

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vistide 75 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml zawiera 75 mg bezwodnego cydofowiru. Każda fiolka zawiera 375 mg/5 ml bezwodnego cydofowiru jako substancję czynną.

Substancje pomocnicze:

Każda fiolka zawiera około 2,5 mmol (lub 57 mg) sodu (w fiołce 5 ml) jako składnik substancji pomocniczych.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Roztwór bezbarwny.

Produkt doprowadzono do pH 7,4.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Vistide jest wskazany do leczenia zapalenia siatkówki wywołanego wirusem cytomegalii (CMV) u dorosłych z nabytym zespołem upośledzenia odporności (AIDS) bez niewydolności nerek. Vistide może być stosowany jedynie w przypadkach, kiedy nie można zastosować innego leku.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia powinna być wdrażana przez lekarza, doświadczonego w leczeniu zakażeń wirusem HIV.

Przed każdym podaniem produktu Vistide należy sprawdzić stężenie kreatyniny w surowicy oraz poziom białka w moczu. Produkt Vistide musi być podawany z probenecydem podawanym doustnie oraz z roztworem chlorku sodu podawanym dożylnie, w sposób opisany poniżej (odpowiednie zalecenia patrz punkt 4.4, informacje na temat nabywania probenecydu patrz punkt 6.6).

#### *Dawkowanie*

##### *Dorośli*

Leczenie wstępne. Zalecana dawka cydofowiru wynosi 5 mg/kg masy ciała (w postaci dożylnego wlewu podawanego ze stałą szybkością w ciągu 1 godziny), lek podaje się raz w tygodniu przez dwa kolejne tygodnie.

Leczenie podtrzymujące. Rozpoczyna się dwa tygodnie po zakończeniu leczenia wstępnego, zalecana dawka podtrzymująca cydofowiru wynosi 5 mg/kg masy ciała (w postaci dożylnego wlewu podawanego ze stałą szybkością w ciągu 1 godziny), lek podaje się raz na dwa tygodnie. Wstrzymanie leczenia podtrzymującego cydofowirem należy rozważyć zgodnie z lokalnymi zaleceniami dotyczącymi leczenia pacjentów zakażonych HIV.

##### *Osoby w wieku podeszłym*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności działania produktu Vistide w leczeniu choroby wywołanej wirusem CMV u pacjentów w wieku powyżej 60 lat. Ponieważ u pacjentów w podeszłym

wieku często obserwuje się zmniejszenie przesączania kłębuszkowego, należy zwracać szczególną uwagę na ocenę czynności nerek przed rozpoczęciem i podczas podawania produktu Vistide.

#### *Niewydolność nerek*

Niewydolność nerek [klirens kreatyniny  $\leq 55$  ml/min lub białkomocz  $\geq 2+$  ( $\geq 100$  mg/dl)] stanowi przeciwskazanie do stosowania produktu Vistide (patrz punkt 4.3 i 4.4).

#### *Niewydolność wątroby*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności działania produktu Vistide u pacjentów z chorobą wątroby, dlatego produkt należy u nich stosować z ostrożnością.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Vistide u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych. Nie zaleca się stosowania produktu Vistide u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

### **Sposób podawania**

#### *Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego*

Należy zachować odpowiednie środki ostrożności, w tym stosować odpowiedni, bezpieczny sprzęt podczas przygotowywania, podawania i niszczenia produktu Vistide. Rozcieńczanie produktu Vistide należy przeprowadzać w komorze z laminarnym przepływem powietrza. Osoba przygotowująca roztwór powinna mieć na sobie rękawice chirurgiczne, okulary ochronne oraz chirurgiczny fartuch zapinany z tyłu, z mankietami ze ściągaczem. W razie kontaktu produktu Vistide ze skórą, należy miejsce to opłukać obficie pod bieżącą wodą. (Patrz punkt 6.6.)

Produkt Vistide jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Nie przekraczać zaleconych dawek, częstości ich podawania oraz szybkości wlewu leku. Przed podaniem produktu Vistide należy rozcieńczyć w 100 ml 0,9% (fizjologicznego) roztworu chlorku sodu. Całkowitą objętość leku należy podać pacjentowi za pomocą standardowej pompy do infuzji dożylnych, ze stałą prędkością w ciągu 1 godziny. W celu minimalizacji ryzyka nefrotoksyczności przed każdą infuzją produktu Vistide należy podać doustnie probenecyd i zastosować nawodnienie dożylne 0,9% roztworem chlorku sodu (patrz punkt 4.4).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Cydofowir jest przeciwwskazany u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować probenecydu lub innych leków zawierających sulfonamidy (patrz punkt 4.4 Zapobieganie nefrotoksyczności).

Produkt Vistide jest przeciwwskazany u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne podawanie produktu Vistide i innych substancji mogących działać nefrotoksycznie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.4).

Bezpośrednie dogońkowe wstrzyknięcie produktu Vistide jest przeciwwskazane; może to spowodować istotne zmniejszenie ciśnienia śródgałkowego i zaburzenia widzenia.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Produkt Vistide jest przygotowany jedynie do podawania dożylnego i nie należy go podawać w inny sposób, w tym we wstrzyknięciach dogońkowych oraz miejscowo. Vistide należy podawać tylko do żył z odpowiednio dużym przepływem, co zapewni jego szybkie rozcieńczenie i dystrybucję.

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Vistide w innych chorobach niż zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii (CMV) u dorosłych z AIDS.

### Niewydolność nerek/hemodializa

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Vistide u pacjentów z klirensem kreatyniny  $\leq 55$  ml/min lub białkomoczem  $\geq 2+$  ( $\geq 100$  mg/dl), ponieważ optymalne dawki początkowe oraz podtrzymujące u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie są znane. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność cydofowiru w takich przypadkach nie zostały ustalone.

Wykazano, że wysokoprzepływowa hemodializa zmniejsza stężenie cydofowiru w surowicy o około 75%. Część dawki usuwana podczas hemodializy wynosi  $51,9 \pm 11,00\%$ .

### Nefrotoksyczność

Nefrotoksyczność zależna od dawki jest głównym, ograniczającym wielkość dawki objawem toksyczności, związanym ze stosowaniem cydofowiru (patrz punkt 4.8). Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania cydofowiru u pacjentów przyjmujących inne substancje mogące działać nefrotoksycznie (np. tenofovir, aminoglikozydy, amfoterycyna B, foskarnet, pentamidyna podawana dożylnie, adefowir i wankomycyna).

Produktu Vistide nie należy podawać równocześnie z produktami leczniczymi zawierającymi fumaran dizoproksylu tenofoviru ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu Fanconiego (patrz punkt 4.5).

