividi e anafilassi) occorre prendere in considerazione l'impiego profilattico o terapeutico di un appropriato antistaminico e/o paracetamolo.

La somministrazione di cidofovir è controindicata in pazienti che non sono in grado di ricevere probenecid a causa di una ipersensibilità clinicamente significativa al principio attivo o al medicinale o ad altri medicinali contenenti zolfo. L'uso di cidofovir senza somministrazione concomitante di probenecid non è stato verificato clinicamente. Non si raccomanda di utilizzare un programma di desensibilizzazione al probenecid.

In aggiunta al probenecid i pazienti devono ricevere un totale di 1 litro di soluzione salina allo 0,9% (isotonica) per via endovenosa immediatamente prima di ciascuna infusione di cidofovir. I pazienti

che possono tollerare un carico di fluidi addizionale possono ricevere fino ad un totale di 2 litri di soluzione salina allo 0,9% per via endovenosa con ciascuna dose di cidofovir. Un primo litro di soluzione salina dovrebbe essere infuso in 1 ora immediatamente prima della infusione di cidofovir e un secondo litro, se somministrato, in 1-3 ore iniziando simultaneamente con l'infusione di cidofovir o iniziando immediatamente dopo l'infusione di cidofovir.

La terapia con cidofovir dovrebbe essere interrotta ed è consigliata una idratazione per via endovenosa se la creatinina sierica aumenta di $\geq 44 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 0,5 \text{ mg/dl}$) o se si sviluppa una proteinuria persistente $\geq 2+$. Nei pazienti che mostrano proteinuria $\geq 2+$ deve essere effettuata una idratazione endovenosa e ripetuto il test. Se in seguito ad idratazione si osserva ancora una proteinuria $\geq 2+$ la terapia con cidofovir deve essere interrotta. La somministrazione continua di cidofovir a pazienti con proteinuria persistente $\geq 2+$ seguita da idratazione endovenosa potrebbe condurre a una ulteriore evidenza di danno del tubulo prossimale, con glicosuria, diminuzione del fosfato sierico, acido urico e bicarbonato ed aumenti della creatinina sierica.

In caso di alterazioni della funzionalità renale è necessario sospendere ed eventualmente interrompere il trattamento. Per i pazienti che presentano una guarigione completa della tossicità renale associata al trattamento con cidofovir, il rapporto rischio-beneficio di una ripresa del trattamento non è stato ancora valutato.

Monitoraggio del paziente

La proteinuria sembra essere un indicatore precoce e sensibile della nefrotossicità indotta da cidofovir. Nei pazienti in trattamento con cidofovir si devono determinare la creatinina sierica ed i livelli di proteinuria su campioni prelevati nelle 24 ore che precedono la somministrazione di ogni singola dose di cidofovir. La conta differenziale dei leucociti deve essere anch'essa eseguita prima di ogni dose di cidofovir (vedere paragrafo 4.8).

Eventi oculari

Ai pazienti in trattamento con cidofovir devono essere richiesti esami oftalmologici di follow-up su base regolare per la possibile comparsa di uveite/irite e ipotonia oculare. In caso di uveite/irite la somministrazione di cidofovir deve essere interrotta se non si ottiene risposta al trattamento con corticosteroidi somministrati per via topica, oppure se le condizioni peggiorano o se dopo un trattamento con risultati positivi, si ripresenta irite/uveite.

Altre precauzioni

Cidofovir deve essere considerato potenzialmente cancerogeno nell'uomo (vedere paragrafo 5.3).

Occorre valutare con cautela se sia opportuno o meno instaurare una terapia con cidofovir in pazienti affetti da diabete mellito, in quanto si tratta di soggetti potenzialmente esposti ad un maggior rischio di sviluppare ipotonia oculare.

I pazienti di sesso maschile devono essere avvertiti che cidofovir ha causato riduzione del peso testicolare e ipospermia nell'animale. Sebbene queste alterazioni non siano state osservate negli studi clinici con cidofovir, tuttavia potrebbero verificarsi anche nei soggetti umani e provocare infertilità. Gli uomini devono essere avvertiti della necessità di fare uso di metodi contraccettivi di barriera durante e nei 3 mesi che seguono il trattamento con cidofovir (vedere paragrafo 4.6 e 5.3).

Deve proseguire l'impiego delle necessarie misure precauzionali per prevenire la trasmissione dell'HIV.

Eccipienti

Ogni flaconcino di questo medicinale contiene circa 2,5 mmol (o 57 mg) di sodio. Ciò deve essere tenuto in considerazione nei pazienti che seguono una dieta con regime controllato di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Vi è il rischio che l'uso concomitante di Vistide con medicinali contenenti tenofovir disoproxil fumarato possa portare ad una interazione farmacodinamica e aumentare il rischio di sindrome di Fanconi (vedere paragrafo 4.4).

Probenecid aumenta l'AUC di zidovudina. I pazienti in trattamento con entrambi i farmaci devono essere attentamente monitorati per il rischio di tossicità ematologica indotta da zidovudina.

Per le appropriate raccomandazioni degli altri NRTI somministrati insieme a probenecid, si rimanda ai relativi Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto.

