

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vistide 75 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 75 mg watervrij cidofovir. Elke injectieflacon bevat 375 mg/5 ml watervrij cidofovir als werkzaam bestanddeel.

Hulpstoffen:

Elke injectieflacon bevat ongeveer 2,5 mmol (of 57 mg) natrium per flacon (5 ml) als een bestanddeel van de hulpstoffen.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Heldere oplossing.

De pH van de formulering wordt op 7,4 gebracht.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vistide is geïndiceerd voor de behandeling van CMV-retinitis bij volwassenen met acquired immunodeficiency syndrome (aids) zonder nierfunctiestoornis. Vistide mag alleen worden gebruikt als andere middelen verondersteld worden ontoereikend te zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient voorgeschreven te worden door een arts die ervaren is in het behandelen van HIV-infecties.

Voorafgaand aan elke toediening van Vistide dienen serumcreatinine en de proteïnespiegels in de urine te worden bepaald. Vistide moet worden toegediend in combinatie met probenecide per os en een intraveneuze fysiologische zoutoplossing zoals hieronder beschreven (zie rubriek 4.4 voor de aangewezen instructies, en onder rubriek 6.6 voor informatie over het verkrijgen van probenecide).

Dosering

Volwassenen:

Startbehandeling. De aanbevolen dosis cidofovir is 5 mg/kg lichaamsgewicht (toegediend over een periode van 1 uur als intraveneuze infusie met een constante infusiesnelheid) éénmaal per week gedurende twee opeenvolgende weken.

Onderhoudsbehandeling. Twee weken na het voltooien van de startbehandeling begint de onderhoudsbehandeling: de aanbevolen onderhoudsdosis cidofovir is 5 mg/kg lichaamsgewicht (toegediend gedurende 1 uur als intraveneuze infusie met een constante infusiesnelheid) éénmaal per twee weken.

Het stopzetten van de onderhoudsbehandeling met cidofovir dient te gebeuren rekeninghoudend met de lokale aanbevelingen bij de behandeling van HIV-patiënten.

Oudere patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van Vistide in de behandeling van CMV-aandoeningen bij patiënten ouder dan 60 jaar zijn niet vastgesteld. Aangezien oudere personen vaak een verlaagde glomerulaire functie hebben dient extra oplettendheid te worden betracht bij het beoordelen van de nierfunctie voorafgaand aan en gedurende behandeling met Vistide.

Nierinsufficiëntie:

Nierinsufficiëntie [creatinineklaring ≤ 55 ml/min of $\geq 2+$ proteinurie (≥ 100 mg/dl)] is een contra-indicatie voor het gebruik van Vistide (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Leverinsufficiëntie:

De veiligheid en werkzaamheid van Vistide bij patiënten met leverziekte zijn niet vastgesteld. Vistide dient daarom met voorzichtigheid gebruikt te worden bij deze patiëntenpopulatie.

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van Vistide bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Vistide wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar.

Wijze van toediening

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel:

Adequate voorzorgsmaatregelen waaronder het gebruik van geschikt beschermend materiaal dienen te worden toegepast bij de bereiding, toediening en afvalverwijdering van Vistide. De bereiding van de gereconstitueerde oplossing van Vistide dient plaats te vinden in een laminaire airflowkast. Degenen die de gereconstitueerde oplossing bereiden, dienen chirurgische handschoenen, een veiligheidsbril en een chirurgische schort met een gesloten voorkant en met aansluitende boorden te dragen. Indien Vistide toch in aanraking komt met de huid, dienen de betrokken delen grondig met water te worden gewassen. (Zie rubriek 6.6.)

Vistide is uitsluitend bestemd voor intraveneuze infusie. De aanbevolen dosis, frequentie en infusiesnelheid mogen niet worden overschreden. Vistide moet worden verdund in 100 ml 0,9% (normale) fysiologische zoutoplossing alvorens te worden toegediend. Het gehele volume dient intraveneus bij de patiënt te worden geïnfundeerd met een constante snelheid over een periode van 1 uur met behulp van een standaard infuuspomp. Om mogelijke nefrotoxiciteit zoveel mogelijk te beperken, moeten met elke Vistide-infusie oraal probenecide en intraveneuze prehydratie met fysiologische zoutoplossing worden toegediend (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Toediening van cidofovir is gecontra-indiceerd bij patiënten die geen probenecide of andere sulfapreparaten mogen krijgen (zie rubriek 4.4 Preventie van nefrotoxiciteit).

Vistide is gecontra-indiceerd bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdige toediening van Vistide en andere potentieel nefrotoxische stoffen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.4).

Directe intraoculaire injectie van Vistide is gecontra-indiceerd; directe injectie kan samengaan met significante verlaging van de intraoculaire druk en visusstoornissen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vistide is alleen ontworpen voor intraveneuze infusie en mag niet via andere methoden, zoals intraoculaire injectie, of topisch worden toegediend. Vistide mag alleen worden geïnfundeerd in venen met adequate bloedstroming met het oog op snelle verdunning en distributie.

De veiligheid en werkzaamheid van Vistide zijn niet aangetoond bij andere ziekten dan CMV-retinitis bij volwassenen met aids.

Nierinsufficiëntie/Hemodialyse

Behandeling met Vistide dient niet te worden ingesteld bij patiënten met creatinineklaring ≤ 55 ml/min) of $\geq 2+$ proteïnurie (≥ 100 mg/dl), aangezien de optimale start- en onderhoudsdoses voor patiënten met matige tot ernstige nierfunctiestoornissen niet bekend zijn. De werkzaamheid en veiligheid van cidofovir zijn in geval van zulke aandoeningen niet vastgesteld.

Het is aangetoond dat high flux hemodialyse de serumspiegels van cidofovir met ongeveer 75% vermindert. De fractie van de dosis die tijdens hemodialyse wordt geëxtraheerd is $51,9 \pm 11,0\%$.

Nefrotoxiciteit

Dosis-afhankelijke nefrotoxiciteit is de belangrijkste dosis-limiterende toxiciteit die gerelateerd is aan de toediening van cidofovir (zie rubriek 4.8). De veiligheid van cidofovir is niet geëvalueerd bij patiënten die andere stoffen kregen waarvan bekend is dat ze mogelijk nefrotoxisch zijn (bijv. tenofovir, aminoglycosiden, amfotericine B, foscarnet, intraveneus pentamidine, adefovir en vancomycine).