Zaleca się przerwanie stosowania substancji o potencjalnym działaniu nefrotoksycznym co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem podawania cydofowiru.

U pacjentów otrzymujących dawkę 3,0 mg/kg mc., 5,0 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. bez jednoczesnego podawania probenecydu występowały cechy uszkodzenia kanalików proksymalnych, w tym glikozuria zmniejszenie stężenia fosforanów, kwasu moczowego i wodorowęglanów w surowicy oraz podwyższenie stężenia kreatyniny w surowicy. U niektórych pacjentów objawy nefrotoksyczności były częściowo przemijające. Jednoczesne podawanie probenecydu jest konieczne w celu zmniejszenia działania nefrotoksycznego cydofowiru i osiągnięcia akceptowalnego stosunku korzyści do ryzyka związanego z leczeniem cydofowirem.

### Zapobieganie nefrotoksyczności

Leczeniu musi towarzyszyć doustne podanie probenecydu, oraz właściwe nawodnienie wstępne roztworem chlorku sodu podanym dożylnie z każdą dawką cydofowiru (patrz punkt 6.6 Nabywanie probenecydu). We wszystkich badaniach klinicznych dotyczących oceny skuteczności, wraz z cydofowirem stosowano probenecyd. Dwa gramy probenecydu należy podać 3 godziny przed dawką cydofowiru i jeden gram po 2 i po 8 godzinach od zakończenia godzinnej wlewu cydofowiru (łącznie 4 gramy probenecydu). W celu zmniejszenia możliwości występowania nudności i (lub) wymiotów związanych ze stosowaniem probenecydu należy pacjenta zachęcać do przyjmowania pokarmu przed każdą dawką leku. Może być konieczne podanie leków przeciwwymiotnych.

U pacjentów, u których wystąpią objawy alergii lub nadwrażliwości na probenecyd (np. wysypka, gorączka, dreszcze i objawy anafilaksji), należy rozważyć profilaktyczne lub terapeutyczne podanie odpowiednich leków przeciwhistaminowych i (lub) paracetamolu.

Stosowanie cydofowiru jest przeciwwskazane u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować probenecydu ze względu na klinicznie istotne objawy nadwrażliwości na substancję czynną produktu leczniczego lub inne leki zawierające sulfonamidy. Nie prowadzono badań klinicznych z zastosowaniem cydofowiru bez jednoczesnego stosowania probenecydu. Nie zaleca się stosowania programu odczulania na probenecyd.

Dodatkowo, oprócz probenecydu, bezpośrednio przed każdym wlewem cydofowiru pacjent musi otrzymać dożylnie w sumie jeden litr 0,9% (fizjologicznego) roztworu chlorku sodu. Pacjentom, którzy tolerują dodatkową podaż płynów, przed każdym wlewem cydofowiru można podać dożylnie do 2 litrów 0,9% roztworu chlorku sodu. Pierwszy litr fizjologicznego roztworu soli należy podawać dożylnie w ciągu 1 godziny bezpośrednio przed wlewem cydofowiru; wlew drugiego litra

fizjologicznego roztworu soli, jeśli jest podawany, powinien trwać 1-3 godzin i rozpocząć się wraz z wlewem cydofowiru lub bezpośrednio po nim.

Leczenie cydofowirem należy przerwać i zaleca się stosowanie nawodnienia drogą dożylną, jeśli stężenie kreatyniny wzrośnie o  $\geq 44 \mu\text{mol/l}$  ( $\geq 0,5 \text{ mg/dl}$ ) lub jeśli utrzymuje się białkomocz  $\geq 2+$ . Jeśli białkomocz wyniesie  $\geq 2+$ , pacjenta należy nawodnić i badanie powtórzyć. Jeśli po nawodnieniu białkomocz utrzymuje się na poziomie  $\geq 2+$ , leczenie cydofowirem należy przerwać. Kontynuowanie leczenia cydofowirem u pacjenta, u którego białkomocz po nawodnieniu nadal wynosi  $\geq 2+$ , może doprowadzić do dalszych objawów uszkodzenia kanalików proksymalnych, w tym do glikozurii, zmniejszenia stężenia fosforanów, kwasu moczowego i wodorowęglanów w surowicy oraz podwyższenia stężenia kreatyniny.

W przypadku wystąpienia zmian czynności nerek konieczne jest przerwanie i być może zakończenie leczenia. Nie został jeszcze ustalony stosunek korzyści do ryzyka w przypadku ponownego zastosowania cydofowiru u pacjentów, u których w przeszłości całkowicie ustąpiły objawy toksycznego działania cydofowiru na nerki.

#### Monitorowanie stanu pacjenta

Białkomocz wydaje się być wczesnym i czułym wskaźnikiem nefrotoksyczności cydofowiru. Próbki do oznaczenia stężenia kreatyniny i białka w moczu należy pobierać od pacjentów w ciągu 24 godzin każdorazowo przed rozpoczęciem wlewu cydofowiru. Przed podaniem dawki cydofowiru należy sprawdzić liczbę białych krwinek (patrz punkt 4.8).

#### Wpływ na oczy

Pacjentom stosującym cydofowir należy zalecić regularną kontrolę okulistyczną w związku z możliwością wystąpienia zapalenia tęczówki lub naczyńki i obniżenia ciśnienia śródgałkowego. W przypadku wystąpienia zapalenia naczyńki lub tęczówki należy przerwać leczenie cydofowirem, jeśli nie ma reakcji na miejscowe leczenie kortykosteroidami lub kiedy objawy nasilają się, a także gdy zapalenie tęczówki lub naczyńki nawraca po skutecznym leczeniu.

#### Inne

Cydofowir należy traktować jako potencjalny czynnik rakotwórczy u ludzi (patrz punkt 5.3).

Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie leczenia cydofowirem u pacjentów z cukrzycą ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka spadku ciśnienia w gałce ocznej.

Leczonego mężczyznę należy poinformować, że u zwierząt cydofowir wywoływał zmniejszenie masy jąder i zmniejszenie liczby plemników. Mimo że do tej pory nie obserwowano podobnych zmian w badaniach klinicznych, mogą one wystąpić u ludzi i powodować niepłodność. Mężczyznom należy zalecić stosowanie mechanicznej metody antykoncepcyjnej podczas i 3 miesiące po zakończeniu terapii cydofowirem (patrz punkty 4.6 i 5.3).

Należy stosować odpowiednie środki ostrożności w celu zapobiegania zakażeniu wirusem HIV.

#### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera około 2,5 mmol (lub 57 mg) sodu na fiolkę, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Istnieje ryzyko, że równoczesne leczenie produktem Vistide i produktami zawierającymi fumaran dizoproksylu tenofowiru może prowadzić do powstania interakcji farmakodynamicznych i zwiększyć ryzyko zespołu Fanconiego (patrz punkt 4.4).