Le interazioni di cidofovir, probenecid e dei farmaci anti-HIV o dei farmaci impiegati per trattare le infezioni virali croniche in questa popolazione, come HCV ed epatite HBV correlata, non sono state studiate mediante sperimentazione clinica.

È noto che probenecid aumenta l'esposizione a molte sostanze (ad esempio, paracetamolo, aciclovir, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, acido aminosalicilico, barbiturici, benzodiazepine, bumetamide, clofibrato, metotrexato, famotidina, furosemide, agenti anti-infiammatori non steroidei, teofillina e zidovudina).

Pertanto, quando cidofovir/probenecid vengono prescritti insieme ad altri farmaci, è importante che il medico consulti il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del probenecid (o un appropriato testo di riferimento sui farmaci) e le informazioni sulla prescrizione degli altri farmaci somministrati insieme per ottenere informazioni complete sulle interazioni con altri farmaci ed altre informazioni specifiche di quel prodotto.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/Contracezione negli uomini e nelle donne:

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante e dopo il trattamento con cidofovir. Gli uomini devono essere avvertiti della necessità di fare uso di metodi contraccettivi di barriera durante e nei 3 mesi che seguono il trattamento con cidofovir (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza:

I dati relativi all'uso di cidofovir in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Vistide non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento:

Non è noto se cidofovir/metaboliti siano escreti nel latte umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con cidofovir.

Fertilità:

Non ci sono studi di fertilità con cidofovir nell'uomo o nella donna. I pazienti di sesso maschile devono essere avvertiti che cidofovir ha causato riduzione del peso testicolare e ipospermia nell'animale. Sebbene queste alterazioni non siano state osservate negli studi clinici con cidofovir, tuttavia potrebbero verificarsi anche nei soggetti umani e provocare infertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Cidofovir altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Durante il trattamento con cidofovir è possibile che si verifichino reazioni avverse come ad esempio l'astenia. Si raccomanda al medico di parlare di questa eventualità con i pazienti e di consigliarli in base alle condizioni patologiche individuali e al grado di tolleranza al farmaco.

4.8 Effetti indesiderati

Nella tabella sottostante sono elencate le reazioni avverse identificate nel corso degli studi clinici o durante la sorveglianza post-marketing e suddivise secondo Sistema Organo Classe (SOC) e per frequenza. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Le reazioni avverse identificate nella fase post-marketing sono riportate in corsivo.

Reazioni avverse possibilmente o probabilmente correlate a cidofovir sulla base dell'esperienza relativa agli studi clinici ed alla sorveglianza post-marketing

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune	Neutropenia
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Cefalea
Patologie dell'occhio	
Comune	Irite, uveite, ipotonia dell'occhio (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non nota	<i>Compromissione dell'udito</i>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune	Dispnea
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Nausea, vomito
Comune	Diarrea
Non nota	<i>Pancreatite</i>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	Alopecia, rash
Patologie renali e urinarie	
Molto comune	Proteinuria, aumento della creatinina (vedere paragrafo 4.4)
Comune	<i>Insufficienza renale</i>
Non comune	<i>Sindrome di Fanconi acquisita</i>
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Astenia, febbre
Comune	Brividi

Nel corso della sorveglianza post-marketing sono stati segnalati casi di insufficienza renale (oltre ad eventi possibilmente causati dall'insufficienza renale, ad es. aumento della creatinina, proteinuria, glicosuria), alcuni dei quali fatali. Sono stati segnalati casi di insufficienza renale acuta dopo solo una o due dosi di cidofovir.

In caso di glicosuria, proteinuria/aminoaciduria, ipouricemia, ipofosfatemia e/o ipopotassiemia è necessario prendere subito in considerazione un'eventuale sindrome di Fanconi correlata a cidofovir.

Nella tabella sottostante sono elencate le reazioni avverse possibilmente o probabilmente correlate al probenecid sulla base dell'esperienza relativa agli studi clinici:

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Cefalea
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Nausea, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	Rash
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Febbre
Comune	Astenia, brividi

Inoltre, il probenecid può anche causare altre reazioni avverse incluse anoressia, dolore gengivale, rossore al viso, alopecia, capogiri, anemia e pollachiuria. Si sono verificate reazioni di ipersensibilità quali dermatite, prurito, orticaria e, raramente, anafilassi e sindrome di Stevens-Johnson. Ci sono state segnalazioni di leucopenia, necrosi epatica, sindrome nefrotica e anemia aplastica. Si è verificata anche anemia emolitica che può essere associata a carenza di G6PD. Pertanto, quando probenecid viene somministrato insieme a cidofovir, è importante che il medico consulti il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del probenecid (o un appropriato testo di riferimento sui farmaci) per informazioni complete sul profilo di sicurezza del medicinale e sulle altre caratteristiche del prodotto.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati due casi di sovradosaggio di cidofovir. In entrambi i casi, il sovradosaggio si è verificato durante la prima dose di induzione e non sono state somministrate altre dosi di cidofovir. Un paziente aveva ricevuto una dose singola di 16,4 mg/kg e l'altro paziente aveva ricevuto una dose singola di 17,3 mg/kg. Entrambi i pazienti sono stati ospedalizzati e trattati con dosi profilattiche di probenecid per via orale e idratazione intensa per un periodo da 3 a 7 giorni. Uno di questi pazienti aveva evidenziato una lieve alterazione transitoria della funzionalità renale, mentre nell'altro paziente non era stata riscontrata alcuna alterazione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4.).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirali per uso sistemico, nucleosidi e nucleotidi, esclusi gli inibitori della trascrittasi inversa, codice ATC: J05AB12.

