

PRILOG I.

SAŽETAK KARAKTERISTIKA PROIZVODA

1. NAZIV LIJEKA

Vistide 75 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 75 mg bezvodnog cidofovira. Jedna bočica sadrži 375 mg/5 ml bezvodnog cidofovira kao aktivni sastojak.

Ostali sastojci: Kao jedan od ostalih sastojaka, svaka bočica (5 ml) sadrži približno 2,5 mmol (ili 57 mg) natrija.

Za potpuni popis ostalih sastojaka, pogledajte odjeljak 6.1.

3. OBLIK DOZIRANJA

Koncentrat za pripremu infuzijske otopine.
Bistra otopina.
Otopina se podešava na pH vrijednost od 7,4.

4. KLINIČKE INFORMACIJE

4.1 Područja primjene

Vistide se koristi za liječenje citomegalovirusnog (CMV) retinitisa u odraslih sa sindromom stečene imunodeficijencije (AIDS-om) i bez bubrežne disfunkcije. Vistide se smije koristiti samo ako se druge tvari smatraju neprikladnima.

4.2 Doziranje, način i trajanje primjene

Terapiju mora propisati liječnik s iskustvom u liječenju HIV infekcija.

Prije svake primjene Vistidea moraju se odrediti razine kreatinina u serumu i koncentracija proteina u urinu. Vistide se mora primjenjivati zajedno s oralnim probenecidom i intravenskom otopinom soli kako je opisano u nastavku (vidjeti relevantne preporuke u odjeljku 4.4 i odjeljku 6.6 za informacije o nabavi probenecida).

doziranje

Odrasla osoba:

Početno liječenje: Preporučena doza cidofovira je 5 mg/kg tjelesne težine (kao intravenska infuzija tijekom jednog sata konstantnom brzinom infuzije) i primjenjuje se jednom tjedno tijekom dva uzastopna tjedna.

Terapija održavanja: Počevši dva tjedna nakon završetka početnog liječenja, preporučena doza održavanja cidofovira iznosi 5 mg/kg tjelesne težine (kao intravenska infuzija tijekom jednog sata konstantnom brzinom infuzije) i primjenjuje se jednom svaka dva tjedna.

Ako se liječenje cidofovirom privremeno prekine tijekom terapije održavanja, to se mora učiniti u skladu s lokalnim preporukama za liječenje HIV-om zaraženih bolesnika.

Stariji pacijenti:

Sigurnost i učinkovitost Vistidea u liječenju CMV bolesti u pacijenata starijih od 60 godina nisu dovoljno proučavane. Budući da stariji pacijenti često imaju smanjenu glomerularnu funkciju, posebnu pozornost treba posvetiti praćenju bubrežne funkcije prije i tijekom liječenja Vistideom.

Bubrežna

insuficijencija: Bubrežna insuficijencija [klirens kreatinina \leq 55 ml/min ili $2+$ proteinurija (100 mg/dl)] smatra se kontraindikacijom za primjenu Vistidea (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Oštećenje jetre:

Sigurnost i učinkovitost Vistidea u bolesnika s bolešću jetre nisu dovoljno proučavane. Stoga ga treba koristiti s oprezom u ovoj skupini pacijenata.

Djeca i mladi:

Sigurnost i učinkovitost Vistidea kod djece mlađe od 18 godina nisu utvrđene. Nema dostupnih studija. Vistide se ne preporučuje za primjenu kod djece mlađe od 18 godina.

Način primjene: Mjere

opreza pri rukovanju / prije upotrebe lijeka:

Preporučuju se odgovarajuće mjere opreza, uključujući upotrebu odgovarajuće sigurnosne opreme za pripremu, primjenu i odlaganje Vistidea. Priprema otopine Vistidea spremne za upotrebu mora se provoditi u laminarnoj kutiji. Osoblje koje priprema otopinu spremnu za upotrebu mora nositi kirurške rukavice, zaštitne naočale i zatvorene kirurške haljine s manžetama. Ako Vistide dođe u kontakt s kožom, mora se temeljito oprati i isprati vodom. (Vidi odjeljak 6.6.)

Vistide je namijenjen samo za intravensku infuziju. Preporučena doza, učestalost primjene ili brzina infuzije ne smiju se prekoračiti. Vistide se mora razrijediti sa 100 ml 0,9%-tne (fiziološke) otopine soli prije primjene. Cijeli volumen se infuzira intravenski tijekom jednog sata konstantnom brzinom pomoću standardne infuzijske pumpe. Kako bi se smanjio rizik od potencijalne nefrotoksičnosti, probenecid se mora primijeniti oralno, a intravenska prehidratacija fiziološkom otopinom mora se provesti sa svakom infuzijom Vistidea (vidjeti dio 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu tvar ili bilo koji drugi sastojak.

U bolesnika kojima se ne može davati probenecid ili drugi lijekovi na bazi sulfonamida, primjena cidofovira je kontraindicirana (vidjeti dio 4.4 „Sprječavanje nefrotoksičnosti“).

Vistide je kontraindiciran u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom (vidjeti dio 4.2).

Istodobna primjena Vistidea i drugih potencijalno nefrotoksičnih lijekova je kontraindicirana (vidjeti dio 4.4).

Izravna intraokularna injekcija Vistidea je kontraindicirana; izravna injekcija može biti povezana sa značajnim padom intraokularnog tlaka i oštećenjem vida.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Vistide je namijenjen samo za intravensku infuziju i ne smije se primjenjivati na bilo koji drugi način, uključujući intraokularnu injekciju ili topikalnu primjenu. Vistide se mora infundirati samo u vene s odgovarajućim protokom krvi kako bi se osiguralo brzo razrjeđivanje i distribucija.

Sigurnost i učinkovitost Vistidea kod drugih bolesti osim CMV retinitisa kod odraslih osoba s AIDS-om nisu utvrđene.

Bubrežna insuficijencija/Hemodijaliza

Terapija Vistidom ne smije se primjenjivati u bolesnika s klirensom kreatinina ≤ 55 ml/min ili 2% proteinurijom (≥ 100 mg/dl), budući da optimalne početne i doze održavanja za bolesnike s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega nisu poznate. U tim slučajevima, učinkovitost i sigurnost cidofovira nisu utvrđene.

Pokazano je da hemodijaliza visokog protoka smanjuje razinu cidofovira u serumu za približno 75%. Udio doze eliminirane hemodijalizom iznosi 51,9% ($\pm 11,0\%$).

Nefrotoksičnost

Najvažnija toksičnost cidofovira koja ograničava dozu je njegova nefrotoksičnost ovisna o dozi (vidjeti dio 4.8). Sigurnost cidofovira nije utvrđena u bolesnika koji primaju druge lijekove za koje se zna da su potencijalno nefrotoksični (npr. tenofovir, aminoglikozidi, amfotericin B, foskarnet, intravenski pentamidin, adefovir i vankomicin).

Vistide se ne smije primjenjivati zajedno s lijekovima koji sadrže tenofovir dizoproksil fumarat zbog rizika od Fanconijevog sindroma (vidjeti dio 4.5).