Probenecyd zwiększa AUC zydowudyny. U pacjentów stosujących jednocześnie oba te leki należy szczegółowo kontrolować objawy toksyczności zydowudyny na układ krwiotwórczy.

W przypadku innych leków z grupy NRTI podawanych jednocześnie z probenecydem, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego każdego z tych leków.

W badaniach klinicznych nie badano interakcji z cydofowirem, probenecydem i lekami przeciw wirusowi HIV lub lekami stosowanymi w leczeniu częstych przewlekłych zakażeń wirusowych występujących w tej grupie pacjentów, takich jak zapalenie wątroby wywołane wirusami HCV lub HBV.

Probenecyd może zwiększać działanie innych substancji (np. paracetamolu, acyklowiru, inhibitorów konwertazy angiotensyny, kwasy aminosalicylowego, barbituranów, benzodiazepin, bumetanidu, klofibratu, metotreksatu, famotydy, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, teofiliny oraz zydowudyny).

Z tego względu przepisując probenecyd wraz z cydofowirem, należy zapoznać się z aktualną ChPL probenecydu (lub odpowiednimi źródłami referencyjnymi dotyczącymi leków) lub innymi adekwatnymi źródłami w celu uzyskania pełnych informacji dotyczących interakcji z innymi lekami oraz innych cech produktu.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie i po okresie leczenia cydofowirem. Mężczyznom należy zalecić stosowanie mechanicznej metody antykoncepcyjnej podczas i 3 miesiące po zakończeniu terapii cydofowirem (patrz punkt 4.4).

##### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania cydofowiru u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt Vistide nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy cydofowir i (lub) jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków oraz dzieci. Podczas leczenia cydofowirem należy przerwać karmienie piersią.

##### Płodność

Brak badań dotyczących wpływu cydofowiru na płodność mężczyzn lub kobiet. Leczonego mężczyznę należy poinformować, że u zwierząt cydofowir wywoływał zmniejszenie masy jąder i zmniejszenie liczby plemników. Mimo że do tej pory nie obserwowano podobnych zmian w badaniach klinicznych, mogą one wystąpić u ludzi i powodować niepłodność.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Cydofowir wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas leczenia cydofowirem mogą wystąpić takie działania niepożądane, jak uczucie osłabienia. Lekarz powinien przedyskutować to zagadnienie z pacjentem i na podstawie stanu pacjenta i tolerancji leku, wydać odpowiednie zalecenia w indywidualnych przypadkach.

#### **4.8 Działania niepożądane**

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane określone podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu, uszeregowane według układów i narządów oraz częstości występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ )

oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane określone po wprowadzeniu leku do obrotu zostały wyróżnione kursywą.

**Działania niepożądane związane z dużym lub średnim prawdopodobieństwem ze stosowaniem cydofowiru na podstawie danych z badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu**

<b>Klasyfikacja wg układów i narządów</b>	<b>Działania niepożądane</b>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Bardzo często	Neutropenia
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo często	Ból głowy
<b>Zaburzenia oka</b>	
Często	Zapalenie tęczówki, naczyniówki, zmniejszenie ciśnienia śródgałkowego (patrz punkt 4.4)
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Częstość nieznana	<i>Oslabienie sluchu</i>
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Często	Duszność
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	Nudności, wymioty
Często	Biegunka
Częstość nieznana	<i>Zapalenie trzustki</i>
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo często	Łysienie, wysypka
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Bardzo często	Białkomocz, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (patrz punkt 4.4)
Często	<i>Niewydolność nerek</i>
Częstość nieznana	<i>Nabyty zespół Fanconiego</i>
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często	Oslabienie, gorączka
Często	Dreszcze

Zgłoszenia dotyczące niewydolności nerek (oraz zdarzeń prawdopodobnie wywołanych przez niewydolność nerek, np. zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, białkomocz, glikozuria) otrzymane po wprowadzeniu leku do obrotu obejmowały kilka przypadków zakończonych zgonem. Przypadki ostrej niewydolności nerek zgłaszano już po jednej lub dwóch dawkach cydofowiru.

W razie stwierdzenia glikozurii, białkomoczu lub aminoacydarii, hipourykemii, hipofosfatemii i (lub) hipokaliemii należy rozważyć rozpoznanie zespołu Fanconiego związanego ze stosowaniem cydofowiru.

W poniższej tabeli zamieszczono działania niepożądane, związane z dużym lub średnim prawdopodobieństwem ze stosowaniem probenecydu na podstawie danych z badań klinicznych.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często	Ból głowy
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	Nudności, wymioty
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo często	Wysypka
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często	Gorączka
Często	Oslabienie, dreszcze

Oprócz tego probenecyd może również powodować inne działania niepożądane, takie jak jadłowstręt, ból dziąseł, uderzenia gorąca, łysienie, zawroty głowy, niedokrwistość oraz częstomocz. Obserwowano również reakcje nadwrażliwości obejmujące zapalenie skóry, świąd, pokrzywkę oraz rzadko anafilaksję i zespół Stevensa-Johnsona. Notowano leukopenię, martwicę komórek wątrobowych, zespół nerczycowy oraz niedokrwistość aplastyczną. Opisane przypadki niedokrwistości hemolitycznej mogły być związane z jednoczesnym występowaniem niedoboru G6PD. Z tego względu przepisując probenecyd wraz z cydofowirem, należy zapoznać się z aktualną ChPL probenecydu (lub innymi adekwatnymi źródłami referencyjnymi dotyczącymi leków), aby uzyskać pełną informację dotyczącą profilu bezpieczeństwa i innych cech tego produktu.

#### 4.9 Przedawkowanie

Opisano dwa przypadki przedawkowania cydofowiru. W obu przypadkach przedawkowanie nastąpiło po podaniu pierwszej dawki i pacjenci nie otrzymywali więcej cydofowiru. Jeden z pacjentów otrzymał pojedynczą dawkę 16,4 mg/kg mc., drugi zaś pojedynczą dawkę 17,3 mg/kg mc. Obaj pacjenci zostali hospitalizowani i otrzymali profilaktycznie probenecyd doustnie, a także intensywne nawodnienie przez okres 3 do 7 dni. U jednego z pacjentów doszło do niewielkiej, przemijającej zmiany czynności nerek, u drugiego nie było zmian w czynności nerek (patrz punkt 4.4).

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, nukleozydy i nukleotydy z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy, kod ATC: J05AB12

#### Ogólne

Cydofowir jest analogiem cytydyny, działającym *in vitro* i *in vivo* na ludzkiego wirusa cytomegalii (HCMV). Szczepy HCMV odporne na gancyklowir mogą pozostawać wrażliwe na cydofowir.