Caratteristiche generali

Cidofovir è un analogo della citidina, con azione *in vitro* e *in vivo* contro il citomegalovirus patogeno nell'uomo (HCMV). I ceppi resistenti al ganciclovir potrebbero essere sensibili a cidofovir.

Meccanismo d'azione

Cidofovir sopprime la replicazione del HCMV tramite inibizione selettiva della sintesi del DNA virale. I dati biochimici confermano l'inibizione selettiva della DNA polimerasi di HSV-1, HSV-2 e HCMV ad opera di cidofovir difosfato, il metabolita intracellulare attivo di cidofovir.

Cidofovir difosfato inibisce queste polimerasi virali a concentrazioni che sono da 8 a 600 volte inferiori a quelle necessarie per inibire le DNA polimerasi alfa, beta e gamma del DNA delle cellule umane. L'incorporazione di cidofovir nel DNA virale riduce la velocità di sintesi del DNA virale.

Cidofovir penetra nelle cellule per endocitosi in fase fluida e viene fosforilato a cidofovir monofosfato e successivamente a cidofovir difosfato. Gli effetti antivirali prolungati di cidofovir sono collegati

all'emivita dei suoi metaboliti; cidofovir difosfato persiste nelle cellule con un'emivita di 17-65 ore ed un derivato fosfo-colinico ha un'emivita di 87 ore.

Attività antivirale

Cidofovir è risultato attivo *in vitro*, contro il HCMV, un membro della famiglia *herpes viridae*. L'attività antivirale è riscontrabile a concentrazioni considerevolmente inferiori a quelle che causano la morte cellulare.

La sensibilità *in vitro* di alcuni ceppi virali a cidofovir sono illustrate nella tabella seguente:

Attività inibitoria di cidofovir sulla moltiplicazione virale in coltura cellulare	
Virus	IC ₅₀ (µM)
Ceppi di CMV wild type	0,7 (± 0,6)
Ceppi di CMV resistenti al ganciclovir	7,5 (± 4,3)
Ceppi di CMV resistenti al foscarnet	0,59 (± 0,07)

L'azione *in vivo* contro HCMV nell'uomo è stata confermata tramite studi clinici controllati relativi alla somministrazione di cidofovir per il trattamento della retinite da CMV in pazienti affetti da AIDS. Questi studi hanno dimostrato un rallentamento statisticamente significativo della progressione della retinite da CMV nei pazienti trattati con cidofovir rispetto ai gruppi di controllo. Il tempo mediano alla progressione della retinite in due studi di efficacia (studi GS-93-106 e GS-93-105) è stato rispettivamente per il braccio di trattamento di 120 gg, contro 22 gg e 21 gg per i bracci non trattati (trattamento differito).

Nello studio GS-93-107 condotto in pazienti che avevano avuto una ricaduta dopo il trattamento con altri farmaci, il tempo mediano di progressione della retinite è stato di 115 giorni.

Resistenza virale

A seguito della selezione *in vitro* di ceppi di HCMV resistenti al ganciclovir, la resistenza crociata tra ganciclovir e cidofovir è stata evidenziata da mutazioni selettive del ganciclovir nel gene della DNA polimerasi del HCMV ma non da mutazioni nel gene UL97. Nessuna resistenza crociata tra foscarnet e cidofovir è stata evidenziata da mutanti selettivi del foscarnet. I mutanti selettivi di cidofovir hanno dimostrato una mutazione nel gene della DNA polimerasi e una resistenza crociata al ganciclovir, ma sono risultati suscettibili al foscarnet.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La principale via di eliminazione del cidofovir è risultata essere l'escrezione renale del farmaco non metabolizzato, tramite una combinazione di filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. Nei pazienti con funzione renale normale, la dose endovenosa è stata recuperata nell'urina in ragione dell'80-100% in 24 ore, sotto forma di cidofovir non metabolizzato. Non sono stati individuati metaboliti del cidofovir nel siero o nell'urina dei pazienti.

Al termine dell'infusione di cidofovir somministrata nell'arco di un'ora in ragione di 5 mg/kg + probenecid orale, la concentrazione sierica media (± DS) di cidofovir era di 19,6 (± 7,18) µg/ml. I valori medi della clearance sierica totale, il volume di distribuzione allo stato stazionario e l'emivita di eliminazione terminale sono risultati rispettivamente pari a 138 (± 36) ml/h/kg, 388 (± 125) ml/kg e 2,2 (± 0,5) ore. Le cinetiche dose-indipendenti sono state dimostrate per dosi singole di cidofovir comprese nell'intervallo da 3 a 7,5 mg/kg.