Preporučuje se prekinuti uzimanje drugih potencijalno nefrotoksičnih lijekova najmanje 7 dana prije upotrebe cidofovira.

U bolesnika liječenih cidofovirom u dozi od 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg ili 10 mg/kg bez istodobne terapije probenecidom, razvili su se znakovi oštećenja proksimalnih tubularnih stanica, uključujući glukozuriju, smanjene razine fosfata, mokraćne kiseline i bikarbonata u serumu te povišene razine kreatinina u serumu. U nekih bolesnika ovi znakovi nefrotoksičnosti bili su djelomično reverzibilni. Istodobna primjena probenecida potrebna je kako bi se ublažila izražena nefrotoksičnost cidofovira na razinu koja omogućuje prihvatljiv omjer koristi i rizika u liječenju cidofovirom.

Izbjegavanje nefrotoksičnosti

Svaku dozu cidofovira mora pratiti oralno primijenjeni probenecid i odgovarajuća intravenska prehidratacija fiziološkom otopinom (vidjeti odjeljak 6.6 za informacije o tome kako nabaviti probenecid). Sva klinička ispitivanja učinkovitosti provedena su istodobnom primjenom probenecida i cidofovira.

Dva grama probenecida moraju se uzeti 3 sata prije doze cidofovira, jedan gram 2 sata nakon jednosatne infuzije cidofovira i još jedan gram 8 sati nakon infuzije (ukupno 4 grama probenecida). Kako bi se smanjila moguća pojava mučnine i/ili povraćanja povezanih s primjenom probenecida, pacijente treba poticati da nešto pojedu prije svake doze probenecida. Može biti potrebna primjena antiemetika.

U bolesnika koji pokazuju simptome alergije ili preosjetljivosti na probenecid (npr.

U slučajevima kožnog osipa, vrućice, zimice i anafilaksije, mora se razmotriti profilaktička ili terapijska primjena prikladnog antihistaminika i/ili paracetamola.

Primjena cidofovira je kontraindicirana u bolesnika koji ne mogu uzimati probenecid zbog klinički značajne preosjetljivosti na djelatnu tvar, lijek ili druge lijekove na bazi sulfonamida. Primjena cidofovira bez istodobne primjene probenecida nije klinički ispitivana. Desenzibilizacija na probenecid se ne preporučuje.

Uz probenecid, pacijenti moraju primiti ukupno jednu litru 0,9%-tne fiziološke otopine intravenozno neposredno prije svake infuzije cidofovira. Pacijenti koji podnose dodatno opterećenje tekućinom mogu primiti do dvije litre 0,9%-tne fiziološke otopine sa svakom dozom cidofovira. Prva litra fiziološke otopine mora se primijeniti tijekom jednog sata neposredno prije infuzije cidofovira. Ako se primjenjuje druga litra, mora se primijeniti ili istodobno s infuzijom cidofovira, tijekom jednog do tri sata ili odmah nakon toga.

Ako se kreatinin u serumu poveća za $44 \mu\text{mol/L}$ ($0,5 \text{ mg/dL}$) ili ako se razvije perzistentna proteinurija $2+$, terapija cidofovirom mora se prekinuti; preporučuje se intravenska hidratacija. U bolesnika s proteinurijom $2+$ mora se provesti intravenska hidratacija i test ponoviti. Ako proteinurija $2+$ perzistira nakon hidratacije, liječenje VISITDE-om mora se prekinuti. Nastavak terapije cidofovirom u bolesnika s perzistentnom proteinurijom $2+$ nakon intravenske hidratacije može dovesti do daljnjih znakova oštećenja proksimalnih tubula, uključujući glukozuriju, smanjene serumske fosfate, mokraćnu kiselinu i bikarbonate te povišene serumske kreatinine.

Ako se funkcija bubrega promijeni, liječenje se mora privremeno obustaviti, a možda čak i ukinuti. Za pacijente koji su se potpuno oporavili od nefrotoksičnosti izazvane cidofovirom, trenutno ne postoji procjena koristi i rizika za nastavak liječenja cidofovirom.

Praćenje pacijenata

Čini se da je proteinurija rani i osjetljivi pokazatelj nefrotoksičnosti izazvane cidofovirom. Koncentracije kreatinina u serumu i proteina u urinu moraju se odrediti iz uzoraka uzetih unutar 24 sata prije svake doze cidofovira. Nadalje, prije svake doze cidofovira mora se napraviti kompletna krvna slika s diferencijalnim nalazom (vidjeti dio 4.8).

Neželjeni učinci na oko

Pacijentima koji primaju cidofovir treba savjetovati da se redovito podvrgavaju oftalmološkim kontrolnim pregledima zbog mogućeg uveitisa/iritisa i očne hipotonije. Ako se razvije uveitis/iritis, cidofovir se mora prekinuti ako stanje ne reagira na liječenje lokalno primijenjenim kortikosteroidom, ako se stanje pogorša ili ako se iritis/uveitis ponovi nakon uspješnog liječenja.

Razno

Cidofovir se mora smatrati potencijalnim kancerogenom za ljude (vidjeti dio 5.3).

Cidofovir treba koristiti s oprezom kod pacijenata sa šećernom bolešću zbog potencijalno povećanog rizika od očne hipotenzije.

Muške pacijente treba upozoriti da cidofovir uzrokuje gubitak težine testisa i hipospermiju kod životinja. Iako takve promjene nisu uočene u kliničkim ispitivanjima cidofovira, mogu se pojaviti kod ljudi i dovesti do neplodnosti. Muške pacijente treba upozoriti da koriste mehaničke metode kontracepcije tijekom i 3 mjeseca nakon liječenja cidofovirom (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3).

Odgovarajuće zaštitne mjere moraju se i dalje poduzimati kako bi se spriječio prijenos virusa HIV-a.

Ostale komponente

Ovaj lijek sadrži približno 2,5 mmol (ili 57 mg) natrija po bočici, što treba uzeti u obzir kod bolesnika koji se moraju pridržavati kontrolirane dijeta s niskim udjelom soli (natrija).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Postoji rizik da istodobno liječenje Vistideom i drugim lijekovima koji sadrže tenofoviridizoproksil fumarat može dovesti do farmakodinamičke interakcije i povećati rizik od Fanconijevog sindroma (vidjeti dio 4.4).

Probenecid povećava AUC zidovudina. Pacijente koji primaju oba lijeka treba pažljivo pratiti zbog hemotoksičnosti izazvane zidovudinom.

Za ostale nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (NRTI) koji se koriste zajedno s probenecidom, molimo pogledajte njihove informacije o proizvodu za odgovarajuće upute za uporabu.

Interakcije cidofovira/probenecida s drugim anti-HIV lijekovima ili lijekovima koji se koriste za liječenje uobičajenih kroničnih virusnih infekcija (npr. hepatitisa B i C) u ovoj populaciji pacijenata nisu istraživane u kliničkim ispitivanjima.

Poznato je da probenecid povećava izloženost mnogim tvarima, npr. paracetamolu, aciklovira, ACE inhibitora, aminosalicilne kiseline, barbiturata, benzodiazepina, bumetanida, klofibrata, metotreksata, famotidina, furosemida, NSAID-a, teofilina i zidovudina.