#### Mechanizm działania

Cydofowir hamuje replikację wirusa HCMV poprzez wybiórcze hamowanie syntezy wirusowego DNA. Dane biochemiczne potwierdzają, że dwufosforan cydofowiru, aktywny metabolit cydofowiru, wybiórczo hamuje polimerazę DNA wirusów HSV-1, HSV-2 i HCMV.

Dwufosforan cydofowiru hamuje polimerazy tych wirusów w stężeniach, które są od 8 do 600 razy niższe od stężeń potrzebnych do hamowania ludzkich komórkowych polimeraz DNA alfa, beta i gamma. Wbudowanie cydofowiru w wirusowy DNA powoduje zmniejszenie tempa syntezy wirusowego DNA.



Cydofowir wnika do komórek w mechanizmie pinocytozy i jest fosforylowany do monofosforanu, a następnie do dwufosforanu cydofowiru. Wydłużone działanie przeciwwirusowe cydofowiru zależy od okresu półtrwania jego metabolitów; dwufosforan cydofowiru utrzymuje się w komórce z okresem półtrwania wynoszącym 17-65 godzin, a pochodne fosforylocholinowe cydofowiru mają okres półtrwania wynoszący 87 godzin.

#### Aktywność przeciwwirusowa

Cydofowir działa *in vitro* na wirus HCMV, należący do rodziny *Herpesviridae*. Działanie przeciwwirusowe obserwuje się przy stężeniach leku istotnie niższych od stężeń wywołujących śmierć komórek.

W poniższej tabeli przedstawiono wrażliwość na cydofowir w hodowlach komórek *in vitro*.

Spowodowane przez cydofowir hamowanie replikacji wirusa w hodowli komórek	
Wirus	IC <sub>50</sub> (μM)
dzikie szczepy wirusa CMV	0,7 (± 0,6)
szczepy CMV odporne na gancyklowir	7,5 (± 4,3)
szczepy CMV odporne na foskarnet	0,59 (± 0,07)

Aktywność *in vivo* przeciwko wirusowi HCMV wykazano w kontrolowanych badaniach klinicznych, w których stosowano cydofowir w leczeniu zapalenia siatkówki wywołanego przez CMV u pacjentów z AIDS. Badania te wykazały statystycznie znamienne opóźnienie progresji zapalenia siatkówki wywołanego przez CMV u pacjentów leczonych cydofowirem w porównaniu do grupy kontrolnej. Mediana czasu progresji zapalenia siatkówki w dwóch badaniach oceniających skuteczność produktu (GS-93-106 i GS-93-105) wynosiła 120 dni w grupie leczonej, w porównaniu do średniego czasu wynoszącego odpowiednio 22 i 21 dni u pacjentów nie leczonych (z odroczonego leczeniem).

W badaniu GS-93-107 obejmującym pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby po leczeniu innymi środkami, średni czas do wystąpienia progresji zapalenia siatkówki wyniósł 115 dni.

#### Oporność szczepów wirusowych

Po wyizolowaniu *in vitro* szczepów wirusa HCMV opornego na gancyklowir, obserwowano krzyżową oporność na gancyklowir i cydofowir wśród szczepów z mutacją genu polimerazy HCMV DNA, lecz nie obserwowano krzyżowej oporności wśród szczepów z mutacją genu UL97. Wśród mutantów opornych na foskarnet nie obserwowano krzyżowej oporności na foskarnet i cydofowir. Mutanty odporne na cydofowir miały mutacje genu polimerazy DNA i były krzyżowo odporne na gancyklowir, lecz wrażliwe na foskarnet.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Główną drogą eliminacji cydofowiru było wydalanie przez nerki niezmienionej postaci leku, zarówno w wyniku przesączania kłębuszkowego, jak i wydzielania kanalikowego. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek 80% do 100% dożylnej dawki leku odnajdywano w moczu w ciągu 24 godzin w postaci niezmienionego cydofowiru. Nie znaleziono żadnych metabolitów cydofowiru w surowicy ani w moczu pacjentów.

Pod koniec godzinowego wlewu cydofowiru w dawce 5 mg/kg mc. podawanego jednocześnie z doustnie podanym probenecydem średnie (± SD), stężenie cydofowiru w surowicy wynosiło 19,6 (± 7,18) μg/ml. Średnie wartości całkowitego klirensu z surowicy, objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym i końcowego okresu półtrwania w fazie eliminacji leku wyniosły odpowiednio 138 (± 36) ml/h/kg, 388 (± 125) ml/kg i 2,2 (± 0,5) h. Obserwowano niezależną od dawki kinetykę leku po podaniu pojedynczych dawek cydofowiru w zakresie dawek od 3 do 7,5 mg/kg mc.

#### Wiązanie z białkami w badaniach *in vitro*

W badaniach *in vitro* cydofowir wiązał się z białkami osocza lub surowicy w 10% lub mniej w zakresie stężeń cydofowiru od 0,25 do 25 μg/ml.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przedkliniczne badania na zwierzętach wykazały, że nefrotoksyczność była głównym, ograniczającym wielkość dawki, objawem toksyczności cydofowiru. Wykazano chroniące nerki działanie probenecydu w 52-tygodniowym badaniu przeprowadzonym na małpach gatunku cynomolgus, którym podawano dożylnie 2,5 mg/kg mc. cydofowiru raz na tydzień oraz doustnie 1 g probenecydu.

#### Rakotwórczość

W dotyczącym toksyczności 26-tygodniowym badaniu, w którym po podaniu dożylnym leku osiągano subterapeutyczne stężenia cydofowiru w osoczu szczurów, obserwowano istotny wzrost częstości występowania gruczolakoraków sutka u samic i raków gruczołu Zymbala u samców i samic szczurów. W oddzielnym badaniu, w którym cydofowir wstrzykiwano raz w tygodniu podskórnie przez kolejnych 19 tygodni, obserwowano pojawienie się gruczolakoraków sutka u samic szczurów już po zastosowaniu tak małych dawek, jak 0,6 mg/kg mc./tydzień. W obu badaniach obserwowano pojawianie się nowotworów w ciągu trzech miesięcy leczenia. Nowotwory nie rozwijały się u małp cynomolgus, którym podawano cydofowir dożylnie w dawkach do 2,5 mg/kg mc./tydzień przez 52 tygodnie.

#### Mutagenność i toksyczny wpływ na proces rozrodu

Badania wykazały, że cydofowir ma działanie klastogenne w badaniach *in vitro* po zastosowaniu dawki 100 µg/ml i embriotoksyczne u szczurów i królików.