Legame proteico *in vitro*

In vitro, il legame proteico del cidofovir con le proteine plasmatiche o sieriche è risultato pari al 10% o inferiore in un intervallo di concentrazione da cidofovir da 0,25 a 25 µg/ml.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi preclinici condotti su animali da laboratorio hanno dimostrato che la nefrotossicità costituisce il principale aspetto tossico del cidofovir. Evidenza dell'azione nefroprotettiva di probenecid è stata evidenziata in uno studio condotto per 52 settimane nella scimmia cynomolgous trattata con cidofovir 2,5 mg/kg per via endovenosa, una volta alla settimana e con probenecid 1 g, per via orale.

Cancerogenesi

Uno studio di tossicità condotta per 26 settimane per via endovenosa, ha evidenziato un aumento significativo dell'incidenza di adenocarcinoma mammario nelle femmine dei ratti e di carcinomi della ghiandola di Zymbal nei ratti maschi e femmine trattati con livelli plasmatici di cidofovir inferiori a quelli terapeutici. In uno studio separato, iniezioni sottocutanee di cidofovir somministrate una volta alla settimana per 19 settimane consecutive, hanno causato lo sviluppo di adenocarcinomi mammari nelle femmine di ratti trattate a dosi basse pari a 0,6 mg/kg/settimana. In entrambi gli studi, l'insorgenza dei tumori è stata osservata entro 3 mesi dalla somministrazione del farmaco. Non sono stati riscontrati tumori nelle scimmie cynomolgous sottoposte a trattamento per via endovenosa con cidofovir per 52 settimane a dosi fino a 2,5 mg/kg/settimana, una volta la settimana.

Mutagenesi e tossicologia sulla riproduzione

Studi hanno evidenziato che cidofovir è clastogenico *in vitro* a 100 µg/ml ed è embriotossico nei ratti e nei conigli.

Nessuna risposta mutagena è stata evidenziata da cidofovir a dosi fino a 5 mg/piastra in presenza e assenza di attivazione metabolica con frazione epatica S-9 di ratto in saggi microbiologici che hanno utilizzato *Salmonella typhimurium* per sostituzioni di coppie di basi o mutazioni per spostamento del quadro di lettura (test di Ames) e *Escherichia coli* per mutazioni inverse.

Un aumento nella formazione di eritrociti policromatofili micronucleati *in vivo* è stato osservato nei topi sottoposti a somministrazione intraperitoneale di dosi elevate tossiche di cidofovir (≥ 2.000 mg/kg).

In vitro, il cidofovir ha causato aberrazioni cromosomiche nei linfociti del sangue periferico umano, senza attivazione metabolica (frazione S-9). Nei 4 livelli di cidofovir sottoposto ai test (da 12,5 a 100 µg/ml), la percentuale di metafasi danneggiate e il numero di aberrazioni per cellula sono aumentati in relazione alla concentrazione.

I pazienti di sesso maschile devono essere avvertiti che cidofovir ha causato riduzione del peso testicolare e ipospermia nell'animale. Non sono stati osservati effetti indesiderati a carico della fertilità o della riproduzione in genere, a seguito di iniezioni endovenose di cidofovir somministrate una volta alla settimana a ratti maschi, per 13 settimane consecutive a dosi fino a 15 mg/kg/settimana. Le femmine di ratti trattate per via endovenosa una volta alla settimana con dosi pari a 1,2 mg/kg/settimana o più elevate, per periodi fino a 6 settimane prima dell'accoppiamento e per 2 settimane dopo l'accoppiamento, hanno evidenziato una riduzione nel numero della prole e dei nati vivi per nidata ed un aumento dei casi di riassorbimento precoce del feto per nidata. Gli studi sullo sviluppo perinatale e postnatale condotti su femmine di ratti trattate con iniezioni sottocutanee di cidofovir una volta al giorno a dosi fino a 1,0 mg/kg/die, a partire dal settimo giorno di gestazione fino al 21.mo giorno dopo il parto (circa 5 settimane), non hanno evidenziato effetti avversi a carico della vitalità, crescita, comportamento, sviluppo sessuale o capacità riproduttiva della prole. La somministrazione giornaliera di cidofovir per via endovenosa durante il periodo dell'organogenesi, a dosi di 1,5 mg/kg/die nelle ratte gravide e a dosi di 1,0 mg/kg/die nelle coniglie gravide, ha causato una riduzione del peso corporeo del feto. Una significativa incidenza di anomalie fetali esterne, dei tessuti molli e dello scheletro, si è manifestata nei conigli trattati con 1,0 mg/kg/die, dose che è risultata tossica anche per la madre. Nessun effetto embriotossico è stato osservato alla dose di 0,5 mg/kg/die nelle ratte e 0,25 mg/kg/die nelle coniglie.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio idrossido
Acido cloridrico
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti o diluenti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

La stabilità chimico-fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 2-8°C quando la diluizione viene effettuata in condizioni asettiche controllate e validate. La conservazione per periodi superiori a 24 ore o il congelamento non sono raccomandati. Prima dell'uso, è necessario riportare a temperatura ambiente le soluzioni precedentemente conservate in frigorifero.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Non refrigerare o congelare.

Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro trasparente da 5 ml, con volume nominale di 5 ml. I componenti del contenitore e del tappo includono: flaconcino trasparente in vetro borosilicato Tipo I; tappi sigillanti di butile grigio rivestito di Teflon e guarnizioni aggraffate di alluminio con linguetta di plastica a strappo. Ogni confezione contiene un flaconcino da 5 ml.

Vistide è confezionato in flaconcini monouso. I flaconcini parzialmente utilizzati devono essere eliminati.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Metodo di preparazione e somministrazione

I flaconcini di Vistide devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per verificare l'eventuale presenza di particelle e di variazioni della colorazione.

Con una siringa, estrarre il volume appropriato di Vistide dal flaconcino e trasferire in condizioni asettiche la dose in una sacca per infusione contenente 100 ml di soluzione salina isotonica allo 0,9%; mescolare accuratamente. Somministrare al paziente l'intero volume per via endovenosa, a velocità costante nell'arco di 1 ora, utilizzando una pompa per infusione standard. La somministrazione di Vistide deve essere effettuata da personale sanitario con adeguata esperienza nella gestione di pazienti affetti da AIDS.

La stabilità chimica e fisica di Vistide preparato con soluzione fisiologica è stata dimostrata in flaconi di vetro, in sacche per infusione in polivinilcloruro (PVC) o copolimero etilene/propilene, e in set per somministrazione in PVC perforati per la somministrazione endovenosa. Non sono state studiate altre tipologie di set di tubi e sacche per infusione per la somministrazione endovenosa.

Non è stata valutata la compatibilità di Vistide con la Soluzione di Ringer, la Soluzione di Ringer Lattato o con liquidi batteriostatici per infusione.

Manipolazione e smaltimento

Si raccomanda di adottare adeguate misure di precauzione, incluso l'uso di attrezzature di sicurezza appropriate per la preparazione, la somministrazione e lo smaltimento di Vistide. La preparazione di Vistide soluzione ricostituita deve essere eseguita in una cappa di sicurezza biologica a flusso laminare. Il personale addetto alla preparazione della soluzione ricostituita deve indossare guanti chirurgici, occhiali di sicurezza e un camice per sala operatoria aperto dietro e munito di polsini. Se Vistide viene a contatto con la pelle o le mucose, sciacquare abbondantemente con acqua le parti colpite. Per lo smaltimento, i residui di Vistide e di tutte le altre sostanze usate per la preparazione e la somministrazione della soluzione, devono essere posti in un contenitore a prova di tenuta e di perforazione. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Fornitura di probenecid

Probenecid non è fornito con Vistide e deve essere ottenuto tramite il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio di probenecid. Comunque, in casi di difficoltà nell'ottenere probenecid, contattare per informazione il Rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio di Vistide (vedere anche i paragrafi 4.2 e 4.4).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Regno Unito

8. NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/037/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione:	23 aprile 1997
Data dell'ultimo rinnovo:	23 aprile 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA
PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (Vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vistide 75 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
Cidofovir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA INTERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni ml contiene 75 mg di cidofovir anidro. Ogni flaconcino contiene 375 mg/5 ml di cidofovir anidro.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio idrossido
Acido cloridrico
Acqua per preparazioni iniettabili

Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaconcino
375 mg/5 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo per uso endovenoso.
Diluire prima dell'uso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Non refrigerare o congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/037/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Flaconcino

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Vistide 75 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
Cidofovir
Solo per uso endovenoso.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Diluire prima dell'uso.
Non deve essere somministrato per iniezione intraoculare.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

375 mg/5 ml

6. ALTRO

EU/1/97/037/001

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Vistide 75 mg/ml, concentrato per soluzione per infusione Cidofovir

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Vistide e a cosa serve
2. Prima di usare Vistide
3. Come usare Vistide
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Vistide
6. Altre informazioni

1. Che cos'è Vistide e a che cosa serve

Vistide è indicato per il trattamento di un'infezione dell'occhio chiamata retinite da cytomegalovirus (CMV) nei pazienti con AIDS (sindrome da immunodeficienza acquisita).

Vistide non guarirà la sua retinite da CMV, ma può migliorare le sue condizioni rallentando il progredire della malattia.

La sicurezza d'impiego e l'efficacia di Vistide non sono state dimostrate in malattie diverse dalla retinite da CMV nei pazienti con AIDS.

Vistide deve essere somministrato da personale sanitario (medico o infermiere) in ambiente ospedaliero.

Che cosa è la retinite da CMV?

La retinite da CMV è un'infezione dell'occhio causata da un virus chiamato cytomegalovirus (CMV). Questo virus colpisce la retina dell'occhio e può causare la perdita della vista e condurre anche alla cecità. I pazienti affetti da sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) sono ad alto rischio per quanto riguarda lo sviluppo di retinite da CMV o di altre affezioni causate da cytomegalovirus, come la colite (una malattia infiammatoria dell'intestino). Il trattamento della retinite da CMV è necessario per ridurre il potenziale pericolo di cecità.

