

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vistide 75 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti:

Ogni flaconcino contiene circa 2,5 mmol (o 57 mg) di sodio per flaconcino (5 ml) come costituente degli eccipienti. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione limpida.

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

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Prima di ciascuna somministrazione di Vistide, devono essere controllati i livelli di creatinina sierica e di proteinuria.

Vistide deve essere somministrato insieme a probenecid per via orale e ad una soluzione salina per via endovenosa come di seguito descritto (vedere paragrafo 4.4. per le raccomandazioni su un uso appropriato e paragrafo 6.6. per le informazioni relative alla fornitura di probenecid).

Posologia

*Adulti:*

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

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

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

*Soggetti anziani:*

La sicurezza d'impiego e l'efficacia di Vistide per il trattamento dell'infezione da CMV nei pazienti di età superiore ai 60 anni non sono state ancora stabilite. Dato che i soggetti anziani presentano spesso una riduzione della funzione

glomerulare, occorre valutare con particolare attenzione la funzionalità renale di questi pazienti, sia prima che durante la somministrazione di Vistide.

#### *Insufficienza renale:*

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

#### *Insufficienza epatica:*

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

#### *Popolazione pediatrica:*

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

#### Modo di somministrazione

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

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

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

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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

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

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

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Vistide deve essere usato solamente per infusione endovenosa e non deve essere somministrato mediante altre vie, inclusa l'iniezione endo-oculare o la via topica. L'infusione del farmaco deve essere praticata solamente in vene con adeguato flusso ematico che consenta una rapida diluizione e distribuzione.

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

#### Insufficienza renale/emodialisi

Il trattamento con Vistide non deve essere iniziato in pazienti con clearance della creatinina  $\leq 55$  ml/min o con proteinuria  $\geq 2+$  ( $\geq 100$  mg/dl) perché non si conoscono i dosaggi ottimali per la terapia d'attacco e di mantenimento nei pazienti con

compromissione renale da moderata a grave. L'efficacia e la sicurezza di cidofovir in queste condizioni non sono state stabilite.

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

#### Nefrotossicità

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

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

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

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

#### Prevenzione della nefrotossicità

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

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

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

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

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

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

#### Monitoraggio del paziente

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

#### Eventi oculari

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

#### Altre precauzioni

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

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

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

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

#### Eccipienti

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

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

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

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

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

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

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

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

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Donne potenzialmente fertili/Contracezione negli uomini e nelle donne:

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

##### Gravidanza:

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

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

##### Allattamento:

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

##### Fertilità:

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

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

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

#### 4.8 Effetti indesiderati

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

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

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazioni avverse</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Molto comune	Neutropenia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Molto comune	Cefalea
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Comune	Irite, uveite, ipotonia dell'occhio (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Non nota	<i>Compromissione dell'udito</i>
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Comune	Dispnea

<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Molto comune	Nausea, vomito
Comune	Diarrea
Non nota	<i>Pancreatite</i>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Molto comune	Alopecia, rash
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Molto comune	Proteinuria, aumento della creatinina (vedere paragrafo 4.4)
Comune	<i>Insufficienza renale</i>
Non comune	<i>Sindrome di Fanconi acquisita</i>
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Molto comune	Astenia, febbre
Comune	Brividi

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

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

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

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

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

#### 4.9 Sovradosaggio

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

#### Caratteristiche generali

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

#### Meccanismo d'azione

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

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

Cidofovir penetra nelle cellule per endocitosi in fase fluida e viene fosforilato a cidofovir monofosfato e successivamente a cidofovir difosfato. Gli effetti antivirali prolungati di cidofovir sono collegati all'emivita dei suoi metaboliti; cidofovir difosfato persiste nelle cellule con un'emivita di 17-65 ore ed un derivato fosfo-colinico ha un'emivita di 87 ore.

#### Attività antivirale

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

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

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

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

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

#### Resistenza virale

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

### Legame proteico *in vitro*

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

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

### Cancerogenesi

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

### Mutagenesi e tossicologia sulla riproduzione

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

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

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

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

I pazienti di sesso maschile devono essere avvertiti che cidofovir ha causato riduzione del peso testicolare e ipospermia nell'animale. Non sono stati osservati effetti indesiderati a carico della fertilità o della riproduzione in genere, a seguito di iniezioni endovenose di cidofovir somministrate una volta alla settimana a ratti maschi, per 13 settimane consecutive a dosi fino a 15 mg/kg/settimana. Le femmine di ratti trattate per via endovenosa una volta alla settimana con dosi pari a 1,2 mg/kg/settimana o più elevate, per periodi fino a 6 settimane prima dell'accoppiamento e per 2 settimane dopo l'accoppiamento, hanno evidenziato una riduzione nel numero della prole e dei nati vivi per nidata ed un aumento dei casi di riassorbimento precoce del feto per nidata. Gli studi sullo sviluppo perinatale e postnatale condotti su femmine di ratti trattate con iniezioni sottocutanee di cidofovir una volta al giorno a dosi fino a 1,0 mg/kg/die, a partire dal settimo giorno di

gestazione fino al 21.mo giorno dopo il parto (circa 5 settimane), non hanno evidenziato effetti avversi a carico della vitalità, crescita, comportamento, sviluppo sessuale o capacità riproduttiva della prole. La somministrazione giornaliera di cidofovir per via endovenosa durante il periodo dell'organogenesi, a dosi di 1,5 mg/kg/die nelle ratte gravide e a dosi di 1,0 mg/kg/die nelle coniglie gravide, ha causato una riduzione del peso corporeo del feto. Una significativa incidenza di anomalie fetali esterne, dei tessuti molli e dello scheletro, si è manifestata nei conigli trattati con 1,0 mg/kg/die, dose che è risultata tossica anche per la madre. Nessun effetto embriotossico è stato osservato alla dose di 0,5 mg/kg/die nelle ratte e 0,25 mg/kg/die nelle coniglie.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio idrossido  
Acido cloridrico  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

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

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

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

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

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

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

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

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

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

#### Metodo di preparazione e somministrazione

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

Con una siringa, estrarre il volume appropriato di Vistide dal flaconcino e trasferire in condizioni asettiche la dose in una sacca per infusione contenente 100 ml di soluzione salina isotonica allo 0,9%; mescolare accuratamente. Somministrare al paziente l'intero volume per via endovenosa, a velocità costante nell'arco di 1 ora, utilizzando una pompa per infusione

standard. La somministrazione di Vistide deve essere effettuata da personale sanitario con adeguata esperienza nella gestione di pazienti affetti da AIDS.

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

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

#### Manipolazione e smaltimento

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

#### Fornitura di probenecid

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

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Gilead Sciences International Limited  
Cambridge  
CB21 6GT  
Regno Unito

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

EU/1/97/037/001

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

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

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

01/2011

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