Stoga je važno da se liječnik koji propisuje lijek temeljito informira o interakcijama i drugim svojstvima cidofovira/probenecida kada se koristi zajedno s drugim djelatnim tvarima, u važećim informacijama o propisivanju probenecida (ili prikladnom popisu lijekova) i odgovarajućim informacijama o propisivanju za taj lijek.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi/Kontracepcija kod muškaraca i žena:

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti pouzdanu metodu kontracepcije tijekom i nakon liječenja cidofovirom. Muškim pacijentima treba savjetovati da koriste mehaničke metode kontracepcije tijekom i 3 mjeseca nakon liječenja cidofovirom (vidjeti dio 4.4).

Trudnoća:

Trenutno nema iskustva s primjenom cidofovira kod trudnica. Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Primjena Vistidea tijekom trudnoće i kod žena u reproduktivnoj dobi koje ne koriste kontracepciju se ne preporučuje.

Razdoblje dojenja:

Nije poznato prelazi li cidofovir/metaboliti u majčino mlijeko. Rizik za novorođenče/dojenče ne može se isključiti. Dojenje treba prekinuti tijekom liječenja cidofovirom.

Plodnost:

Nema studija o učincima cidofovira na mušku i žensku plodnost. Muške pacijente treba upozoriti da cidofovir uzrokuje atrofiju testisa i hipospermiju kod životinja. Iako takve promjene nisu uočene u kliničkim ispitivanjima cidofovira, mogu se pojaviti kod ljudi i dovesti do neplodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima strojevi

Cidofovir ima zanemariv utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Astenija se može pojaviti kao nuspojava terapije cidofovirom. Liječnik treba obavijestiti pacijenta o tome i dati individualne preporuke, uzimajući u obzir stanje pacijenta i sigurnost lijeka.

4.8 Nuspojave

Tablica 1 navodi nuspojave iz kliničkih ispitivanja ili izvješća nakon stavljanja lijeka u promet prema organskom sustavu i učestalosti. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti. Za učestalost koriste se sljedeće kategorije: vrlo često (1/10), često (1/100 do < 1/10), manje često (1/1000 do < 1/100) ili nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Izvješća nakon stavljanja lijeka u promet prikazana su kurzivom.

Tablica 1: Moguće ili vjerojatne nuspojave cidofovira iz kliničkih studija Studije i izvješća nakon stavljanja na tržište

Organski sustav	Nuspojava
Bolesti krvi i limfnog sustava	
Vrlo često	Neutropenija
Bolesti živčanog sustava	
Vrlo često	Glavobolja
Bolesti oka	
Često	Iritis, uveitis, sniženi intraokularni tlak (vidjeti dio 4.4)
Bolesti uha i labirinta	
Učestalost nije poznata	Oštećenja sluha
Bolesti dišnih putova, prsne šupljine i medijastinuma	
Često	Dispneja
Gastrointestinalne bolesti	
Vrlo često	Mučnina, povraćanje
Često	Proljev
Učestalost nije poznata	Pankreatitis
Bolesti kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	Alopecija, osip
Bolesti bubrega i mokraćnih putova	
Vrlo često	Proteinurija, porast kreatinina (vidjeti dio 4.4)
Često zatajenje bubrega, Povremeno stečeni Fanconijev sindrom	
Opće bolesti i stanja na mjestu primjene	
Vrlo često astenija, vrućica. Česta zimica.	

Nakon stavljanja lijeka u promet pojavila su se izvješća o slučajevima zatajenja bubrega (i dodatnim događajima moguće uzrokovanim zatajenjem bubrega, poput povišenog kreatinina, proteinurije i glikozurije), od kojih su neki bili smrtonosni. Prijavljeni su slučajevi akutnog zatajenja bubrega nakon samo jedne ili dvije doze cidofovira.

U prisutnosti glikozurije, proteinurije/aminoacidurije, hipouricemije, hipofosfatemije i/ili hipokalemije, treba uzeti u obzir Fanconijev sindrom induciran cidofovirom.

Tablica 2 navodi nuspojave iz kliničkih ispitivanja koje su moguće ili vjerojatno povezane s probenecidom.

Tablica 2: Moguće ili vjerojatne nuspojave probenecida iz kliničkih studija
Studije

Organski sustav	Nuspojava
Bolesti živčanog sustava	
Često	Glavobolja
Gastrointestinalne bolesti	
Vrlo često	Mučnina, povraćanje
Bolesti kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	osip
Opće bolesti i stanja na mjestu primjene	
Vrlo često	Vrućica
Često	Astenija, zimica

Osim toga, probenecid može uzrokovati i druge nuspojave, uključujući anoreksiju, bol u desnim, crvenilo kože s osjećajem topline, gubitak kose, vrtoglavicu, anemiju i polakiuriju. Javile su se reakcije preosjetljivosti s dermatitisom, svrbežom, osipom i, rijetko, anafilaksijom i Stevens-Johnsonovim sindromom. Prijavljeni su leukopenija, nekroza jetre, nefrotski sindrom i aplastična anemija. Također se javila hemolitička anemija, moguće povezana s nedostatkom G6DP-a. Stoga je važno da liječnik koji propisuje probenecid s cidofovirom temeljito pregleda trenutne informacije o propisivanju probenecida (ili odgovarajući referentni vodič za lijek) u vezi s njegovim sigurnosnim profilom i drugim svojstvima.

4.9 Predoziranje

Prijavljena su dva slučaja predoziranja cidofovirom. U oba slučaja, predoziranje se dogodilo tijekom početne doze te je terapija cidofovirom prekinuta. Jedan je pacijent primio jednu dozu od 16,4 mg/kg, a drugi je pacijent primio jednu dozu od 17,3 mg/kg. Oba su pacijenta hospitalizirana i primala su oralnu profilaksu probenecidom, kao i intenzivnu hidrataciju tijekom 3 do 7 dana. Jedan je od ovih pacijenata doživio manju, prolaznu promjenu bubrežne funkcije, dok drugi pacijent nije (vidjeti dio 4.4).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirusni lijekovi za sustavnu primjenu, nukleozidi i nukleotidi, isključujući inhibitore reverzne transkriptaze, ATK oznaka: J05AB12

General

Cidofovir je analog citidina s in vitro i in vivo aktivnošću protiv humanog citomegalovirusa (HCMV). Sojevi HCMV-a otporni na ganciklovir mogu i dalje biti osjetljivi na cidofovir.

Mehanizam djelovanja

Cidofovir potiskuje replikaciju HCMV-a selektivnom inhibicijom sinteze virusne DNA.

Biokemijski podaci ukazuju na selektivnu inhibiciju DNA polimeraza HSV-1, HSV-2 i HCMV cidofovir difosfatom, aktivnim unutarstaničnim metabolitom cidofovira.

Cidofovir difosfat inhibira virusne polimeraze u koncentracijama koje su 8 do 600 puta niže od onih potrebnih za inhibiciju ljudskih staničnih DNA polimeraza α , β i γ .
su potrebni. Ugradnja cidofovira u virusnu DNA smanjuje brzinu sinteze virusne DNA.