Vistide è un medicinale antivirale che blocca la replicazione del CMV interferendo con la produzione del DNA virale.

2. Prima di usare Vistide

Non usi Vistide:

- **Se è allergico (*ipersensibile*) a cidofovir o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Vistide.**
- **Se ha mai sofferto in precedenza di malattie renali.**
- **Se non può assumere probenecid a causa di allergia grave a questo e altri prodotti medicinali contenenti zolfo (ad esempio il sulfametossazolo).**

Informi il medico se una di queste condizioni si applica a lei. **Vistide non le deve essere somministrato.**

Faccia particolare attenzione con Vistide

- **I danni renali costituiscono il principale effetto indesiderato associato alla terapia con Vistide.** Per ridurre il rischio di danno renale, le verranno somministrati **liquidi per via endovenosa (soluzione fisiologica)** prima di ogni dose di Vistide e **compresse di probenecid** prima e dopo ogni dose di Vistide (vedere paragrafo 3 per ulteriori informazioni). Il medico le potrà anche prescrivere di bere abbondanti quantità di liquidi. Controllerà la sua funzionalità renale prima di ciascuna dose di Vistide. Il medico le farà interrompere la terapia se sopraggiungeranno cambiamenti a carico della funzionalità renale.
- **Informi il medico se lei è affetto/a da diabete mellito.** Vistide deve essere usato con cautela nei pazienti affetti da diabete mellito, in quanto si tratta di soggetti esposti ad un maggior rischio di sviluppare bassa pressione nell'occhio (*ipotonìa oculare*).
- **Durante il trattamento con Vistide deve essere sottoposto con regolarità a visite di controllo agli occhi** perché può verificarsi irritazione, infiammazione o gonfiore degli occhi. **Se ha dolore, rossore o prurito degli occhi o alterazioni della vista informi tempestivamente il medico.**
- Vistide ha causato riduzione del peso dei testicoli e basso numero di spermatozoi (*ipospermia*) in animali da laboratorio. Sebbene questi cambiamenti non siano stati osservati negli studi nell'uomo con Vistide, tuttavia potrebbero verificarsi anche nei soggetti umani e provocare infertilità. **Gli uomini devono adottare metodi di barriera per il controllo delle nascite durante e nei 3 mesi che seguono il trattamento con Vistide.**
- Vistide non è indicato per il trattamento delle infezioni da HIV. Vistide non bloccherà la trasmissione dell'infezione HIV ad altre persone, pertanto **deve continuare a prendere precauzioni per evitare di infettare gli altri.**

Uso nei bambini

Vistide non è stato studiato nei bambini. Pertanto, **questo medicinale non deve essere utilizzato nei bambini.**

Uso di Vistide con altri medicinali

- **Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o se ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale,** compresi quelli senza prescrizione perché possono interagire con Vistide o probenecid.

È molto importante che lei informi il medico se sta prendendo altri medicinali che possono danneggiare i reni.

Questi includono:

- medicinali contenenti tenofovir, usati per trattare l'infezione HIV-1 e/o l'infezione cronica da epatite B.
- aminoglicosidi, pentamidina o vancomicina (per infezioni batteriche)
- amfotericina B (per infezioni da funghi)
- foscarnet (per infezioni virali)
- adefovir (per infezioni da HBV)

L'uso di questi medicinali deve essere interrotto **almeno 7 giorni** prima dell'utilizzo di Vistide.

- Probenecid può interagire con altri medicinali comunemente usati nel trattamento dell'AIDS e delle malattie associate all'AIDS, come la zidovudina (AZT). Se sta prendendo la zidovudina, deve valutare con il medico la possibilità di sospenderne temporaneamente la somministrazione o di diminuirne la dose del 50% nei giorni di trattamento con Vistide e probenecid.
- Non sono state studiate le potenziali interazioni fra Vistide e gli anti-HIV inibitori della proteasi.

Uso di Vistide con cibi e bevande

Vistide deve essere assunto a stomaco pieno. Il medico può prescrivere di bere molti liquidi prima di prendere Vistide.

Gravidanza e allattamento

- **Se lei è incinta, non deve esserle somministrato Vistide.** Se dovesse rimanere incinta nel periodo in cui assume il farmaco, informi immediatamente il medico. È stato dimostrato che Vistide può provocare danni al feto e non deve essere utilizzato in gravidanza a meno che i potenziali benefici non giustifichino i rischi per il feto. **Se lei può rimanere incinta, deve fare uso di metodi efficaci di contraccezione** per prevenire una gravidanza durante e fino a 1 mese dopo il trattamento con Vistide.
- **Vistide non deve esserle prescritto, se sta allattando.** Non è noto se Vistide può passare al bambino tramite il latte materno. Poiché molti medicinali passano nel latte materno, le donne che allattano dovrebbero sospendere la terapia con Vistide o interrompere l'allattamento se continuano la terapia con Vistide.
- **In generale, le donne con infezione da HIV non devono allattare** per evitare di trasmettere il virus HIV ai bambini attraverso il latte.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Vistide può causare effetti indesiderati di breve durata come ad esempio stanchezza o debolezza. **Se deve guidare o usare macchinari, ne parli con il medico** per avere il suo parere riguardo all'opportunità di interrompere queste attività, in base alle sue condizioni patologiche e al suo grado di tolleranza al farmaco.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Vistide

Ogni flaconcino di questo medicinale contiene 2,5 mmol (o 57 mg) di sodio. Ciò deve essere tenuto in considerazione se lei deve seguire una dieta con regime controllato di sodio.