Vistide dient niet gelijktijdig te worden toegediend met geneesmiddelen die tenofovir-disoproxilfumaraat bevatten vanwege het risico op Fanconi syndroom (zie rubriek 4.5).

Het wordt aanbevolen om ten minste 7 dagen vóór het starten met cidofovir het gebruik van potentieel nefrotoxische stoffen te staken.

Bij patiënten die behandeld werden met 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg of 10 mg/kg zonder gelijktijdig gebruik van probenecide, zijn aanwijzingen gevonden voor proximale tubulaire beschadiging, waaronder glycosurie, vermindering van serumfosfaat, urinezuur en bicarbonaat en stijging van serumcreatinine. De verschijnselen van nefrotoxiciteit waren bij sommige patiënten gedeeltelijk reversibel. Gelijktijdig gebruik van probenecide is essentieel voor het verminderen van de duidelijke nefrotoxiciteit van cidofovir tot een niveau dat resulteert in een aanvaardbare baten/risico verhouding voor de cidofovirbehandeling.

Preventie van nefrotoxiciteit

De behandeling dient gepaard te gaan met de toediening van oraal probenecide en prehydratatie met een daarvoor geschikte intraveneuze fysiologische zoutoplossing (zie rubriek 6.6 voor informatie over het verkrijgen van probenecide) met iedere dosis cidofovir. Bij alle klinische werkzaamheidsstudies werd probenecide toegediend samen met cidofovir. Twee gram probenecide dient 3 uur vóór de dosis cidofovir te worden toegediend en één gram 2 uur en opnieuw 8 uur na het voltooien van de cidofovir infusie van 1 uur (in totaal 4 gram). Om de kans op misselijkheid en/of braken, die samengaat met inname van probenecide te verminderen, dient aan patiënten te worden aangeraden voedsel in te nemen vóór iedere dosis. Daarnaast kan het toedienen van een anti-emeticum nodig zijn.

Bij patiënten waarbij allergische of overgevoeligheidssymptomen voor probenecide ontstaan (bijv. uitslag, koorts, koude rillingen en anafylaxe) dient het profylactisch of therapeutisch gebruik van een geschikt antihistaminicum en/of paracetamol te worden overwogen.

Toediening van cidofovir is gecontra-indiceerd bij patiënten die geen probenecide mogen hebben vanwege een klinisch belangrijke overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of het geneesmiddel of voor andere sulfapreparaten. Het toedienen van cidofovir zonder probenecide is klinisch niet onderzocht. Een desensibilisatiekuur met probenecide wordt niet aangeraden.

Naast probenecide dienen patiënten in totaal 1 liter 0,9% (normale) fysiologische zoutoplossing intraveneus toegediend te krijgen onmiddellijk voorafgaand aan iedere infusie cidofovir. Patiënten, die de extra vloeistofbelasting aankunnen, mogen met elke dosis cidofovir tot een totaal van 2 liter 0,9% zoutoplossing intraveneus toegediend krijgen. De eerste liter zoutoplossing dient over een periode van

1 uur onmiddellijk voorafgaand aan de infusie cidofovir te worden geïnfundeerd. Als de tweede liter zoutoplossing wordt toegediend, dient deze over een periode van 1 tot 3 uur gelijktijdig met de cidofovir-infusie of onmiddellijk daarna te worden gegeven.

De behandeling met cidofovir dient te worden gestaakt en intraveneuze hydratatie wordt aanbevolen als het serumcreatinine met $\geq 44 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 0,5 \text{ mg/dl}$) stijgt of als zich een persisterende proteïnurie van $\geq 2+$ ontwikkelt. Bij patiënten die een proteïnurie vertonen van $\geq 2+$ dient intraveneuze hydratatie te worden gegeven en dient de test te worden herhaald. Indien na hydratatie de proteïnurie nog steeds $\geq 2+$ is, dan dient de cidofovirbehandeling te worden stopgezet. Het blijven toedienen van cidofovir aan patiënten met een aanhoudende proteïnurie $\geq 2+$ na intraveneuze hydratatie kan resulteren in verdere aanwijzingen van proximale tubulaire beschadiging, waaronder glycosurie, vermindering van het serumfosfaat, urinezuur en bicarbonaat en stijging van het serumcreatinine.

Onderbreking, en mogelijk beëindiging, is nodig bij nierfunctieveranderingen. Voor patiënten die volledig herstellen van met cidofovir geassocieerde niertoxiciteit, is de baten-risico verhouding van het hernieuwd gebruik van cidofovir nog niet vastgesteld.

Patiëntcontrole

Proteïnurie blijkt een vroege en gevoelige indicator van door cidofovir geïnduceerde nefrotoxiciteit. Patiënten die cidofovir krijgen, moeten hun serumcreatinine en eiwitgehalte in de urine laten bepalen in monsters die binnen 24 uur vóór toediening van iedere dosis cidofovir zijn verkregen. Differentiële tellingen van de witte bloedcellen dienen ook voorafgaand aan iedere dosis cidofovir te worden uitgevoerd (zie rubriek 4.8).

Oculaire voorvallen

Patiënten die cidofovir krijgen, dient te worden geadviseerd om regelmatig oogheelkundig onderzoek te laten verrichten in verband met het mogelijke optreden van uveïtis/iritis en oculaire hypotonie. In geval van uveïtis/iritis dient het gebruik van cidofovir te worden gestaakt als er geen reactie is op de behandeling met een lokaal toegediend corticosteroïd, als de toestand verslechtert, of als iritis/uveïtis opnieuw optreedt na een succesvolle behandeling.

Andere waarschuwingen

Cidofovir zou dienen te worden beschouwd als potentieel carcinogeen bij mensen (zie rubriek 5.3).

Er dient voorzichtigheid te worden betracht bij de overweging van behandeling met cidofovir bij patiënten met diabetes mellitus naar aanleiding van de mogelijk verhoogde kans op het ontstaan van oculaire hypotonie.