Cidofovir ulazi u stanice putem endocitoze (tekuća faza) i fosforilira se u cidofovir monofosfat, a potom u cidofovir difosfat. Dugotrajni antivirusni učinak cidofovira posljedica je poluživota njegovih metabolita; poluživot cidofovir difosfata u stanicama je 17 do 65 sati, a spoj cidofovir fosfata i kolina ima poluživot od 87 sati.

Antivirusno djelovanje

In vitro, cidofovir je aktivan protiv HCMV-a, člana porodice Herpesviridae. Antivirusna aktivnost uočava se pri koncentracijama znatno nižim od onih koje uzrokuju staničnu smrt.

In vitro osjetljivost na cidofovir prikazana je u Tablici 3:

Tablica 3: Inhibicija virusne replikacije cidofovirom u staničnim kulturama

Inhibicija virusne replikacije putem Cidofovir u staničnim kulturama	
virus	IC50 (μ M)
Izolati divljeg tipa CMV-a	0,7 (\pm 0,6)
CMV otporan na ganciklovir	7,5 (\pm 4,3)
Izoliraj	
CMV otporan na foskarnet	0,59 (\pm 0,07)
Izoliraj	

In vivo aktivnost cidofovira protiv HCMV-a potvrđena je kontroliranim kliničkim ispitivanjima za liječenje CMV retinitisa u bolesnika s AIDS-om. Ta su ispitivanja pokazala statistički značajno kašnjenje u progresiji CMV retinitisa u usporedbi s kontrolnom skupinom. Medijan vremena do progresije retinitisa u dva ispitivanja učinkovitosti bio je 120 dana u skupini liječenoj cidofovirom (studija GS-93-106) i 22 dana u kontrolnoj skupini (odgođena terapija). U studiji GS-93-105, medijan progresije nije dosegnut u skupini liječenoj cidofovirom, dok je u kontrolnoj skupini bio 21 dan.

U studiji GS-93-107, provedenoj na pacijentima koji su imali recidive nakon liječenja drugim lijekovima, medijan vremena do ponovne pojave retinitisa bio je 115 dana.

Virusna otpornost

Nakon in vitro selekcije izolata HCMV-a otpornih na ganciklovir, uočena je unakrsna rezistencija

između ganciklovira i cidofovira kod mutacija odabranih ganciklovirom u genu HCMV DNA polimeraze, ali ne i kod mutacija u genu UL97. Nije uočena unakrsna rezistencija između foskarneta i cidofovira kod mutanata odabranih foskarnetom.

Mutanti odabrani cidofovirom pokazali su mutaciju u genu DNA polimeraze i bili su unakrsno rezistentni na ganciklovir, ali osjetljivi na foskarnet.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Cidofovir se prvenstveno izlučuje putem bubrega kao nepromijenjeni lijek, glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, 80 do 100% intravenske doze izlučilo se u urinu kao nepromijenjeni cidofovir unutar 24 sata. U serumu ili urinu bolesnika nisu otkriveni metaboliti cidofovira.

Srednja serumska koncentracija cidofovira (\pm SD) na kraju jednosatne infuzije od 5 mg/kg, primijenjene oralno s probenecidom, bila je 19,6 (\pm 7,18) μ g/ml. Srednje vrijednosti farmakokinetičkih parametara bile su: serumski klirens 138 (\pm 36) ml/h/kg, volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže 388 (\pm 125) ml/kg, terminalni poluživot 2,2 (\pm 0,5) h. Kinetička svojstva neovisna o dozi dokazana su s pojedinačnim dozama u rasponu doza od 3 do 7,5 mg/kg.

Veživanje proteina in vitro

Vežanje cidofovira za proteine plazme ili seruma in vitro bilo je 10% ili manje u rasponu koncentracija od 0,25 do 25 μ g/ml.

5.3 Predklinički podaci o sigurnosti

U predkliničkim studijama na životinjama, nefrotoksičnost se pokazala kao glavna toksičnost cidofovira koja ograničava dozu. Potencijalni nefroprotektivni učinak probenecida dokazan je u 52-tjednoj studiji na majmunima cynomolgus koji su primali 2,5 mg/kg cidofovira intravenski jednom tjedno, zajedno s 1 g probenecida oralno.

Kancerogenost

Tijekom 26-tjedne studije toksičnosti pri intravenskoj primjeni, uočen je značajan porast adenokarcinoma mliječne žlijezde kod ženki štakora pri subterapeutskim razinama cidofovira u plazmi, a karcinomi žlijezde uočeni su i kod mužjaka i kod ženki štakora. U drugoj studiji, u kojoj je cidofovir primjenjivan potkožno jednom tjedno tijekom 19 uzastopnih tjedana, ženke štakora razvile su adenokarcinome mliječne žlijezde pri niskim dozama od 0,6 mg/kg/tjedno. U obje studije tumori su uočeni unutar 3 mjeseca od primjene. Nisu uočeni tumori kod cynomolgus majmuna koji su primali intravenski cidofovir jednom tjedno tijekom 52 tjedna u dozama do 2,5 mg/kg/tjedno.

Mutagenost i reproduktivna toksikologija

Cidofovir je bio klastogen in vitro pri koncentraciji od 100 μ g/ml i embriotoksičan kod štakora i zečeva.

U mikrobim testovima koji su istraživali supstitucije baznih parova ili mutacije pomicanja okvira čitanja (Ames) kod Salmonella typhimurium i reverzne mutacije kod Escherichia coli, cidofovir nije bio mutagen u dozama do 5 mg/ploča sa i bez metaboličke aktivacije u jetri štakora (S-9 frakcija).

Kod miševa koji su intraperitonealno primili visoku toksičnu dozu cidofovira (2000 mg/kg), in vivo je uočeno povećano stvaranje mikronuklearnih polikromatskih eritrocita.

Cidofovir je in vitro inducirao kromosomske aberacije u limfocitima periferne krvi ljudi bez metaboličke aktivacije (S-9 frakcija). Pri četiri ispitivane koncentracije cidofovira (12,5 do 100 μ g/ml), postotak oštećenih metafaza i broj aberacija po stanici povećavali su se ovisno o koncentraciji.

Muške pacijente treba upozoriti da cidofovir uzrokuje gubitak težine testisa i hipospermiju kod životinja. Nije uočen učinak na plodnost ili opću reproduktivnu sposobnost kod mužjaka štakora nakon intravenskih injekcija cidofovira jednom tjedno u dozama do 15 mg/kg/tjedno tijekom 13 uzastopnih tjedana. Kod ženki štakora koje su primale intravenske infuzije jednom tjedno (1,2 mg/kg/tjedno ili više) do 6 tjedana prije i 2 tjedna nakon parenja, uočena je manja veličina legla i manji broj živorođenih mladunaca po leglu, kao i povećane stope rane resorpcije po leglu. Peri- i postnatalne razvojne studije u kojima su ženke štakora primale potkožne injekcije cidofovira jednom dnevno u dozama do 1,0 mg/kg/dan od 7. dana gestacije do 21. dana nakon poroda (uključujući i uključivo) (otprilike 5 tjedana) nisu pokazale oštećenje održivosti, rasta, ponašanja, spolnog razvoja ili reproduktivne sposobnosti potomstva. Dnevna intravenska primjena cidofovira tijekom organogeneze rezultirala je smanjenom tjelesnom težinom fetusa kod gravidnih štakora (1,5 mg/kg/dan) i gravidnih kunića (1,0 mg/kg/dan). Kod kunića su se abnormalnosti vanjskog dijela fetusa, mekog tkiva i kostura javljale značajno češće pri dozi od 1,0 mg/kg/dan, koja je također bila toksična za majku. Doze pri kojima nisu uočeni učinci embriotoksičnosti bile su 0,5 mg/kg/dan kod štakora i 0,25 mg/kg/dan kod kunića.