Nie uzyskano odpowiedzi mutagennej po zastosowaniu cydofowiru w dawce do 5 mg/plytkę bez względu na stosowanie dodatkowo stymulacji metabolicznej frakcją S-9 komórek wątroby szczura, w hodowlach mikrobiologicznych ze szczepami *Salmonella typhimurium* służącymi jako substytucja par zasad, mutacji strukturalnych (w teście Ames) i mutacji odwróconych w hodowli z *Escherichia coli*.

U myszy otrzymujących dootrzewnowo duże, toksyczne dawki cydofowiru (> 2 000 mg/kg mc.) obserwowano w badaniach *in vivo* zwiększone powstawanie mikrojądrowych, wielobarwnych erytrocytów.

Cydofowir wywoływał aberracje chromosomalne w limfocytach krwi obwodowej człowieka, w hodowli *in vitro* bez stymulacji metabolicznej (frakcja S-9). W zakresie 4 badanych poziomów stężeń cydofowiru (od 12,5 do 100 µg/ml), odsetek nieprawidłowych metafaz i liczba aberracji na jedną komórkę zwiększały się w sposób zależny od stężenia.

Leczonego mężczyznę należy poinformować, że u zwierząt cydofowir wywoływał zmniejszenie masy jąder i zmniejszenie liczby plemników. Nie obserwowano niepożądanego wpływu na płodność i ogólne zdolności rozrodcze u samców szczurów, którym podawano dożylnie cydofowir w dawce 15 mg/kg mc./tydzień raz w tygodniu przez kolejnych 13 tygodni. Podawanie samicom szczurów cydofowiru raz w tygodniu dożylnie w dawce 1,2 mg/kg mc./tydzień przez 6 tygodni przed okresem godowym i przez 2 tygodnie po okresie godowym, powodowało zmniejszenie liczby młodych w miocie i zmniejszenie liczby żywych urodzeń przypadających na jeden miot oraz zwiększenie liczby wczesnych resorpcji płodów przypadającej na jeden miot. W badaniach dotyczących rozwoju okołopoporodowego nie obserwowano niepożądanego wpływu na żywotność, wzrost, zachowanie, dojrzewanie płciowe i zdolności rozrodcze potomstwa matek, które otrzymywały cydofowir codziennie w dawce 1,0 mg/kg mc./dobę od 7. dnia ciąży do 21. dnia po porodzie (około 5 tygodni). Podawanie dożylnie cydofowiru w dawce 1,5 mg/kg mc./dobę ciężarnym samicom szczurów i 1,0 mg/kg mc./dobę ciężarnym samicom królików w okresie organogenezy prowadziło do zmniejszenia masy płodów. Po podaniu królikom w dawce 1,0 mg/kg mc./dobę obserwowano u płodów istotnie większą częstość występowania wad zewnętrznych, wad tkanek miękkich i wad szkieletu, a także toksyczności u samic. Dawka, przy której nie obserwowano objawów embriotoksyczności wynosi 0,5 mg/kg mc./dobę dla szczurów i 0,25 mg/kg mc./dobę dla królików.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Wodorotlenek sodu  
Kwas solny  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi ani środkami rozcieńczającymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast.

Dostępne są badania trwałości chemicznej i fizycznej dla roztworu przechowywanego przez 24 godziny, w temperaturze 2-8°C i rozcieńczonego w kontrolowanych, zwalidowanych warunkach aseptycznych. Nie zaleca się przechowywania leku powyżej 24 godzin ani zamrażania. Roztwór schłodzony należy przed podaniem pozostawić do ogrzania do temperatury pokojowej.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolki 5 ml jednorazowego użytku z przezroczystego szkła. Nominalna objętość napełnienia fiolki wynosi 5 ml. Pojemniki z zamknięciem składają się z: fiolki z przezroczystego borokrzemowego szkła typu I, powleczonej teflonem szarej wciskanej zatyczki z gumy butylowej, aluminiowej nakładki zabezpieczającej z plastikowym, spustowym mechanizmem otwierającym. Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę 5 ml.

Vistide jest pakowany w fiolki jednorazowego użytku. Częściowo wykorzystane fiolki należy zniszczyć.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

#### Sposób przygotowania i podania leku

Fiolkę z produktem Vistide należy dokładnie obejrzeć przed podaniem, w celu wykrycia ewentualnych zanieczyszczeń, czy zmiany koloru substancji.

Za pomocą strzykawki, w sposób jałowy, należy przenieść odpowiednią dawkę produktu Vistide z fiolki do worka zawierającego 100 ml 0,9% (fizjologicznego) roztworu chlorku sodu, a następnie dokładnie wymieszać. Całkowitą objętość leku należy podać pacjentowi za pomocą standardowej pompy do infuzji dożylnych, ze stałą prędkością w ciągu 1 godziny. Produkt Vistide powinien być podawany przez personel medyczny posiadający odpowiednie doświadczenie w opiece nad pacjentami z AIDS.

Wykazano, że produkt Vistide zmieszany z roztworem chlorku sodu zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną w butelkach szklanych, w workach do wlewów wykonanych z polichlorku winylu (PCW) lub

kopolimeru etylenu z propylenem i w zestawach do wstrzykiwań dożylnych, w których przewody są wykonane z PCW. Nie badano stabilności w przypadku użycia innych zestawów do podawania dożylnego i innych worków.

Nie oceniano zgodności z płynem Ringera, płynem Ringera wzbogaconym w mleczany ani z płynami do infuzji z dodatkiem środków bakteriostatycznych.

#### Obchodzenie się z lekiem, niszczenie leku

Należy zachować odpowiednie środki ostrożności, w tym stosować odpowiedni, bezpieczny sprzęt podczas przygotowywania, podawania i niszczenia produktu Vistide. Rozcieńczanie produktu Vistide należy przeprowadzać w komorze z laminarnym przepływem powietrza. Osoba przygotowująca roztwór powinna mieć na sobie rękawice chirurgiczne, okulary ochronne oraz chirurgiczny fartuch zapinany z tyłu, z mankietami ze ściągaczem. W razie kontaktu produktu Vistide ze skórą, należy miejsce to opłukać obficie pod bieżącą wodą. Pozostałą część produktu Vistide i wszystkie materiały zużyte do przygotowania i podania leku należy umieścić w szczelnym, odpornym na przebicie pojemniku i przekazać do zniszczenia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### Nabywanie probenecydu

Probenecyd nie jest dostarczany wraz z produktem Vistide i można go nabyć za pośrednictwem podmiotu odpowiedzialnego, posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu probenecydu. Jednakże, w przypadku trudności z nabyciem probenecydu, należy skontaktować się z lokalnym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego, posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu Vistide, który udzieli wszystkich potrzebnych informacji (patrz także punkt 4.2 i 4.4).