Mannelijke patiënten dienen te worden ingelicht over het feit dat cidofovir verminderd testesgewicht en hypospermie bij dieren heeft veroorzaakt. Hoewel dit niet in klinische onderzoeken met cidofovir is waargenomen, kunnen dergelijke veranderingen mogelijk ook bij mensen optreden en onvruchtbaarheid veroorzaken. Mannen dient te worden geadviseerd een barrièremethode van anticonceptie te gebruiken gedurende de behandeling met cidofovir en tot 3 maanden daarna (zie rubrieken 4.6 en 5.3).

Men dient steeds geschikte voorzorgsmaatregelen te blijven treffen om overdracht van HIV te voorkomen.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat ongeveer 2,5 mmol (of 57 mg) natrium per flacon, waarmee rekening moet worden gehouden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het risico bestaat dat gelijktijdige behandeling met Vistide en producten die tenofoviridisoproxilfumaraat bevatten, leidt tot een farmacodynamische interactie en een verhoging van het risico op Fanconi syndroom (zie rubriek 4.4).

Probenecide verhoogt de AUC van zidovudine. Patiënten die beide geneesmiddelen krijgen, dienen nauwlettend gecontroleerd te worden op door zidovudine geïnduceerde hematologische toxiciteit.

Voor andere NRTI's die gelijktijdig met probenecide toegediend worden, dient te worden verwezen naar hun respectievelijke voorschrijfinformatie voor eventuele van toepassing zijnde aanbevelingen.

Interacties van cidofovir/probenecide en anti-HIV-geneesmiddelen of geneesmiddelen die gebruikt worden om veel voorkomende chronische virale infecties bij deze populatie te behandelen, zoals HCV en HBV gerelateerde hepatitis, zijn niet onderzocht in klinische studies.

Van probenecide is bekend dat het de blootstelling aan veel bestanddelen verhoogt (bijv. paracetamol, aciclovir, angiotensin convertend enzyme (ACE)-remmers, aminosalicylzuur, barbituraten, benzodiazepines, bumetanide, clofibraat, methotrexaat, famotidine, furosemide, niet-steroïde anti-inflammatoire middelen, theofylline en zidovudine).

Daarom is het belangrijk voor voorschrijvers die naast cidofovir/probenecide andere middelen voorschrijven om de vigerende Samenvatting van de productkenmerken van probenecide (of een geschikte referentiebron voor geneesmiddelen) en die van de respectievelijke gelijktijdig toegediende middelen te raadplegen om volledig geïnformeerd te zijn over geneesmiddelinteracties en andere kenmerken van dat product.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie voor mannen en vrouwen:

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en na de behandeling met cidofovir. Mannen dient te worden geadviseerd een barrièremethode van anticonceptie te gebruiken gedurende de behandeling met cidofovir en tot 3 maanden daarna (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap:

Er zijn geen gegevens over het gebruik van cidofovir bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Vistide wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding:

Het is niet bekend of cidofovir/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met cidofovir.

Vruchtbaarheid:

Er zijn geen studies gedaan met cidofovir met betrekking tot de vruchtbaarheid van mannen en vrouwen. Mannelijke patiënten dienen te worden ingelicht over het feit dat cidofovir verminderd testesgewicht en hypospermie bij dieren heeft veroorzaakt. Hoewel dit niet in klinische onderzoeken met cidofovir is waargenomen, kunnen dergelijke veranderingen mogelijk ook bij mensen optreden en onvruchtbaarheid veroorzaken.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Cidofovir heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Tijdens de behandeling met cidofovir kunnen bijwerkingen zoals asthenie voorkomen. De arts wordt aangeraden dit met de patiënt te bespreken en zijn aanbeveling te geven, aangepast aan het individuele geval, afhankelijk van de ziekte-toestand van de patiënt en de tolerantie voor het geneesmiddel.

4.8 Bijwerkingen

De onderstaande tabel vermeldt de bijwerkingen die in klinische studies of via postmarketing surveillance volgens systeem/orgaanklasse en frequentie vastgesteld werden. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). De bijwerkingen gemeld vanuit postmarketing ervaring zijn cursief weergegeven.

Bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd zijn aan cidofovir, gebaseerd op klinische studies en postmarketing surveillance

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak	Neutropenie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Hoofdpijn
Oogaandoeningen	
Vaak	Iritis, uveïtis, hypotonie van het oog (zie rubriek 4.4)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Niet bekend	<i>Verminderd gehoor</i>
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak	Dyspneu
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Misselijkheid, braken
Vaak	Diarree
Niet bekend	<i>Pancreatitis</i>
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	Alopecia, huiduitslag
Nier- en urinewegaandoeningen	
Zeer vaak	Proteïnurie, toename van creatinine in het bloed (zie rubriek 4.4)
Vaak	<i>Nierfalen</i>
Soms	<i>Verworven Fanconi syndroom</i>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Asthenie, koorts
Vaak	Koude rillingen

Er zijn meldingen van nierfalen (plus voorvallen mogelijk veroorzaakt door nierfalen, bijv. toename van creatinine in het bloed, proteïnurie, glycosurie) tijdens postmarketing surveillance ontvangen, waarvan enkele fataal waren. Er zijn gevallen van acuut nierfalen na slechts één of twee doses van cidofovir gemeld.

Bevindingen van glycosurie, proteïnurie/amino-acidurie, hypo-urikemie, hypofosfatemie en/of hypokaliëmie dienen een aanduiding te zijn om cidofovir-gerelateerd Fanconi syndroom in overweging te nemen.

De volgende tabel vermeldt bijwerkingen uit klinische studies die mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd zijn aan probenecide:

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Hoofdpijn
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Misselijkheid, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	Huiduitslag
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Koorts
Vaak	Asthenie, koude rillingen

Bovendien kan probenecide ook andere bijwerkingen veroorzaken inclusief anorexie, pijnlijk tandvlees, blozen, alopecia, duizeligheid, anemie en pollakisurie. Overgevoeligheidsreacties met dermatitis, pruritus, urticaria en, zelden, anafylaxie en Stevens-Johnsonsyndroom kwamen voor. Er zijn meldingen van leukopenie, levernecrose, nefrotisch syndroom en aplastische anemie geweest. Hemolytische anemie is ook voorgekomen en is mogelijk geassocieerd met G6PD-deficiëntie. Daarom is het voor voorschrijvers belangrijk om de vigerende Samenvatting van de productkenmerken van probenecide (of een geschikte referentiebron voor geneesmiddelen) te raadplegen als zij probenecide samen met cidofovir voorschrijven om volledig geïnformeerd te zijn over het veiligheidsprofiel en andere kenmerken van dat product.