6. FARMACEUTSKE INFORMACIJE

6.1 Popis ostalih sastojaka

Natrijev hidroksid

klorovodična kiselina

Voda za injekcije

6.2 Nekompatibilnosti

Osim onih navedenih u odjeljku 6.6, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima ili razrjeđivačima.

6.3 Rok trajanja

3 godine.

S mikrobiološkog gledišta, lijek se mora odmah upotrijebiti.

Nakon razrjeđivanja u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima, dokazana je kemijska i fizička stabilnost u primjeni na temperaturi od 2 do 8 °C do 24 sata. Ne preporučuje se čuvanje dulje od 24 sata ili zamrzavanje. Rashlađene otopine moraju se zagrijati na sobnu temperaturu prije upotrebe.

6.4 Posebne mjere opreza pri čuvanju

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Ne hladiti niti zamrzavati.

Za uvjete čuvanja razrijeđenog lijeka, vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklene bočice od 5 ml za jednokratnu upotrebu s nominalnim volumenom punjenja od 5 ml. Spremnik i komponente za zatvaranje sastoje se od: bočica od borosilikatnog kremenog stakla tipa I, sivih butilnih čepova obloženih teflonom i prešanih aluminijskih brtvi s plastičnim jezičkom koji se otvara. Svako pakiranje sadrži jednu bočicu od 5 ml.

Vistide se isporučuje u bočicama za jednu dozu. Djelomično korištene bočice moraju se baciti.

6.6 Posebne mjere opreza pri odlaganju i ostale informacije o rukovanju

Priprema i primjena

Bočice Vistidea treba vizualno pregledati prije upotrebe na prisutnost čestica i promjenu boje.

Pomoću štrcaljke, odgovarajuća doza Vistidea se prenosi iz bočice u infuzijski spremnik koji sadrži 100 ml 0,9%-tne fiziološke otopine pod aseptičnim uvjetima i dobro promiješa. Cijeli volumen se zatim infuzira intravenski konstantnom brzinom tijekom jednog sata pomoću standardne infuzijske pumpe. Vistide smije davati samo medicinsko osoblje s odgovarajućim iskustvom u skrbi za pacijente s AIDS-om.

Kemijska i fizikalna stabilnost Vistidea, pomiješanog s fiziološkom otopinom, ispitivana je u staklenim bocama i infuzijskim vrećicama izrađenim od polivinilklorida (PVC) ili etilen/propilen kopolimera, te u ventiliranim intravenskim setovima za davanje na bazi PVC-a. Druge vrste infuzijskih setova i vrećica nisu ispitivane.

Kompatibilnost s Ringerovom otopinom, otopinom Ringerovog laktata ili bakteriostatskim infuzijskim otopinama nije istražena.

Rukovanje i odlaganje

Preporučuju se odgovarajuće mjere opreza, uključujući upotrebu odgovarajuće sigurnosne opreme za pripremu, primjenu i zbrinjavanje Vistidea. Priprema otopine Vistidea spremne za upotrebu mora se provoditi u laminarnoj kutiji. Osoblje koje priprema otopinu spremnu za upotrebu mora nositi kirurške rukavice, zaštitne naočale i kirurške haljine zatvorenog prednjeg dijela s uskim manžetama. Ako Vistide dođe u dodir s kožom, mora se temeljito oprati i isprati vodom. Višak Vistidea i svi ostali materijali korišteni u pripremi i primjeni smjese moraju se staviti u čvrsto zatvorenu posudu otpornu na probijanje radi zbrinjavanja. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima.

Nabava probenecida

Probenecid se ne isporučuje s Vistideom, već se mora nabaviti od nositelja odobrenja za stavljanje probenecida u promet. Međutim, ako se pojave poteškoće u nabavi probenecida, za daljnje informacije potrebno je kontaktirati lokalnog predstavnika nositelja odobrenja za stavljanje Vistidea u promet (vidjeti također odjeljke 4.2 i 4.4).

7. VLASNIK ODOBRENJA

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Ujedinjeno Kraljevstvo

8. BROJ OVLAŠTENJA

EU/1/97/037/001

9. DATUM ODOBRENJA/OBNOVE ODOBRENJA

Datum početnog odobrenja: 23. travnja 1997.

Datum obnove odobrenja: 23. travnja 2007.

10. STATUS INFORMACIJA

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na mrežnim stranicama Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

DODATAK II

A. NOSITELJ PROIZVOĐAČKE DOZVOLE KOJI JE ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE U PROMET

B. UVJETI OVLAŠTENJA ZA
STAVLJANJE NA TRŽIŠTE

A. NOSITELJ PROIZVOĐAČKE DOZVOLE KOJI JE ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Gilead Sciences Limited IDA
Poslovni i tehnološki park Carrigtohill Co.
Cork Irska

B. UVJETI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U TRŽIŠTE

- UVJETI ILI OGRANIČENJA ZA PODNOŠENJE I
KORIŠTENJE DOZVOLJENO VLASNIKU DOZVOLE ZA
STAVLJANJE NA TRŽIŠTE BIT ĆE PROVEDENO

Lijekovi koji se izdaju na ograničeni liječnički recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, odjeljak 4.2).

- UVJETI ILI OGRANIČENJA U VEZI SIGURNOSTI
I UČINKOVITA UPOTREBA LIJEKA

Nije primjenjivo.

PRILOG III.

OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

INFORMACIJE O VANJSKOJ OMOTNICI

Sklopiva kutija

1. NAZIV LIJEKA

Vistide 75 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
Cidofovir

2. AKTIVNI SASTOJAK(CI)

Jedan ml sadrži 75 mg bezvodnog cidofovira. Jedna bočica sadrži 375 mg/5 ml bezvodnog cidofovira.

3. OSTALI DIJELOVI

Natrijev hidroksid

klorovodična kiselina

Voda za injekcije

Za daljnje informacije, molimo pogledajte uputu o lijeku.

4. OBLIK DOZIRANJA I SADRŽAJ

1 bočica 375 mg/5 ml

5. UPUTE ZA I VRSTE PRIMJENE

Samo za intravensku primjenu.

Razrijediti prije upotrebe.

Molimo pročitajte uputu o lijeku.

6. UPOZORENJE DA LIJEK ČUVATE IZVAN DOHVATA DJECE I
DRŽATI U MASKI

Lijek čuvajte izvan dohvata djece.