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Gilead Sciences International Limited  
Cambridge  
CB21 6GT  
Wielka Brytania

### **8. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/97/037/001

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia : 23 kwietnia 1997  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia : 23 kwietnia 2007

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

**ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

**B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

• **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

• **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu



## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**Tekturowe pudełko**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vistide 75 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
Cydofowir

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Jeden ml zawiera 75 mg bezwodnego cydofowiru. Jedna fiolka zawiera 375 mg/5 ml bezwodnego cydofowiru.

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Wodorotlenek sodu  
Kwas solny  
Woda do wstrzykiwań

Dodatkowe informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

1 fiolka  
375 mg/5 ml

### **5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Wyłącznie do podawania dożylnego.  
Rozcieńczyć przed podaniem.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Gilead Sciences Intl Ltd  
Cambridge  
CB21 6GT  
Wielka Brytania

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/97/037/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**Fiolka**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA**

Vistide 75 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
Cydofowir  
Wyłącznie do podawania dożylnego.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Rozcieńczyć przed podaniem.  
Nie należy stosować do wstrzykiwań do gałki ocznej.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

375 mg/5 ml

**6. INNE**

EU/1/97/037/001

**B. ULOTKA DLA PACJENTA**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

### Vistide 75 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Cydofowir

#### Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

#### Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Vistide i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vistide
3. Jak stosować lek Vistide
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Vistide
6. Inne informacje

#### 1. Co to jest lek Vistide i w jakim celu się go stosuje

##### **Lek Vistide jest stosowany do leczenia zakażenia oczu, zwanego zapaleniem siatkówki, wywołanego wirusem CMV u pacjentów z AIDS (nabytym zespołem upośledzenia odporności).**

Vistide nie wyleczy zapalenia siatkówki wywołanego przez wirus CMV, ale może poprawić stan pacjenta poprzez opóźnienie rozwoju choroby.

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku Vistide w innych chorobach niż zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii (CMV) u pacjentów z AIDS.

Lek Vistide musi być podawany przez pracownika służby zdrowia (lekarza lub pielęgniarkę) w warunkach szpitalnych.

#### **Co to jest zapalenie siatkówki wywołane wirusem CMV?**

Zapalenie siatkówki CMV jest zakażeniem oka wywołanym przez wirusa cytomegalii (CMV). CMV atakuje siatkówkę oka i może wywoływać utratę wzroku i prowadzić do ślepoty. U pacjentów z AIDS istnieje duże ryzyko rozwoju zapalenia siatkówki wywołanego wirusem CMV lub innych postaci choroby związanej z CMV, takiej jak zapalenie okrężnicy (zapalenie błony śluzowej jelita grubego). Leczenie zapalenia siatkówki wywołanego przez CMV jest konieczne, aby zmniejszyć ryzyko rozwoju ślepoty.

Vistide jest lekiem przeciwwirusowym, hamującym namnażanie wirusa CMV poprzez zaburzenie syntezy wirusowego DNA.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vistide

##### **Kiedy nie stosować leku Vistide**

- **Jeśli pacjent ma uczulenie (*nadwrażliwość*) na cydofowir lub którykolwiek z pozostałych składników leku Vistide.**
- **Jeśli u pacjenta kiedykolwiek występowała choroba nerek.**
- **Jeśli pacjent nie może przyjmować probenecydu z powodu poważnego uczulenia na probenecyd lub inne leki zawierające sulfonamidy (np. sulfametoksazol).**

Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta, powinien on porozmawiać z lekarzem prowadzącym. **Pacjent ten nie otrzyma leku Vistide.**

### **Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Vistide**

- **Uszkodzenie nerek jest głównym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem leku Vistide.** W celu zmniejszenia ryzyka uszkodzenia nerek podaje się **dożylny wlew płynów (soli fizjologicznej)** przed każdą dawką leku Vistide oraz **tabletki leku probenecyd** przed podaniem i po podaniu każdej dawki leku Vistide (więcej informacji, patrz punkt 3 poniżej). Lekarz prowadzący może także zalecić picie dużej ilości płynów. Przed każdym podaniem leku Vistide lekarz prowadzący będzie sprawdzał czynność nerek pacjenta. Jeśli nastąpią zmiany w czynności nerek, lekarz może zdecydować o przerwaniu stosowania leku Vistide.
- **Jeżeli pacjent choruje na cukrzycę, powinien poinformować o tym lekarza.** Lek Vistide należy ostrożnie stosować u pacjentów z cukrzycą ze względu na ryzyko rozwoju niskiego ciśnienia w oku (*hipotonii śródgłkowej*).
- **Podczas stosowania leku Vistide pacjent powinien poddawać się regularnym badaniom okulistycznym,** gdyż może wystąpić podrażnienia oka, stan zapalny lub opuchnięcie. **Jeśli wystąpi ból, zaczerwienienie, świąd oka lub zaburzenia widzenia, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu.**
- Vistide wywołuje u zwierząt zmniejszenie masy jąder oraz zmniejszenie liczby plemników (*hipospermie*). Chociaż zmian tych nie obserwowano w badaniach leku Vistide u ludzi, mogą one wystąpić i powodować niepłodność. **Mężczyźni powinni praktykować stosowanie mechanicznej metody kontroli urodzeń podczas i 3 miesiące po zakończeniu stosowania leku Vistide.**
- Leku Vistide nie stosuje się w leczeniu zakażenia wirusem HIV. Lek Vistide nie zahamuje przenoszenia wirusa HIV na inne osoby, **dlatego należy nadal zachowywać środki bezpieczeństwa w celu uniknięcia zakażenia innych osób.**

### **Stosowanie u dzieci**

Nie badano stosowania leku Vistide u dzieci. Dlatego też **leku nie należy stosować u dzieci.**

### **Stosowanie innych leków**

- **Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach,** również tych, które wydawane są bez recepty, gdyż mogą one oddziaływać z lekiem Vistide lub probenecydem.

**Bardzo ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli pacjent przyjmuje inne leki, które mogą uszkadzać nerki.**

Są to:

- leki zawierające tenofowir, stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV-1 i (lub) przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B
- aminoglikozydy, pentamidyna lub wankomycyna (leczenie zakażeń bakteryjnych)
- amfoterycyna B (leczenie zakażeń grzybiczych)
- foskarnet (leczenie zakażeń wirusowych)
- adefowir (leczenie zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu B)

Podawanie tych leków należy przerwać **co najmniej 7 dni** przed rozpoczęciem stosowania leku Vistide.