4.9 Overdosering

Er zijn 2 gevallen gemeld van overdosering met cidofovir. In beide gevallen trad de overdosering op tijdens de startbehandeling en er werd verder geen bijkomende cidofovirbehandeling opgestart. Eén patiënt kreeg een enkelvoudige dosis van 16,4 mg/kg en de andere patiënt kreeg een enkelvoudige dosis van 17,3 mg/kg toegediend. Beide patiënten werden gehospitaliseerd. Ze kregen een profylactische toediening van oraal probenecide en een krachtige hydratatie gedurende 3 tot 7 dagen. Eén patiënt ondervond een geringe voorbijgaande verandering in de nierfunctie. Bij de andere patiënt werd geen verandering geconstateerd in de nierfunctie (zie rubriek 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Systemische antivirale middelen, nucleosiden en nucleotiden met uitzondering van reverse transcriptase-remmers, ATC-code: J05AB12

Algemeen

Cidofovir is een analoog van het cytidine-nucleotide dat *in vivo* en *in vitro* actief is tegen humaan cytomegalovirus (HCMV). HCMV-variëteiten die resistent zijn tegen ganciclovir kunnen nog gevoelig zijn voor cidofovir.

Werkingsmechanisme

Cidofovir onderdrukt HCMV-replicatie door selectieve remming van de virale DNA-synthese. Biochemische gegevens ondersteunen selectieve remming van de DNA-polymerasen van HSV-1, HSV-2 en HCMV door cidofovirdifosfaat, de actieve intracellulaire metaboliet van cidofovir.

Cidofovirdifosfaat remt deze virale polymerasen bij concentraties die 8 tot 600 keer lager liggen dan de concentraties die nodig zijn om menselijke cel DNA-polymerasen alfa, bèta en gamma te remmen. Het inbouwen van cidofovir in viraal DNA heeft een vermindering van de snelheid van virale DNA-synthese tot gevolg.

Cidofovir gaat cellen binnen door endocytose in de vloeistoffase en wordt gefosforyleerd tot cidofovirmonofosfaat en vervolgens tot cidofovirdifosfaat. Langdurige antivirale effecten van cidofovir houden verband met de halfwaardetijden van de metabolieten; cidofovirdifosfaat blijft binnen in de cellen met een halfwaardetijd van 17-65 uur en een cidofovir-fosfaat-choline adduct heeft een halfwaardetijd van 87 uur.

Antivirale activiteit

In vitro is cidofovir actief tegen HCMV, een virus behorend tot de familie van de *herpes viridae*. Antivirale activiteit wordt gezien bij concentraties die beduidend lager liggen dan deze die celdood veroorzaken.

De gevoeligheden *in vitro* voor cidofovir worden in de volgende tabel aangegeven.

Remming door cidofovir van virusvermenigvuldiging in celculturen	
Virus	IC ₅₀ (µM)
Wild-type CMV-isolaten	0,7 (± 0,6)
Ganciclovir-resistente CMV-isolaten	7,5 (± 4,3)
Foscarnet-resistente CMV-isolaten	0,59 (± 0,07)

In vivo activiteit tegen HCMV werd bevestigd in gecontroleerde klinische onderzoeken met cidofovir bij de behandeling van CMV-retinitis bij patiënten met aids; deze toonden statistisch significante vertragingen in de progressie van CMV-retinitis aan bij patiënten die cidofovir kregen in vergelijking met controlepatiënten. De mediane tijd tot retinitis-progressie in de twee werkzaamheidsstudies (GS-93-106 en GS-93-105) was respectievelijk 120 dagen en nog niet bereikt in de behandelde groepen *versus* respectievelijk 22 dagen en 21 dagen in de onbehandelde (uitgestelde behandeling) groepen.

In de studie GS-93-107 bij patiënten met een recidief na behandeling met andere middelen was de mediane tijd tot progressie van retinitis 115 dagen.

Virale resistentie

Na *in vitro* selectie van ganciclovir-resistente HCMV-isolaten werd kruisresistentie gezien tussen ganciclovir en cidofovir met ganciclovir-geselecteerde mutaties in het HCMV DNA-polymerasegen, maar niet met mutaties in het UL97-gen. Er werd geen kruisresistentie gezien tussen foscarnet en cidofovir met foscarnet-geselecteerde mutanten. Cidofovir-geselecteerde mutanten hadden een mutatie in het DNA polymerasegen en waren kruisresistent voor ganciclovir, maar gevoelig voor foscarnet.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Renale uitscheiding van het onveranderd geneesmiddel, door een combinatie van glomerulaire filtratie en tubulaire uitscheiding, was de belangrijkste route van eliminatie voor cidofovir. Bij patiënten met normale nierfunctie werd binnen 24 uur 80 tot 100% van de intraveneuze dosis in de urine teruggevonden als onveranderd cidofovir. Er werden geen metabolieten van cidofovir in het serum of de urine van de patiënten gevonden.

Aan het einde van een intraveneuze infusie van 1 uur van 5 mg/kg cidofovir toegediend samen met oraal probenecide was de gemiddelde (± SD) serumconcentratie cidofovir 19,6 (± 7,18) µg/ml. De gemiddelde waarden voor totale serumklaring, steady-state distributievolume en halfwaardetijd voor terminale eliminatie waren bij deze patiënten respectievelijk 138 (± 36) ml/u/kg, 388 (± 125) ml/kg en 2,2 (± 0,5) u. Dosisafhankelijke kinetiek werd aangetoond met enkelvoudige doses cidofovir gegeven over het dosisbereik van 3 tot 7,5 mg/kg.

In vitro eiwitbinding

In vitro eiwitbinding van cidofovir aan plasma- of serumeiwit was 10% of minder over een concentratiebereik voor cidofovir van 0,25 tot 25 µg/ml.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische studies bij dieren hebben aangetoond dat nefrotoxiciteit de belangrijkste dosis-beperkende factor van cidofovir was. Het nefroprotectief effect van probenecide werd aangetoond in een studie met cynomolgus apen die wekelijks 2,5 mg/kg cidofovir intraveneus samen met 1 g probenecide oraal kregen toegediend gedurende 52 weken.

