

**LISA I**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vistide 75 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga ml sisaldab 75 mg veevaba tsidofoviiri. Iga viaal sisaldab toimeainena 375 mg/5 ml veevaba tsidofoviiri.

Abiained:

Iga viaal sisaldab abiainena ligikaudu 2,5 mmol (või 57 mg) naatriumi (ühe 5 ml viaali kohta).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge lahus.

Ravimi kohandatud pH on 7,4.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Vistide on näidustatud CMV retiniidi raviks omandatud immuunpuudulikkuse sündroomiga (AIDS) täiskasvanutel, kellel pole neerutalitluse häireid. Vistide't tuleb kasutada ainult siis, kui muud ravimid on osutunud mitesobivaks.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab määrama arst, kellel on HIV infektsiooni ravi kogemus.

Enne Vistide igat manustamist tuleb määrata seerumi kreatiniini tase ja uriini valgusisaldus. Vistide't peab manustama koos suukaudse probenetsiidi ja intravenoosse isotoonilise naatriumkloriidi lahusega nagu on kirjeldatud allpool (vt lõik 4.4 vajalikke soovitusi ning lõik 6.6 probenetsiidi hankimise kohta käivat informatsiooni).

Annustamine

*Täiskasvanud:*

Indutseeriv ravi. Tsidofoviiri soovitatav annus on 5 mg/kehakaalu kg kohta (intravenoosse infusioonina konstantse kiirusega, kestvusega 1 tund) üks kord nädalas kahel järjestikusel nädalal.

Säilitusravi. Kaks nädalat pärast indutseeriva ravi lõppu on tsidofoviiri soovitatav säilitusannus 5 mg/kehakaalu kg kohta (intravenoosse infusioonina konstantse kiirusega, kestvusega 1 tund) üks kord kahe nädala järel.

Säilitusravi katkestamisel tsidofoviiriga tuleb arvestada kohalike HIV-infektsiooniga patsientide ravijuhistega.

*Eakad patsiendid:*

Üle 60-aastastel patsientidel ei ole Vistide ohutus ja efektiivsus CMV (tsütomegaloviiruse) ravis tõestatud. Kuna vanemaealistel isikutel on neerufunktsioon tihti alanenud, tuleb nimetatud patsientidel enne Vistide manustamist ja manustamise ajal hoolikalt hinnata neerutalitlust.

#### *Neerupuudulikkus:*

Neerupuudulikkuse [kreatiniini kliirens  $\leq 55$  ml/min või  $\geq 2+$  proteinuuria ( $\geq 100$  mg/dl)] korral on Vistide kasutamine vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### *Maksapuudulikkus:*

Vistide ohutus ja efektiivsus maksahaiguse korral ei ole tõestatud ja seetõttu tuleks seda ravimit sellel patsientide populatsioonil kasutada ettevaatusega.

#### *Lapsed:*

Vistide ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel pole tõestatud. Andmed puuduvad. Vistide't ei soovitata kasutada alla 18-aastastel lastel.

#### Manustamisviis

##### *Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid:*

Vistide lahustamisel, manustamisel ja jääkide hävitamisel tuleb järgida vastavaid ettevaatusabinõusid, sh kasutada sobivaid kaitsevahendeid. Vistide infusioonilahuse valmistamine peaks toimuma laminaarse õhuvooluga tõmbekapis. Vistide infusioonilahust valmistav töötaja peab kandma kummikindaid, kaitseprille ja kootud kätistega eest suletud kirurgilist tüüpi kitlit. Kui Vistide satub nahale, tuleb vastav piirkond rohke veega puhtaks pesta. (Vt lõik 6.6.)

Vistide on mõeldud ainult intravenoosseks infusiooniks. Soovituslikku annust, manustamissagedust ega infusioonikiirust ei tohi ületada. Vistide tuleb enne manustamist lahjendada 100 milliliitris 0,9% (füsioloogilises) naatriumkloriidi lahuses. See kogus tuleb manustada intravenoosselt ühe tunni jooksul püsiva kiirusega, kasutades infusioonipumpa. Et vähendada nefrotoksilisuse võimalust, tuleb manustada suukaudselt probenetsiidi ja prehydratsiooniks infundeerida täiendavalt isotoonilist lahust iga Vistide manustamiskorra ajal (vt lõik 4.4).

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Tsidofoviiri kasutamine on vastunäidustatud patsientidele, kes ei saa kasutada probenetsiidi või teisi sulfaate sisaldavaid ravimeid (vt lõik 4.4 Nefrotoksilisuse vältimine).

Vistide on vastunäidustatud neerupuudulikkusega patsientidel (vt lõik 4.2).

Vistide ja teiste potentsiaalselt nefrotoksiliste ravimite samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.4).