7. DALJNJA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. DATUM ISTEKA

Istek

9. POSEBNE UPUTE ZA ČUVANJE

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Ne hladiti niti zamrzavati.

10. AKO JE PRIMJENJIVO, POSEBNE MJERE OPREZA ZA
ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI NJEGA
OTPADNI MATERIJALI PODRIJETLA

11. IME I ADRESA VLASNIKA LJEKARNOG PROIZVODA

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Ujedinjeno Kraljevstvo

12. BROJ(E) AUTORIZACIJE

EU/1/97/037/001

13. IDENTIFIKACIJA SERIJE

Poglavlje B.:

14. OGRANIČENJE PRODAJE

Potreban recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. INFORMACIJE U BRAJLOVOM PISMU

Prihvaća se razlog zašto se Brailleovo pismo ne uključuje.

MINIMALNE INFORMACIJE O MALIM POSUDAMA

bočica

1. NAZIV LIJEKA I PUT(OVI) PRIMJENE

Vistide 75 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

Cidofovir

Samo za intravensku primjenu.

2. UPUTE ZA UPORABU

Razrijediti prije upotrebe.

Ne smije se ubrizgavati intraokularno.

3. DATUM ISTEKA

ISTOK

4. IDENTIFIKACIJA SERIJE

Mnogo

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI JEDINICAMA

375 mg/5 ml

6. DODATNJE INFORMACIJE

EU/1/97/037/001

B. UPUTE O LIJEKU

UPUTE ZA UPORABU: INFORMACIJE ZA KORISNIKA

Vistide 75 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju Cidofovir

Prije nego što počnete koristiti ovaj lijek, pažljivo pročitajte cijelu uputu o lijeku.

- Sačuvajte uputu o lijeku. Možda ćete je kasnije htjeti ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj lijek je propisan Vama osobno. Nemojte ga davati nikome drugome. Može naštetiti drugim ljudima, čak i ako imaju iste simptome kao i vi.
- Ako bilo koja od navedenih nuspojava značajno utječe na vas ili na vas
Ako primijetite bilo kakve nuspojave koje nisu navedene u ovoj uputi, molimo vas da obavijestite svog liječnika ili ljekarnika.

Ova uputa sadrži: 1. Što je Vistide i za što se koristi?

2. Što trebate znati prije upotrebe Vistidea?

3. Kako se Vistide treba koristiti?

4. Koje su moguće nuspojave?

5. Kako se Vistide treba čuvati?

6. Dodatne informacije

1. Što je Vistide i za što se koristi?

Vistide se koristi za liječenje infekcije oka zvane CMV retinitis kod pacijenata s AIDS-om (sindrom stečene imunodeficijencije). Vistide neće izliječiti vaš CMV retinitis, ali može poboljšati vaše stanje usporavanjem napredovanja bolesti.

Sigurnost i učinkovitost Vistidea kod bolesti koje nisu CMV retinitis kod pacijenata s AIDS-om nisu dokazane.

Vistide smiju davati samo medicinski stručnjaci (liječnici ili medicinske sestre) u bolnici.

Što je CMV retinitis?

CMV retinitis je infekcija oka uzrokovana citomegalovirusom (CMV). CMV napada mrežnicu oka i može oštetiti vid te na kraju dovesti do sljepoće. Rizik od razvoja CMV retinitisa ili drugih oblika bolesti povezanih s CMV-om, poput kolitisa (upale debelog crijeva), visok je kod pacijenata s AIDS-om. Liječenje CMV retinitisa potrebno je kako bi se smanjio rizik od sljepoće.

Vistide je antivirusni lijek koji inhibira replikaciju CMV-a ometanjem sinteze virusne DNA.

2. Što trebate znati prije upotrebe Vistidea?

Vistide se ne smije koristiti,

- ako ste preosjetljivi (alergični) na cidofovir ili bilo koji drugi sastojak Vistide sadrži sljedeće sastojke: • ako već imate bolest bubrega.

- ako ne možete uzimati lijek Probenecid zbog teške alergijske reakcije na Probenecid ili druge lijekove na bazi sulfonamida (npr. sulfametoksazol) .

Razgovarajte sa svojim liječnikom ako se bilo koja od ovih točaka odnosi na vas. Tada nećete primiti Vistide.

Pri korištenju Vistidea potreban je poseban oprez.

- Najznačajnija nuspojava liječenja Vistideom je oštećenje bubrega. Kako biste smanjili rizik od oštećenja bubrega, prije svake doze Vistidea primit ćete intravenske infuzije (fiziološku otopinu) , kao i tablete probenecida prije i nakon svake doze (za više informacija pogledajte odjeljak 3 u nastavku). Liječnik vas također može zamoliti da pijete puno tekućine. Liječnik će provjeriti funkciju vaših bubrega prije svake doze Vistidea. Ako se otkriju promjene u funkciji bubrega, liječnik može prekinuti liječenje Vistideom.
- Obavijestite svog liječnika ako imate šećernu bolest. Vistide treba koristiti s oprezom kod dijabetičara zbog potencijalno povećanog rizika od razvoja niskog intraokularnog tlaka (okularne hipotonije) .
- Tijekom liječenja Vistideom morat ćete redovito ići na preglede. Očni pregledi će se obaviti kako bi se provjerila moguća iritacija oka, upala ili oteklina. Ako osjetite bol, crvenilo ili svrbež oka ili promjenu vida, morate odmah obavijestiti svog liječnika.
- Vistide je kod životinja uzrokovao gubitak težine testisa i nizak broj spermija (hipospermiju). Iako takve promjene nisu uočene u kliničkim ispitivanjima Vistidea, mogu se pojaviti kod ljudi i dovesti do neplodnosti. Muški pacijenti moraju koristiti mehaničke metode kontracepcije (npr. kondome) tijekom i 3 mjeseca nakon liječenja Vistideom.
- Vistide se ne koristi za liječenje HIV infekcije. Vistide ne sprječava prijenos HIV-a na druge ljude. Stoga i dalje morate poduzeti mjere opreza kako biste izbjegli zarazu drugih.

Primjena kod djece i adolescenata

Primjena Vistidea kod djece nije ispitivana. Stoga se ovaj lijek ne smije koristiti kod djece.

Kada se Vistide koristi s drugim lijekovima

- Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate/koristite ili ste nedavno uzimali/koristili bilo koje druge lijekove, uključujući i one koji se mogu nabaviti bez recepta. Oni mogu stupiti u interakciju s Vistideom ili probenecidom.

Vrlo je važno da obavijestite svog liječnika ako uzimate druge lijekove koji mogu oštetiti vaše bubrege.

To uključuje:

- Lijekovi za liječenje HIV-1 infekcije i/ili kronične Infekcija hepatitisom koja sadrži tenofovir
- Aminoglikozidi, pentamidin ili vankomicin (za bakterijske infekcije)

- Amfotericin B (za gljivične infekcije)
- Foskarnet (za virusne infekcije)
- Adefovir (za HBV infekciju)

Ove lijekove treba prekinuti najmanje 7 dana prije upotrebe Vistidea.