Carcinogenese

In een onderzoek van 26 weken naar de intraveneuze toxiciteit bij ratten werd een significante stijging gezien van de incidentie van adenocarcinoom van de mammae bij vrouwelijke ratten en van carcinomen van de klier van Zymbal bij mannelijke en vrouwelijke ratten bij subtherapeutische plasmaspiegels van cidofovir. In een afzonderlijk onderzoek waarbij subcutane injecties met cidofovir éénmaal per week gedurende 19 opeenvolgende weken werden geëvalueerd, ontstonden bij vrouwelijke ratten adenocarcinomen van de mammae bij doses van 0,6 mg/kg/week. In beide studies werden tumoren geobserveerd binnen de 3 maanden na toediening. Er werden geen tumoren geconstateerd bij cynomolgus apen die eenmaal per week, gedurende 52 weken, intraveneus cidofovir kregen in doses tot 2,5 mg/kg/week.

Mutagenese en vruchtbaarheidstoxiciteit

Studies hebben aangetoond dat cidofovir clastogeen is *in vitro* bij 100 µg/ml en dat het embryotoxisch is bij ratten en konijnen.

Er werd geen mutagene reactie verkregen met cidofovir bij doses tot 5 mg/schaal, in aan- en afwezigheid van metabole activatie door de S-9 rattenleverfractie, bij microbiële bepalingen voor mutageniteit met *Salmonella typhimurium* voor substituties van baseparen of frame-verschuivingsmutaties (Ames) en voor omgekeerde mutaties met *Escherichia coli*.

Er werd een verhoging gezien van de micronucleaire polychromatische erythrocyten *in vivo* bij muizen die een hoge, toxische dosis cidofovir intraperitoneaal kregen toegediend (≥ 2.000 mg/kg).

Cidofovir induceerde chromosomale afwijkingen in menselijke perifere bloedlymfocyten *in vitro* zonder metabole activatie (S-9 fractie). Bij de 4 niveaus van cidofovir (12,5 tot 100 µg/ml) die werden getest, was het percentage beschadigde metafasen en het aantal afwijkingen per cel verhoogd op een concentratie-afhankelijke wijze.

Mannelijke patiënten dienen te worden ingelicht over het feit dat cidofovir verminderd testesgewicht en hypospermie bij dieren heeft veroorzaakt. Er werden geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid of algemene voortplanting gezien na intraveneuze injecties van cidofovir bij mannelijke ratten éénmaal per week gedurende 13 opeenvolgende weken bij doses tot 15 mg/kg/week. Vrouwelijke ratten die éénmaal per week met 1,2 mg/kg/week of hoger werden gedoseerd tot 6 weken voor paring en gedurende 2 weken na paring hadden kleinere worpen, minder levendgeborenen per worp en verhoogde vroege resorpties per worp. In peri- en postnatale ontwikkelingsonderzoeken waarin vrouwelijke ratten éénmaal daags subcutane injecties cidofovir kregen in doses tot 1,0 mg/kg/dag vanaf dag 7 van de dracht tot en met dag 21 na de worp (ongeveer 5 weken) werden geen nadelige gevolgen voor de levensvatbaarheid, groei, gedrag, seksuele rijping of voortplantingscapaciteit van de nakomelingen gezien. Dagelijkse intraveneuze toediening van cidofovir tijdens de organogenese-periode had verlaagd foetaal lichaamsgewicht tot gevolg wanneer toegediend in doses van 1,5 mg/kg/dag bij drachtige ratten en 1,0 mg/kg/dag bij drachtige konijnen. Er trad een significante toename op in de frequentie van externe weke weefsel- en skeletanomalieën bij konijnenfoetussen bij een dosis van 1,0 mg/kg/dag. Deze dosis was ook toxisch voor het moederdier. De doses waarbij geen observeerbaar effect was voor embryotoxiciteit, waren 0,5 mg/kg/dag bij ratten en 0,25 mg/kg/dag bij konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumhydroxide
Zoutzuur
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen of oplosmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden.

Chemische en fysische in-use stabiliteit is aangetoond tot 24 uur bij 2-8°C wanneer het verdunnen heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities. Opslag gedurende langer dan 24 uur of invriezen wordt niet aanbevolen. Gekoelde oplossingen dienen op kamertemperatuur te komen vóór gebruik.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ml heldere glazen injectieflacon met een nominaal vulvolume van 5 ml. De onderdelen van de injectieflacon/verzegeling zijn onder meer: Type I helder borosilicaat glazen injectieflacons, met Teflon™ bedekte grijze butylstoppers en aluminium krimpverzegeling met een plastieken kapje dat kan worden verwijderd. Elke verpakking bevat 1 injectieflacon van 5 ml.

Vistide wordt geleverd in injectieflacons voor éénmalig gebruik. Gedeeltelijk gebruikte injectieflacons dienen te worden weggegooid.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereidings- en toedieningsmethode

Vistide injectieflacons dienen vóór toediening visueel te worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring.

Met een injectiespuit het benodigde volume Vistide uit de injectieflacon zuigen en de dosis aseptisch in een infuuszak overbrengen die 100 ml 0,9% (normale) fysiologische zoutoplossing bevat en vervolgens grondig mengen. Het gehele volume intraveneus bij de patiënt infunderen met een constante snelheid over een periode van 1 uur met behulp van een standaard infuuspomp. Vistide dient te worden toegediend door personen met ervaring in de behandeling van aids-patiënten.

De chemische en fysische stabiliteit van Vistide vermengd met fysiologische zoutoplossing is aangetoond in glazen flacons, in infuuszakken gemaakt van ofwel polyvinylchloride (PVC) ofwel ethyleen/propyleen copolymeer, en in I.V. toedieningssets op PVC basis met luchtinlaat. Andere typen I.V. slangensets en infuuszakken zijn niet bestudeerd.

De verenigbaarheid met Ringer's oplossing, Ringer's lactaat-oplossing of bacteriostatische infusievloeistoffen is niet onderzocht.