- Probenecyd może oddziaływać z innymi lekami często stosowanymi w leczeniu AIDS i chorób związanych z AIDS, takimi jak zydowudyna (AZT). Jeśli pacjent przyjmuje zydowudynę, powinien omówić z lekarzem, czy ma na pewien czas przerwać stosowanie zydowudyny, czy zmniejszyć jej dawkę o 50% w dniach, kiedy podawany jest lek Vistide i probenecyd.
- Nie badano oddziaływania leku Vistide z inhibitorami proteazy HIV.

### Stosowanie leku Vistide z jedzeniem i pićm

**Posilek należy przyjmować** przed podaniem leku Vistide. Lekarz prowadzący może zalecić picie dużej ilości płynów przed przyjęciem leku Vistide.

### Ciąża i karmienie piersią

- **Pacjentki w ciąży nie powinny przyjmować leku Vistide.** Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie przyjmowania leku, powinna natychmiast poinformować o tym lekarza. Lek Vistide wywoływał uszkodzenie płodów u zwierząt i nie należy go stosować podczas ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko dla płodu. **Jeśli pacjentka może zajść w ciążę, konieczne jest stosowanie skutecznej metody antykoncepcji** w celu zapobiegnięcia zajścia w ciążę podczas stosowania leku Vistide i przez miesiąc po jego zakończeniu.
- **W okresie karmienia piersią nie należy przyjmować leku Vistide.** Nie wiadomo, czy lek Vistide przedostaje się do organizmu dziecka wraz z mlekiem. Ponieważ wiele leków przenika do mleka kobiecego, matki karmiące powinny przerwać stosowanie leku Vistide w tym okresie lub w razie kontynuacji leczenia lekiem Vistide przerwać karmienie piersią.
- **Z zasady kobiety zakażone wirusem HIV nie powinny karmić piersią**, żeby zapobiec przeniesieniu wirusa HIV z mlekiem matki do organizmu noworodka.

### Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Vistide może wywoływać krótkotrwałe działania niepożądane, takie jak zmęczenie i osłabienie. **Jeśli pacjent prowadzi samochód lub obsługuje maszyny, powinien to omówić z lekarzem**, który uwzględniając chorobę pacjenta i tolerowanie przyjmowanego leku może poradzić zaprzestanie wykonywania tych czynności.

### Ważne informacje o niektórych składnikach leku Vistide

Lek ten zawiera 2,5 mmol (lub 57 mg) sodu na fiolkę, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

## 3. Jak stosować lek Vistide

**Lek Vistide jest podawany w infuzji dożylniej (kroplówka do żyły).** Nie wolno go podawać w inny sposób, w tym we wstrzyknięciach dogońkowych (wstrzyknięciach bezpośrednio do oczu) oraz miejscowo (na skórę). Lek Vistide musi być podawany przez lekarza lub pielęgniarkę z odpowiednim doświadczeniem w leczeniu pacjentów z AIDS.

Lekarz lub pielęgniarka przeniesie odpowiednią dawkę leku Vistide z fiołki do worka do wlewów zawierającego 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (sól fizjologiczna). Cała zawartość worka zostanie podana dożylnie ze stałą prędkością w ciągu 1 godziny za pomocą standardowej pompy infuzyjnej. Nie wolno przekraczać zalecanej dawki, częstości stosowania oraz szybkości podawania wlewu. Na końcu ulotki znajdują się informacje dla pracowników służby zdrowia dotyczące sposobu podawania leku Vistide.

**W celu zmniejszenia ryzyka uszkodzenia nerek, tabletki probenecydu i dożylny wlew płynów (soli fizjologicznej) podaje się pacjentowi w dniu każdego wlewu leku Vistide.** (Patrz podpunkty „Jak stosować probenecyd z lekiem Vistide” i „Jak podaje się płyny dożylne przed lekiem Vistide” poniżej.)

### **Dawka u dorosłych**

Konieczna dawka jest obliczana na podstawie masy ciała pacjenta.

#### ***Leczenie początkowe (wstępne)***

Zalecaną dawką leku Vistide u pacjentów z prawidłową czynnością nerek jest 5 mg na kg masy ciała **raz w tygodniu przez dwa kolejne tygodnie.**

#### ***Leczenie podtrzymujące***

Rozpoczyna się dwa tygodnie po zakończeniu leczenia wstępnego. Zalecaną dawką podtrzymującą leku Vistide u pacjentów z prawidłową czynnością nerek jest 5 mg na kg masy ciała **raz na dwa tygodnie.**

#### ***Dostosowanie dawek***

**Jeśli u pacjenta występują choroby nerek,** podawanie leku Vistide może nie być odpowiednim leczeniem. Przed każdym wlewem leku Vistide zostaną pobrane od pacjenta próbki krwi i (lub) moczu w celu oceny czynności nerek. U pacjentów, u których stwierdzi się zaburzenia czynności nerek, podawanie leku Vistide może być na pewien czas lub całkowicie przerwane, w zależności od konkretnego przypadku.

Jeśli przez przypadek pacjentowi podano większą, niż zalecono, dawkę leku Vistide, **niezwłocznie powinien poinformować o tym lekarza.**

### **Jak stosować probenecyd z lekiem Vistide**

**Tabletki probenecydu podaje się w celu obniżenia ryzyka uszkodzenia nerek.** Pacjent musi zażyć doustnie 3 dawki tabletek probenecydu w tym samym dniu co lek Vistide w sposób pokazany w poniższej tabeli:

<b>Czas</b>	<b>Dawka</b>
3 godziny przed rozpoczęciem wlewu Vistide	2 g probenecydu
2 godziny po zakończeniu wlewu Vistide	1 g probenecydu
8 godzin po zakończeniu wlewu Vistide	1 g probenecydu
<b>Łącznie</b>	<b>4 g probenecydu</b>

Probenecyd jest stosowany jedynie w te dni, kiedy podawany jest lek Vistide.

### **Jak podaje się płyny dożylne przed lekiem Vistide**

**Sól fizjologiczną podaje się w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia uszkodzenia nerek.** Pacjent powinien otrzymać łącznie 1 litr soli fizjologicznej dożylnie (jako kroplówkę do żyły) przed każdą dawką leku Vistide. Sól fizjologiczna powinna być podana we wlewie w ciągu 1 godziny tuż przed wlewem leku Vistide. Jeśli pacjent toleruje dodatkowe obciążenie płynami, lekarz może zdecydować o przetoczeniu drugiego litra płynu. Podawanie drugiego litra soli fizjologicznej powinno się wówczas rozpocząć na początku wlewu leku Vistide lub tuż po jego zakończeniu i trwać od 1 do 3 godzin. Lekarz może także powiedzieć pacjentowi, aby pił duże ilości płynów.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku **należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.**



#### 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek Vistide może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Te działania niepożądane zwykle ustępują po przerwaniu stosowania leku Vistide. **Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.**

Podczas stosowania leku Vistide najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym jest uszkodzenie nerek.