- Probenecid može utjecati na način na koji djeluju drugi lijekovi koji se obično koriste za liječenje AIDS-a i bolesti povezanih s AIDS-om, poput zidovudina (AZT). Ako uzimate zidovudin, morate razgovarati sa svojim liječnikom o tome trebate li privremeno prestati uzimati zidovudin ili smanjiti dozu zidovudina za 50% u danima kada uzimate Vistide i probenecid.
- Moguće interakcije između Vistidea i inhibitora HIV proteaze još nisu istražene.

Kada se Vistide koristi s hranom i pićem

Prije nego što primite Vistide, trebali biste nešto pojesti. Liječnik vam također može reći da pijete puno tekućine prije nego što primite Vistide.

Trudnoća i dojenje

- Ne smijete primati Vistide ako ste trudni. Ako zatrudnite dok koristite ovaj lijek, morate odmah obavijestiti svog liječnika. Vistide je uzrokovao štetu nerođenim životinjama. Vistide se smije koristiti tijekom trudnoće samo ako potencijalna korist terapije opravdava rizike za nerođeno dijete. Ako biste mogli zatrudnjeti, morate koristiti pouzdanu metodu kontracepcije tijekom liječenja Vistideom i mjesec dana nakon toga kako biste spriječili trudnoću.
- Ne smijete primati Vistide ako dojite. Nije poznato prelazi li Vistide u majčino mlijeko. Budući da mnogi lijekovi prelaze u majčino mlijeko, dojilje moraju prekinuti liječenje Vistideom ili prekinuti dojenje ako ga nastave primati.
- Općenito, žene zaražene HIV-om ne bi smjele dojiti kako bi spriječile prijenos HIV-a. kako bi se izbjeglo prenošenje HIV-a na dojenče putem mlijeka.

Sposobnost vožnje i upravljanja strojevima

Vistide može uzrokovati privremene nuspojave poput umora ili slabosti. Ako vozite ili upravljate strojevima, razgovarajte o tome sa svojim liječnikom. Liječnik će uzeti u obzir vaše zdravstveno stanje i koliko dobro podnosite lijek te vas savjetovati trebate li se suzdržati od tih aktivnosti.

Važne informacije o određenim drugim sastojcima Vistidea

Ovaj lijek sadrži 2,5 mmol (ili 57 mg) natrija po bočici. Ako ste na dijeti s niskim udjelom natrija, molimo vas da to uzmete u obzir.

3. Kako se Vistide treba koristiti?

Vistide se primjenjuje kao intravenska infuzija (infuzija u venu). Ne smije se primjenjivati ni na koji drugi način, uključujući intraokularnu injekciju (izravna injekcija u oko) ili vanjsku primjenu (na kožu). Vistide smije primjenjivati samo liječnik ili medicinska sestra.

koji imaju relevantno iskustvo u liječenju pacijenata s AIDS-om.

Liječnik ili medicinska sestra prenose odgovarajuću dozu Vistidea iz bočice u infuzijsku vrećicu koja sadrži 100 ml 0,9%-tne (fiziološke) otopine.

Sadrži fiziološku otopinu. Cijeli sadržaj vrećice primjenjuje se u venu konstantnom brzinom infuzije tijekom 1 sata pomoću standardne infuzijske pumpe. Preporučena doza, učestalost primjene ili brzina infuzije ne smiju se prekoračiti. Dodatne informacije za zdravstvene djelatnike o načinu primjene Vistidea mogu se pronaći na kraju ove upute.

Kako bi se smanjio rizik od oštećenja bubrega, tablete probenecida i intravenske (fiziološke) infuzije moraju se davati svakog dana kada se daje infuzija Vistidea. (Vidi pododjeljke u nastavku, "Kako uzimati probenecid s Vistideom?" i "Kako se daju intravenske infuzije prije Vistidea?".)

Doziranje za odrasle

Doza koja vam je potrebna izračunat će se na temelju vaše tjelesne težine.

Početno liječenje:

Preporučena doza Vistidea za bolesnike s normalnom funkcijom bubrega je 5 mg po kg tjelesne težine. Primjenjuje se jednom tjedno tijekom dva uzastopna tjedna .

Doza održavanja

Počevši dva tjedna nakon završetka početnog liječenja, preporučena doza održavanja Vistidea za pacijente s normalnom funkcijom bubrega iznosi 5 mg po kg tjelesne težine. Primjenjuje se jednom svaka dva tjedna .

Prilagodba doze

Ako imate problema s bubrezima, liječenje Vistideom možda nije prikladno za vas. Prije svake infuzije Vistidea uzimat će se uzorci urina i/ili krvi kako bi se provjerila funkcija vaših bubrega. Ako postoje znakovi oštećene funkcije bubrega, doza Vistidea može se privremeno prekinuti ili terapija prekinuti, ovisno o vašim individualnim okolnostima.

Ako ste slučajno primili više Vistidea nego što je propisano, odmah obavijestite svog liječnika.

Kako se Probenecid uzima s Vistideom?

Probenecid tablete se daju kako bi se smanjio rizik od oštećenja bubrega. Morate uzimati probenecid tablete tri puta istog dana kada i Vistide, kao što je prikazano u donjoj tablici:

Vrijeme	doza
3 sata prije početka infuzije Vistidea	2 g probenecida
2 sata nakon završetka infuzije Vistidea	1 g probenecida
8 sati nakon završetka infuzije Vistidea	1 g probenecida
Ukupno	4 g probenecida

Probenecid se uzima samo istog dana kad i Vistide.

Kako se intravenske infuzije primjenjuju prije Vistidea?

Fiziološka otopina se primjenjuje kako bi se smanjio rizik od oštećenja bubrega. Prije svake doze Vistidea morate popiti ukupno jednu litru 0,9%-tne otopine soli.

Intravenski ćete primiti (fiziološku) otopinu soli (kao infuziju u venu). Otopina soli mora se primijeniti neposredno prije infuzije Vistidea tijekom 1 sata. Ako možete podnijeti dodatnu tekućinu, liječnik vam može dati drugu litru. U tom slučaju, druga litra otopine soli mora se primijeniti ili na početku infuzije Vistidea ili odmah nakon toga tijekom 1 do 3 sata. Liječnik vam također može savjetovati da pijete puno tekućine.

Ako imate dodatnih pitanja o primjeni ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Koje su moguće nuspojave?

Kao i svi lijekovi, Vistide može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svih.

Ove nuspojave obično nestaju kada se prekine liječenje Vistideom. Molimo Vas da odmah obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako bilo koja od navedenih nuspojava postane ozbiljna ili ako primijetite bilo koju nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Najčešća nuspojava uočena tijekom liječenja Vistideom je oštećenje bubrega.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 korisnika) uključuju nizak broj

- bijelih krvnih stanica, glavobolju, mučninu, povraćanje, proteine u mokraći, povišen kreatinin u serumu (mjera koja se koristi za određivanje funkcije bubrega), gubitak kose, osip, slabost/umor i vrućicu.

Česte nuspojave (mogu se javiti kod 1 do 10 od 100 korisnika.)

- Upala oka, snižen intraokularni tlak, teško ili otežano disanje, kratkoća daha, proljev i zimica.