Hanteren en afvalverwijdering

Adequate voorzorgsmaatregelen waaronder het gebruik van geschikt beschermend materiaal dienen te worden toegepast bij de bereiding, toediening en afvalverwijdering van Vistide. De bereiding van de gereconstitueerde oplossing van Vistide dient plaats te vinden in een laminaire airflowkast. Degenen die de oplossing bereiden, dienen chirurgische handschoenen, een veiligheidsbril en een chirurgische schort met een gesloten voorkant en met aansluitende boorden te dragen. Indien Vistide toch in aanraking komt met de huid, dienen de betrokken delen grondig met water te worden gewassen. De restanten van Vistide en alle andere materialen gebruikt bij de bereiding van het mengsel en de toediening dienen in een lekvrije container voor afvalverwijdering te worden opgeslagen. Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Het verkrijgen van probenecide

Probenecide wordt niet geleverd bij Vistide en dient te worden verkregen via de registratiehouder van probenecide. In geval van moeilijkheden met het verkrijgen van probenecide dient echter contact te worden opgenomen met de plaatselijke vertegenwoordiger van de registratiehouder van Vistide voor informatie hierover (zie ook rubrieken 4.2 en 4.4).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/97/037/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 april 1997
Datum van laatste hernieuwing van de vergunning: 23 april 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>.

BIJLAGE II

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE
VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**

- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE
AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOSJE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vistide 75 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
Cidofovir

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke ml bevat 75 mg watervrij cidofovir. Elke injectieflacon bevat 375 mg/5 ml watervrij cidofovir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumhydroxide
Zoutzuur
Water voor injecties

Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 injectieflacon
375 mg/5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor intraveneus gebruik.
Verdunnen voor gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/97/037/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Vistide 75 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
Cidofovir
Uitsluitend voor intraveneus gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Verdunnen voor gebruik.
Niet per intraoculaire injectie toedienen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

375 mg/5 ml

6. OVERIGE

EU/1/97/037/001

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

Vistide 75 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie Cidofovir

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Vistide wordt gebruikt om een ooginfectie te behandelen, die CMV-retinitis wordt genoemd, bij patiënten met aids (Acquired Immunodeficiency Syndrome). Vistide geneest CMV-retinitis niet, maar kan uw toestand verbeteren door de voortgang van de aandoening te vertragen.

De veiligheid en werkzaamheid van Vistide zijn niet aangetoond bij andere ziekten dan CMV-retinitis bij patiënten met aids.

Vistide moet worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg (arts of verpleegkundige) in een ziekenhuis.

Wat is CMV-retinitis?

CMV-retinitis is een ooginfectie die veroorzaakt wordt door een virus met de naam cytomegalovirus (CMV). CMV tast het netvlies van het oog aan en kan gezichtsverlies veroorzaken en uiteindelijk tot blindheid leiden. Patiënten met aids hebben een hogere kans op het ontstaan van CMV-retinitis of andere CMV-aandoeningen zoals colitis (een ontsteking van de darm). Behandeling van CMV-retinitis is noodzakelijk om de kans op blindheid te verkleinen.

Vistide is een antiviraal geneesmiddel dat de vermenigvuldiging van CMV remt door de virale DNA-productie te belemmeren.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft ooit een nierziekte gehad.
- U kunt het geneesmiddel probenecide niet innemen vanwege een ernstige allergie voor probenecide of andere geneesmiddelen die zwavel (sulfa) bevatten (bijvoorbeeld sulfamethoxazol).

Vertel uw arts als een van de hierboven vermelde situaties op u van toepassing is. **U mag Vistide niet toegediend krijgen.**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- **Beschadiging van de nieren is de belangrijkste bijwerking van een behandeling met Vistide.** Om de kans op nierbeschadiging te verkleinen zult u vóór iedere dosis Vistide **intraveneuze vloeistoffen (normale fysiologische zoutoplossing)** en vóór en na elke dosis Vistide **probenecidetabletten** toegediend krijgen (zie rubriek 3 hieronder voor meer informatie). Mogelijk krijgt u ook het advies van uw arts om voldoende vloeistoffen te drinken. Uw arts zal uw nierfunctie beoordelen vóór iedere dosis Vistide. Uw behandeling met Vistide kan worden stopgezet door uw arts als er veranderingen in uw nierfunctie optreden.
- **Licht uw arts in als u suikerziekte heeft.** Vistide dient met grote voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met suikerziekte, omdat de kans op het ontstaan van lage druk in het oog (*hypotonia oculis*) bij hen is verhoogd.
- **Tijdens de behandeling met Vistide dient u regelmatige vervolgonderzoeken van de ogen te ondergaan** in verband met mogelijke oogirritatie, ontsteking of zwelling. **Als u pijn, roodheid of jeuk aan het oog of veranderingen in uw gezichtsvermogen krijgt, licht dan onmiddellijk uw arts in.**
- Vistide heeft in dieren verlaagd testesgewicht en lage spermatelling (*hypospermie*) veroorzaakt. Hoewel dit in onderzoeken met Vistide niet bij mensen is vastgesteld, zouden dergelijke veranderingen ook bij mensen kunnen optreden en onvruchtbaarheid kunnen veroorzaken. **Mannen dienen barrièremethoden ter voorkoming van zwangerschap te gebruiken gedurende de behandeling met Vistide en tot 3 maanden daarna.**
- Vistide wordt niet gebruikt voor de behandeling van HIV-infectie. Vistide zal niet verhinderen dat u een HIV-infectie aan anderen doorgeeft; **u moet daarom voorzorgsmaatregelen blijven nemen om te voorkomen dat u anderen besmet.**

Gebruik bij kinderen

Vistide is niet bestudeerd bij kinderen. Daarom **dient dit geneesmiddel niet bij kinderen te worden gebruikt.**

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

- **Gebruikt u naast Vistide nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker.** Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft, aangezien deze met Vistide of probenecide kunnen reageren.

Het is erg belangrijk dat u uw arts inlicht als u andere geneesmiddelen krijgt die uw nieren kunnen beschadigen.

Deze zijn:

- geneesmiddelen die tenofovir bevatten en die gebruikt worden om een HIV-1-infectie en/of een chronische hepatitis B-infectie te behandelen
- aminoglycosiden, pentamidine of vancomycine (voor bacteriële infecties)
- amfotericine B (voor schimmelinfecties)
- foscarnet (voor virale infecties)
- adefovir (voor een HBV-infectie)

Het gebruik van deze geneesmiddelen moet **ten minste 7 dagen** vóór de behandeling met Vistide worden stopgezet.