##### **Bardzo częste działania niepożądane**

*(mogą one występować częściej niż u 1 na 10 pacjentów)*

- zmniejszenie liczby białych krwinek, ból głowy, nudności, wymioty, białko w moczu, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (wskaźnika czynności nerek), wysypka, wypadanie włosów, osłabienie (zmęczenie) i gorączka.

##### **Częste działania niepożądane**

*(mogą one występować u 1 do 10 na 100 pacjentów)*

- zapalenie oka, zmniejszenie ciśnienia w oku, utrudnione oddychanie lub ciężki oddech, skrócenie oddechu, biegunka i dreszcze.

**Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpi jakikolwiek ból, zaczerwienienie czy swędzenie oka lub zaburzenie widzenia,** aby można było zweryfikować leczenie.

Do innych działań niepożądanych zgłoszonych w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu należą niewydolność nerek, uszkodzenie komórek kanalików nerkowych, zapalenie trzustki i zaburzenia słuchu.

##### **Możliwe działania niepożądane związane ze stosowaniem probenecydu**

###### **Bardzo częste działania niepożądane związane z podawaniem probenecydu**

*(mogą one występować częściej niż u 1 na 10 pacjentów)*

- nudności, wymioty, wysypka oraz gorączka.

###### **Częste działania niepożądane prawdopodobnie związane z podawaniem probenecydu**

*(mogą one występować u 1 do 10 na 100 pacjentów)*

- ból głowy, osłabienie (zmęczenie), dreszcze oraz reakcje nadwrażliwości.

Aby zminimalizować ryzyko wystąpienia nudności i (lub) wymiotów, związane z przyjmowaniem probenecydu, **należy zjadać posiłek przed każdą dawką.** Lekarz może zlecić przyjmowanie innych leków, takich jak leki przeciwwymiotne, przeciwhistaminowe i (lub) paracetamol, w celu zmniejszenia działań niepożądanych probenecydu.

Probenecyd może powodować także inne działania niepożądane, takie jak utrata apetytu, ból dziąseł, uderzenia gorąca, wypadanie włosów, zawroty głowy, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek oraz zwiększenie częstości oddawania moczu. Mogą wystąpić również reakcje alergiczne, w tym zapalenie skóry, świąd, pokrzywka oraz, rzadko, ciężkie reakcje alergiczne oraz poważne odczyny skórne. Ponadto notowano zmniejszenie liczby białych krwinek, uszkodzenie wątroby, uszkodzenie nerek oraz rozpad krwinek czerwonych. Może również wystąpić zmniejszenie liczby krwinek i płytek krwi.

Z tego względu przed podaniem pacjentowi probenecydu lekarz powinien zapoznać się z aktualnymi danymi na temat przepisywania leku w celu uzyskania dalszych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania probenecydu. **Pacjent powinien przeczytać również ulotkę dołączoną do opakowania probenecydu.**

## 5. Jak przechowywać lek Vistide

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Vistide po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Inne informacje

### Co zawiera lek Vistide

**Substancją czynną leku Vistide jest cydofowir 75 mg/ml.** Jeden ml zawiera 75 mg bezwodnego cydofowiru. Jedna fiolka zawiera 375 mg/5 ml bezwodnego cydofowiru.

### Ponadto lek zawiera

- Wodorotlenek sodu
- Kwas solny
- Woda do wstrzykiwań

### Jak wygląda lek Vistide i co zawiera opakowanie

Vistide jest jałowym koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji, pakowanym w przezroczyste szklane fiolki zawierające 375 mg substancji czynnej - bezwodnego cydofowiru, rozpuszczonego w 5 ml wody do wstrzykiwań, w stężeniu 75 mg/ml. Koncentrat osiąga właściwe pH dzięki zawartości wodorotlenku sodu (i w razie konieczności kwasu solnego) i nie zawiera konserwantów.

### Podmiot odpowiedzialny

Gilead Sciences International Limited  
Cambridge  
CB21 6GT  
Wielka Brytania

### Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

### 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

### **Data zatwierdzenia ulotki:**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Fiolki zawierające lek Vistide należy dokładnie obejrzeć przed użyciem. Jeśli spostrzeżenie się pływające drobiny lub zmianę koloru, leku nie należy stosować.

Należy zachować odpowiednie środki ostrożności, w tym stosować odpowiedni, bezpieczny sprzęt podczas przygotowywania, podawania i niszczenia leku Vistide. Rozcieńczanie produktu Vistide należy przeprowadzać w komorze z laminarnym przepływem powietrza. Osoba przygotowująca roztwór powinna mieć na sobie rękawice chirurgiczne, okulary ochronne oraz chirurgiczny fartuch zapinany z tyłu, z mankietami ze ściągaczem. W razie kontaktu leku Vistide ze skórą, należy miejsce to opłukać obficie bieżącą wodą.

Odpowiednią dawkę leku Vistide należy przenieść z fiolki do worka do wlewów zawierającego 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (sól fizjologiczna). Cała zawartość worka powinna być podana pacjentowi dożylnie ze stałą prędkością w ciągu 1 godziny przy użyciu standardowej pompy infuzyjnej. Nie wolno przekraczać zalecanej dawki, częstości stosowania oraz szybkości podawania wlewu.

Wykazano, że mieszanina leku Vistide i fizjologicznego roztworu soli jest stabilna chemicznie po umieszczeniu w butelkach szklanych, w workach do wlewów wykonanych z polichlorku winylu (PCW) lub kopolimeru etylenu z propylenem i w zestawach do wstrzykiwań dożylnych, zawierających przewody wykonane z PCW. Nie badano stabilności w przypadku użycia innych zestawów do wstrzykiwań i innych worków.

Nie oceniano zgodności leku Vistide z płynem Ringera, płynem Ringera wzbogaconym w mleczany ani z płynami do wlewów z dodatkiem środków bakteriostatycznych.

**Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast.**

**Dostępne są badania trwałości chemicznej i fizycznej dla roztworu przechowywanego przez 24 godziny, w temperaturze 2-8°C i rozcieńczonego w kontrolowanych, zwalidowanych warunkach aseptycznych.** Nie zaleca się przechowywania leku powyżej 24 godzin ani zamrażania. Roztwór schłodzony należy przed podaniem pozostawić do ogrzania do temperatury pokojowej.

Lek Vistide jest pakowany w fiolki jednorazowego użytku. Częściowo wykorzystane fiolki należy zniszczyć.