Morate odmah prijaviti bilo kakvu bol, crvenilo ili svrbež oka ili bilo kakvu promjenu vida svom liječniku kako bi se vaše liječenje moglo preispitati.

Druge reakcije prijavljene nakon što je proizvod pušten u promet uključivale su zatajenje bubrega, oštećenje stanica bubrežnih tubula, upalu gušterače i oštećenje sluha.

Moguće nuspojave probenecida

Vrlo česte nuspojave koje mogu biti povezane s probenecidom (mogu se javiti kod više od 1 na 10 korisnika). Mučnina, povraćanje, osip i vrućica.

-

Česte nuspojave koje mogu biti povezane s probenecidom (mogu se javiti u 1 do 10 na 100 korisnika.)

- Glavobolje, slabost/umor, zimica i alergijske reakcije.

Kako biste smanjili rizik od mučnine i/ili povraćanja povezanih s uzimanjem probenecida, morate nešto pojesti prije svake doze. Vaš liječnik vam također može preporučiti uzimanje drugih lijekova, poput antiemetika (lijekova za sprječavanje povraćanja), antihistaminika i/ili paracetamola, kako bi se smanjile nuspojave probenecida.

Probenecid može uzrokovati i druge nuspojave, uključujući gubitak apetita, bol u desnim, crvenilo kože s osjećajem peckanja, gubitak kose, vrtoglavicu, smanjen broj crvenih krvnih stanica i često mokrenje. Javile su se reakcije preosjetljivosti s upalom kože, svrbežom, osipom i, rijetko, teškim alergijskim reakcijama i kožnim reakcijama. Postoje izvješća o smanjenom broju bijelih krvnih stanica, oštećenju jetre, oštećenju bubrega i uništavanju crvenih krvnih stanica. Nadalje, uočeno je smanjenje broja krvnih stanica i trombocita.

Stoga, prije nego što primite probenecid, vaš liječnik treba proučiti trenutne informacije o propisivanju u vezi s njegovom sigurnošću. Također biste trebali pročitati uputu o lijeku za probenecid.

5. Kako se Vistide treba čuvati?

Lijek čuvajte izvan dohvata djece.

Ne koristite ovaj lijek nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Ne hladiti niti zamrzavati.

Ovaj lijek se ne smije odlagati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako odložiti lijekove koji vam više nisu potrebni. To će pomoći u zaštiti okoliša.

6. Dodatne informacije

Što Vistide sadrži

Aktivni sastojak u Vistideu 75 mg/ml je cidofovir. Jedan mililitar sadrži 75 mg bezvodnog cidofovira. Jedna bočica sadrži 375 mg/5 ml bezvodnog cidofovira.

Ostali sastojci su:

- Natrijev hidroksid
- klorovodična kiselina
- Voda za injekcije

Kako Vistide izgleda i sadržaj pakiranja

Vistide se isporučuje u prozirnim staklenim bočicama kao sterilni koncentrat za otopinu za infuziju, koji sadrži 375 mg djelatne tvari, bezvodnog cidofovira, u 5 ml vode za injekcije (koncentracija: 75 mg/ml). Otopina se pH podešava natrijevim hidroksidom (i, ako je potrebno, klorovodičnom kiselinom) i ne sadrži konzervanse.

Farmaceutski poduzetnik
Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Ujedinjeno Kraljevstvo

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

Ako trebate dodatne informacije o lijeku, obratite se lokalnom predstavniku farmaceutske tvrtke.

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

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

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

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

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

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

Danska
Gilead Sciences Švedska AB
Tel.: +46 (0) 8 5057 1849

Nizozemska
Gilead Sciences Netherlands BV
Tel: +31 (0) 20 718 3698

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

Norveška
Gilead Sciences Švedska AB
Tel.: +46 (0) 8 5057 1849

Estonija
Gilead Sciences Švedska AB
Tel.: +46 (0) 8 5057 1849

Austrija
Gilead Sciences GesmbH
Tel: +43 1 260 830

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

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

Španjolska
Gilead Sciences, SL
Tel: +34 91 378 98 30

Portugal
Gilead Sciences, Lda.
Tel.: +351 21 7928790

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

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

Irska
Gilead Sciences d.o.o.
Tel.: +44 (0) 1223 897555

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

Island
Gilead Sciences Švedska AB
Telefon: + 46 (0) 8 5057 1849

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

Italija
Gilead Sciences Srl
Tel.: +39 02 439201

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

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

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

Latvija
Gilead Sciences Švedska AB
Tel.: +46 (0) 8 5057 1849

Ujedinjeno Kraljevstvo
Gilead Sciences d.o.o.
Tel.: +44 (0) 1223 897555

Litva
Gilead Sciences Švedska AB
Tel.: +46 (0) 8 5057 1849

Ova uputa o lijeku zadnji je put odobrena

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na mrežnim stranicama Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu/>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima i medicinskim stručnjacima:

Bočice Vistidea moraju se vizualno pregledati prije upotrebe. Ako se otkriju vidljive čestice (suspendirane tvari) ili promjena boje, bočica se ne smije koristiti.

Preporučuju se odgovarajuće mjere opreza, uključujući upotrebu odgovarajuće sigurnosne opreme za pripremu, primjenu i odlaganje Vistidea. Razrijeđena otopina Vistidea mora se pripremiti u laminarnoj protočnoj kutiji.

Osoblje koje priprema otopinu mora nositi kirurške rukavice, zaštitne naočale i kirurške haljine sa zatvorenim prednjim dijelom i čvrstim manžetama. Ako Vistide dođe u kontakt s kožom, mora se temeljito oprati vodom.

Odgovarajuća doza Vistidea mora se prenijeti iz bočice u infuzijsku vrećicu koja sadrži 100 ml 0,9%-tne (fiziološke) otopine soli. Cijeli sadržaj vrećice mora se primijeniti u venu pacijenta konstantnom brzinom infuzije tijekom 1 sata pomoću standardne infuzijske pumpe. Preporučena doza, učestalost primjene ili brzina infuzije ne smiju se prekoračiti.

Kemijska stabilnost Vistidea pomiješanog s fiziološkom otopinom dokazana je u staklenim bocama, infuzijskim vrećicama izrađenim od polivinilkloridnih (PVC) spojeva ili etilen/propilenskog kopolimera te u ventiliranim intravenskim setovima za primjenu na bazi PVC-a. Druge vrste infuzijskih setova i vrećica nisu istražene.

Kompatibilnost Vistidea s Ringerovom otopinom, otopinom Ringerovog laktata ili bakteriostatskim infuzijskim otopinama nije istražena.

S mikrobiološkog gledišta, lijek se mora odmah upotrijebiti.

Nakon razrjeđivanja u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima, dokazana je kemijska i fizička stabilnost pri uporabi na temperaturi od 2 do 8 °C do 24 sata. Ne preporučuje se čuvanje dulje od 24 sata ili zamrzavanje.

Rashlađene infuzijske vrećice moraju se zagrijati na sobnu temperaturu prije upotrebe.

Vistide se isporučuje u bočicama za jednu dozu. Djelomično korištene bočice moraju se baciti.