- Probenecide kan wisselwerkingen aangaan met andere geneesmiddelen die vaak worden gebruikt bij de behandeling van aids en met aids samenhangende aandoeningen, bijvoorbeeld zidovudine (AZT). Als u zidovudine inneemt, dient u met uw arts te bespreken om ofwel de inname van zidovudine tijdelijk stop te zetten, ofwel de dosis zidovudine met 50% te verminderen op dagen waarop Vistide en probenecide worden gegeven.
- Mogelijke wisselwerkingen tussen Vistide en anti-HIV-proteaseremmers zijn niet onderzocht.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Voeding dient vóór de toediening van Vistide te worden gebruikt. Mogelijk krijgt u het advies van uw arts om voldoende vloeistoffen te drinken voordat u Vistide toegediend krijgt.

Zwangerschap en borstvoeding

- **U mag geen Vistide toegediend krijgen als u zwanger bent.** Als u zwanger wordt tijdens het gebruik van dit geneesmiddel moet u onmiddellijk uw arts op de hoogte stellen. Vistide heeft schade aan ongeboren dieren veroorzaakt en mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij de mogelijke voordelen zwaarder wegen dan de mogelijke risico's voor de foetus. **Als u zwanger zou kunnen worden, moet u een effectieve anticonceptiemethode gebruiken** zodat u niet zwanger kunt worden tijdens en gedurende 1 maand na behandeling met Vistide.
- **U mag geen Vistide toegediend krijgen als u borstvoeding geeft.** Het is niet bekend of Vistide via menselijke moedermelk aan de baby wordt doorgegeven. Maar omdat veel geneesmiddelen via de menselijke moedermelk worden doorgegeven, dienen moeders die borstvoeding geven het gebruik van Vistide te staken of op te houden met het geven van borstvoeding als zij doorgaan met een behandeling met Vistide.
- **In het algemeen dienen vrouwen met HIV geen borstvoeding te geven** om te voorkomen dat het HIV-virus via de melk aan hun baby wordt doorgegeven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Vistide kan kortstondige bijwerkingen veroorzaken zoals vermoeidheid of zwakte. **Als u met een auto rijdt of machines bedient, moet u dit met uw arts bespreken** om zijn/haar advies te krijgen over het stopzetten van deze activiteiten afhankelijk van uw ziekte en uw tolerantie voor het geneesmiddel.

Stoffen in dit middel waarmee u rekening moet houden

Dit geneesmiddel bevat 2,5 mmol (of 57 mg) natrium per flacon, waarmee rekening moet worden gehouden wanneer u een gecontroleerd natriumdiet heeft.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Vistide wordt toegediend met een intraveneuze infusie (druppelsgewijze toediening in een ader). Het mag **niet** via andere methoden, zoals intraoculaire injectie (injectie direct in het oog), of topisch (op de huid) worden toegediend. Vistide moet worden toegediend door een arts of verpleegkundige met de aangewezen ervaring om mensen met aids te behandelen.

De arts of verpleegkundige zal de juiste dosis Vistide van de injectieflacon overbrengen in een infuuszak die 100 ml 0,9% (normale) fysiologische zoutoplossing bevat. Het hele volume in de zak wordt in uw ader geïnfundeed met een constante snelheid over een periode van 1 uur met behulp van een standaard infuuspomp. De aanbevolen dosis, toedieningsfrequentie en infusiesnelheid mogen niet

worden overschreden. Aan het einde van deze bijsluiters wordt voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg aanvullende informatie gegeven over hoe Vistide moet worden toegediend.

Om de kans op nierbeschadiging te verkleinen, moeten probenecidetabletten en intraveneuze vloeistoffen (fysiologische zoutoplossing) op de dag van elke infusie met Vistide worden toegediend. (Zie subrubrieken “Hoe neemt u probenecide samen met Vistide in?” en “Hoe worden intraveneuze vloeistoffen vóór Vistide toegediend?” hieronder.)

Dosis bij volwassenen

De dosis die u nodig heeft, wordt berekend op basis van uw lichaamsgewicht.

De start (het begin) van de behandeling

De aanbevolen dosis Vistide bij patiënten met normale nierfunctie is 5 mg per kg lichaamsgewicht **éénmaal per week** toegediend **gedurende twee opeenvolgende weken**.

Onderhoudsbehandeling

Deze begint twee weken na het voltooien van de startbehandeling. De aanbevolen onderhoudsdosis Vistide bij patiënten met normale nierfunctie is 5 mg per kg lichaamsgewicht **éénmaal per twee weken** toegediend.

Aanpassing van de dosis

Als u nierproblemen heeft, is het mogelijk dat Vistide geen geschikte behandeling voor u is. Vóór iedere infusie met Vistide zullen urine- en/of bloedmonsters worden genomen om de nierfunctie te controleren. Bij patiënten met verminderde nierfunctie kan de behandeling met Vistide worden onderbroken of stopgezet, afhankelijk van uw toestand.

Als u per ongeluk meer Vistide toegediend heeft gekregen dan de voorgeschreven dosis, **dient u dit onmiddellijk aan uw arts mee te delen**.

Hoe neemt u probenecide samen met Vistide in?

Probenecidetabletten worden gegeven om de kans op nierbeschadiging te verkleinen. U moet 3 doses probenecidetabletten via de mond innemen op dezelfde dag dat Vistide wordt toegediend, zoals in de volgende tabel wordt aangegeven:

Tijdstip	Dosis
3 uur vóór de start van de infusie met Vistide	2 g probenecide
2 uur na beëindiging van de infusie met Vistide	1 g probenecide
8 uur na beëindiging van de infusie met Vistide	1 g probenecide
Totaal	4 g probenecide

Probenecide wordt alleen ingenomen op dezelfde dag dat Vistide wordt toegediend.

Hoe worden intraveneuze vloeistoffen vóór Vistide toegediend?