3. Come usare Vistide

Vistide viene somministrato mediante infusione endovenosa (flebo in vena). Non deve essere somministrato mediante altre vie, inclusa l'iniezione endo-oculare (iniezione diretta nell'occhio) o la via topica (sulla pelle). La somministrazione di Vistide deve essere effettuata da un medico o da un infermiere esperto nel trattamento di persone con AIDS.

Il medico o l'infermiere provvederà a trasferire la dose adeguata di Vistide dal flaconcino in una sacca per infusione contenente 100 ml di soluzione salina allo 0.9% (isotonica). L'intero volume della sacca le verrà infuso in vena a velocità costante per un periodo di 1 ora utilizzando una pompa per infusione standard. È importante non superare le dosi, la frequenza di somministrazione o la velocità di

infusione raccomandate. Alla fine di questo foglio illustrativo sono riportate ulteriori informazioni per il personale sanitario su come somministrare Vistide.

Per ridurre il rischio di danno renale, compresse di probenecid e infusione endovenosa di liquidi (soluzione salina) devono essere dati lo stesso giorno di ogni infusione di Vistide. (Vedere i paragrafi sottoriportati “Come usare probenecid con Vistide” e “Come vengono dati i liquidi per via endovenosa prima di Vistide”).

Dose negli adulti

La dose necessaria viene calcolata in base al peso corporeo.

Terapia iniziale (induzione)

La dose di Vistide raccomandata per i pazienti con funzione renale normale è di 5 mg per kg di peso corporeo da somministrare **una volta alla settimana per due settimane consecutive.**

Terapia di mantenimento

A cominciare da due settimane dopo la fine della terapia iniziale, la dose di mantenimento consigliata è pari a 5 mg per kg di peso corporeo da somministrare **una volta ogni due settimane.**

Regolazione del dosaggio

Se ha problemi ai reni, la terapia con Vistide può non essere adatta a lei. Prima di ogni infusione di Vistide, le verranno prelevati campioni di urina e/o di sangue che verranno usati per la valutazione della funzionalità renale. Nel caso di alterazioni della funzione renale, potrebbe essere necessario, a seconda dei casi, sospendere o terminare la somministrazione di Vistide.

Se per sbaglio le è stata somministrata una dose di Vistide superiore a quella prescritta, **informi immediatamente il medico.**

Come usare probenecid con Vistide

Le compresse di probenecid sono somministrate per ridurre il rischio di danni ai reni. Deve prendere 3 dosi di probenecid compresse per bocca lo stesso giorno di Vistide, come indicato nella tabella sotto riportata:

Tempo	Dose
3 ore prima di iniziare l'infusione di Vistide	2 g di probenecid
2 ore dopo la fine dell'infusione di Vistide	1 g di probenecid
8 ore dopo la fine dell'infusione di Vistide	1 g di probenecid
Totale	4 g di probenecid

Probenecid deve essere preso solo lo stesso giorno della somministrazione di Vistide.

Come vengono dati i liquidi per via endovenosa prima di Vistide

La soluzione salina isotonica è somministrata per ridurre il rischio di danno renale. Le deve essere somministrato per via endovenosa (flebo in vena) 1 litro di soluzione salina allo 0,9% prima di ogni dose di Vistide. La soluzione salina deve essere infusa nell'arco di 1 ora immediatamente prima dell'infusione di Vistide. Se lei è in grado di tollerare un ulteriore carico di liquidi, il medico le potrebbe somministrare un secondo litro di soluzione fisiologica. Se somministrato, il secondo litro di soluzione fisiologica deve essere iniziato o contemporaneamente all'infusione di Vistide o subito dopo e infuso nell'arco di 1-3 ore. Il medico può anche dirle di bere molti liquidi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Vistide, **si rivolga al medico o al farmacista.**

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Vistide può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Questi effetti indesiderati scompaiono generalmente al termine della terapia con Vistide. **Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi immediatamente il medico o il farmacista.**

L'effetto indesiderato che si è verificato più comunemente a seguito della somministrazione di Vistide è stato il danno renale.

Effetti indesiderati molto comuni

(Effetti che si manifestano in più di 1 utilizzatore su 10)

- basso numero di globuli bianchi, mal di testa, nausea, vomito, presenza di proteine nelle urine, aumento della creatinina nel sangue (una misura della funzionalità renale), perdita di capelli, eruzione cutanea, debolezza/stanchezza e febbre.

Effetti indesiderati comuni

(Effetti che si manifestano da 1 a 10 utilizzatori su 100)

- infiammazione dell'occhio, pressione oculare ridotta, respirazione difficoltosa o faticosa, respiro corto, diarrea e brividi.