Er wordt normale fysiologische zoutoplossing gegeven om de kans op nierbeschadiging te verkleinen. U dient in totaal een liter 0,9% (normale) fysiologische zoutoplossing vóór elke dosis Vistide intraveneus toegediend te krijgen (druppelsgewijze toediening in een ader). De zoutoplossing dient over een periode van 1 uur te worden toegediend onmiddellijk vóór de Vistide-infusie. Indien mogelijk kan uw arts een tweede liter vloeistof toedienen. Indien toegediend, dient de tweede liter zoutoplossing over een periode van 1 tot 3 uur ofwel tegelijkertijd met het begin van de Vistide-infusie ofwel onmiddellijk na de infusie te worden gegeven. Mogelijk zegt uw arts ook tegen u dat u voldoende moet drinken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? **Neem dan contact op met uw arts of apotheker.**

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan Vistide bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Deze bijwerkingen verdwijnen gewoonlijk wanneer de behandeling met Vistide wordt gestaakt. **Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker.**

De meest waargenomen bijwerking van Vistide is schade aan de nieren.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

(Deze kunnen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers optreden)

- lage aantallen witte bloedcellen, hoofdpijn, misselijkheid, braken, eiwit in de urine, toename van creatinine in het bloed (een maat voor de nierfunctie), haaruitval, huiduitslag, zwakte/moeheid en koorts.

Vaak voorkomende bijwerkingen

(Deze kunnen bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers optreden)

- ontsteking van het oog, verlaagde druk in de ogen, moeilijke of moeizame ademhaling, kortademigheid, diarree en koude rillingen.

Elke pijn, roodheid of jeuk aan het oog of veranderingen in uw gezichtsvermogen dienen onmiddellijk aan uw arts gemeld te worden, zodat uw behandeling heroverwogen kan worden.

Andere bijwerkingen gemeld vanuit postmarketing ervaring zijn nierfalen, beschadiging van de tubulussellen van de nieren, ontsteking van de alveesklier en verminderd gehoor.

Mogelijke bijwerkingen van het gebruik van probenecide

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen die mogelijk verband houden met probenecide

(Deze kunnen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers optreden)

- misselijkheid, braken, huiduitslag en koorts.

Vaak voorkomende bijwerkingen die mogelijk verband houden met probenecide

(Deze kunnen bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers optreden)

- hoofdpijn, zwakte/moeheid, koude rillingen en allergische reacties.

Om het risico op misselijkheid en/of braken in verband met het gebruik van probenecide te verminderen, **dient u vóór iedere dosis voedsel te eten**. Uw arts kan u vragen andere geneesmiddelen in te nemen, zoals anti-emetica (middelen tegen braken), antihistaminica en/of paracetamol, om de bijwerkingen van probenecide te verminderen.

Probenecide kan ook andere bijwerkingen veroorzaken inclusief verlies van eetlust, pijnlijk tandvlees, blozen, haaruitval, duizeligheid, verlaagd aantal rode bloedcellen en vaker moeten plassen (verhoogde urinefrequentie). Allergische reacties, met huidontsteking, jeuk, netelroos en, zelden, ernstige allergische reacties en ernstige huidreacties kwamen voor. Er zijn meldingen geweest van verlaagd aantal witte bloedcellen, levertoxiciteit, niertoxiciteit en afbraak van rode bloedcellen. Verlaging van het aantal bloedcellen en bloedplaatjes is ook voorgekomen.

Daarom dient uw arts vóór het geven van probenecide de huidige voorschrijfinformatie met betrekking tot de veiligheid van probenecide te raadplegen. **U dient ook de bijsluiter van probenecide te lezen.**

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket.

Bewaren beneden 30°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen zo niet in het milieu.

6. Aanvullende informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is cidofovir. Elke ml bevat 75 mg watervrij cidofovir. Elke injectieflacon bevat 375 mg/5 ml watervrij cidofovir.

De andere stoffen in dit middel zijn

- Natriumhydroxide
- Zoutzuur
- Water voor injecties

Hoe ziet Vistide eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Vistide wordt geleverd als een steriel concentraat voor oplossing voor infusie in doorzichtige glazen injectieflacons die 375 mg van de werkzame stof (watervrij cidofovir) bevatten in 5 ml water voor injecties in een concentratie van 75 mg/ml. De pH van de formulering is aangepast met natriumhydroxide (en indien nodig met zoutzuur). De formulering bevat geen conserveermiddelen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

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

Deze bijsluiter is goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Vistide injectieflacons dienen voorafgaand aan gebruik visueel te worden geïnspecteerd. Als er zichtbare deeltjes of verkleuring worden gezien, mag de injectieflacon niet worden gebruikt.

Adequate voorzorgsmaatregelen waaronder het gebruik van geschikt beschermend materiaal dienen te worden toegepast bij de bereiding, toediening en afvalverwijdering van Vistide. De bereiding van de verdunde oplossing van Vistide dient plaats te vinden in een laminaire airflowkast. Degenen die de oplossing bereiden, dienen chirurgische handschoenen, een veiligheidsbril en een chirurgische schort met een gesloten voorkant en met aansluitende boorden te dragen. Indien Vistide toch in aanraking komt met de huid, dienen de betrokken delen grondig met water te worden gewassen.

De juiste dosis Vistide moet van de injectieflacon worden overgebracht in een infuuszak die 100 ml 0,9% (normale) fysiologische zoutoplossing bevat. Het gehele volume in de zak dient in de ader van de patiënt te worden geïnfundeed met een constante snelheid over een periode van 1 uur met behulp van een standaard infuuspomp. De aanbevolen dosis, toedieningsfrequentie en infusiesnelheid mogen niet worden overschreden.

De chemische stabiliteit van Vistide vermengd met fysiologische zoutoplossing is aangetoond in glazen flacons, in infuuszakken gemaakt van ofwel polyvinylchloride (PVC) ofwel ethyleen/propyleen copolymeer, en in I.V. toedieningssets op PVC basis met luchtinlaat. Andere typen I.V. slangensets en infuuszakken zijn niet bestudeerd.

De verenigbaarheid van Vistide met Ringer's oplossing, Ringer's lactaat-oplossing of bacteriostatische infusievloeistoffen is niet onderzocht.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden.

Chemische en fysische in-use stabiliteit is aangetoond tot 24 uur bij 2-8°C wanneer het verdunnen heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

Opslag gedurende langer dan 24 uur of invriezen wordt niet aanbevolen. Gekoelde infuuszakken dienen op kamertemperatuur te komen vóór gebruik.

Vistide wordt geleverd in injectieflacons voor éénmalig gebruik. Gedeeltelijk gebruikte injectieflacons dienen te worden weggegooid.