Se dovessero manifestarsi dolore, arrossamento o prurito all'occhio o alterazione della visione, informi immediatamente il medico affinché il suo trattamento con il farmaco possa essere rivalutato.

Altre reazioni segnalate nella fase post-marketing includono insufficienza renale, danno alle cellule tubulari del rene, infiammazione del pancreas e compromissione dell'udito.

Possibili effetti indesiderati di probenecid

Effetti indesiderati molto comuni possibilmente correlati al trattamento con probenecid

(Effetti che si manifestano in più di 1 utilizzatore su 10)

- nausea, vomito, eruzione cutanea e febbre.

Effetti indesiderati comuni possibilmente correlati al trattamento con probenecid

(Effetti che si manifestano da 1 a 10 utilizzatori su 100)

- mal di testa, debolezza/stanchezza, brividi e reazioni allergiche.

Per ridurre la possibilità di nausea e/o vomito associati al trattamento con probenecid, **dovrà assumere del cibo prima di ogni dose di probenecid.** Il medico potrà consigliarle di assumere altri medicinali come antiemetici (medicinali antivomito) antistaminici e/o paracetamolo per ridurre gli effetti indesiderati del probenecid.

Il probenecid può causare anche altri effetti indesiderati inclusi perdita dell'appetito, dolore alle gengive, rossore al viso, perdita di capelli, capogiri, riduzione dei globuli rossi e aumento della frequenza delle urine. Si sono verificate reazioni allergiche associate ad infiammazione della pelle, prurito, orticaria e, raramente, gravi reazioni allergiche e gravi reazioni della pelle. Ci sono state segnalazioni di riduzione dei globuli bianchi, tossicità del fegato, tossicità dei reni e distruzione dei globuli rossi. Si sono anche verificate riduzioni nel numero delle cellule del sangue e delle piastrine.

Pertanto, prima di somministrarle il probenecid il medico dovrà consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto in vigore per ulteriori informazioni sulla sicurezza di probenecid. **Legga il foglio illustrativo di probenecid.**

5. Come conservare Vistide

Tenere Vistide fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Vistide dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Non refrigerare o congelare.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Altre informazioni

Cosa contiene Vistide

Il principio attivo di Vistide 75 mg/ml è cidofovir. Ogni ml contiene 75 mg di cidofovir anidro. Ogni flaconcino contiene 375 mg/5 ml di cidofovir anidro.

Gli eccipienti sono

- Sodio idrossido
- Acido cloridrico
- Acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Vistide e contenuto della confezione

Vistide è fornito come un concentrato sterile per soluzione per infusione in flaconcini di vetro trasparente, contenenti 375 mg di principio attivo, cidofovir anidro, disciolti in 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili ad una concentrazione di 75 mg/ml. La formulazione è tamponata con sodio idrossido (e acido cloridrico, se necessario) e non contiene conservanti.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Regno Unito

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari:

I flaconcini di Vistide devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione. In caso di presenza di particelle o di cambiamento del colore, il flaconcino non deve essere utilizzato.

Si raccomanda di adottare le opportune precauzioni, per la preparazione, la somministrazione e lo smaltimento di Vistide, incluso l'uso di attrezzature di sicurezza appropriate. La preparazione della soluzione diluita di Vistide deve essere eseguita in una cappa di sicurezza biologica a flusso laminare. Il personale addetto alla preparazione della soluzione deve indossare guanti chirurgici, occhiali di sicurezza e un camice per sala operatoria, aperto dietro e munito di polsini. Se Vistide viene a contatto con la pelle o le mucose, sciacquare abbondantemente con acqua le parti colpite.

La dose adeguata di Vistide deve essere trasferita dal flaconcino in un una sacca per infusione contenente 100 ml di soluzione salina (isotonica) allo 0,9%. L'intero volume della sacca deve essere somministrato per via endovenosa nella vena del paziente, ad una velocità costante nell'arco di 1 ora, utilizzando una pompa per infusione standard. È importante non superare le dosi, la frequenza di somministrazione o la velocità di infusione raccomandate.

La stabilità chimica e fisica di Vistide miscelato con soluzione fisiologica è stata dimostrata in flaconi di vetro, in sacche per infusione in polivinilcloruro (PVC) o copolimero etilene/propilene, e in set per somministrazione in PVC perforati per la somministrazione endovenosa. Non sono stati studiati altri tipi di set di tubi e sacche per infusione per la somministrazione endovenosa.

Non è stata valutata la compatibilità di Vistide con la Soluzione di Ringer, la Soluzione di Ringer Lattato o con liquidi batteriostatici per infusione.

Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

La stabilità chimico-fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 2-8°C quando la diluizione viene effettuata in condizioni asettiche controllate e validate. La conservazione per periodi superiori a 24 ore o il congelamento non sono raccomandati. Prima dell'uso, è necessario riportare a temperatura ambiente le soluzioni precedentemente conservate in frigorifero.

Vistide è confezionato in flaconcini monouso. Il flaconcino parzialmente utilizzato deve essere scartato.