Vistide otsene intraokulaarne süste on vastunäidustatud; otsene süste võib põhjustada silmasisese rõhu märkimisväärset langust ning nägemise halvenemist.

### **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Vistide on mõeldud ainult intravenoosseks infusiooniks ja seda ei tohi manustada ühelgi teisel viisil, sh ei intraokulaarse süstena ega paiksel. Vistide't tuleb infundeerida ainult adekvaatse verevooluga veenidesse, et tagada kiire lahjendus ja jaotumine.

Vistide ohutus ja efektiivsus on tuvastatud vaid CMV-retiniiti põdevatel AIDSi haigetel täiskasvanutel.

#### Neerupuudulikkus/hemodialüüs

Ravi Vistide'ga ei tohi alustada patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on  $\leq 55$  ml/min või  $\geq 2+$  proteinuuria ( $\geq 100$  mg/dl), kuna optimaalsed alg- ja säilitusannused mõõduka kuni raske neerukahjustuse puhul ei ole teada. Tsidofoviiri efektiivsus ja ohutus ei ole nendes tingimustes kindlaks tehtud.

*High flux* hemodialüüs on vähendanud tsidofoviiri plasmakontsentratsiooni ligikaudu 75%. Hemodialüüsil on eemaldatud 51,9±11,0% annusest.

### Nefrotoksilisus

Tsidofoviiri manustamisel on annusest sõltuv nefrotoksilisus peamiseks annuse suurendamist piiravaks toksiliseks teguriks (vt lõik 4.8). Tsidofoviiri kasutamise ohutust ei ole hinnatud patsientidel, kes kasutavad teisi teadaolevalt potentsiaalselt nefrotoksilisi ravimeid (nt tenofoviir, aminoglükosiidid, amfoteritsiin B, foskarnet, intravenoosne pentamidiin, adefoviir ja vankomütsiin).

Vistide't ei tohi Fanconi sündroomi tekkimissohu tõttu manustada samaaegselt ravimitega, mis sisaldavad tenofoviirdisoproksiilfumaraati (vt lõik 4.5).

Potentsiaalselt nefrotoksiliste ravimite kasutamine soovitatakse lõpetada vähemalt 7 päeva enne tsidofoviirravi alustamist.

Patsientidel, keda raviti tsidofoviiriga annustes 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg või 10 mg/kg ilma samaaegse probenetsiidi manustamiseta, esines proksimaalset tubulaarkahjustust, sh glükosuuriat, seerumi fosfaatide, kusiha ja bikarbonaadi taseme alanemist ja seerumi kreatiniini taseme tõusu. Mõnedel patsientidel olid nefrotoksilisuse nähud osaliselt pöörduvad. Probenetsiidi samaaegne kasutamine on hädavajalik tsidofoviiri väljendunud nefrotoksilisuse vähendamiseks sellises ulatuses, et tsidofoviirravi kasu/riski suhe muutuks aktsepteeritavaks.

### Nefrotoksilisuse vältimine

Raviga peab kaasnema suukaudse probenetsiidi manustamine ja adekvaatne intravenoosne prehydratsioon naatriumkloriidi lahusega (vt lõigust 6.6 probenetsiidi hankimise kohta käivat informatsiooni) iga tsidofoviiri annuse saamise ajal. Kõik kliinilised uuringud tsidofoviiri kliinilise efektiivsuse hindamiseks tehti samaaegse probenetsiidi kasutamise foonil. Kaks grammi probenetsiidi tuleb manustada 3 tundi enne tsidofoviiri annust ja üks gramm 2 ning 8 tundi pärast tunniajalise tsidofoviiri infusiooni lõppu (kokku 4 grammi). Et vähendada probenetsiidi kasutamisega seotud võimalikku iiveldust ja/või oksendamist, tuleb julgustada patsiente sööma enne iga probenetsiidi annuse sissevõtmist. Võib vajalikuks osutada antiemeetikumi manustamine.

Patsientidel, kellel esineb probenetsiidi suhtes allergilisi või ülitundlikkusnähte (nt lööve, palavik, külmavärinad ja anafülaksia), tuleb kaaluda antihistamiinikumi ja/või paratsetamooli profülaktilist või raviotstarbelist kasutamist.

Tsidofoviiri manustamine on vastunäidustatud patsientidele, kellele pole võimalik probenetsiidi manustada ülitundlikkuse tõttu ravimi toimeaine või sulfaate sisaldavate ravimite suhtes. Tsidofoviiri kasutamist ilma kaasuva probenetsiidita ei ole kliiniliselt uuritud. Probenetsiidi desensitisatsiooni programmi ei soovitata.

Lisaks probenetsiidile peab patsient saama intravenoosselt ühe liitri 0,9% (füsioloogilist) naatriumkloriidi lahust vahetult enne iga tsidofoviiri infusiooni. Patsiendid, kes põhimõtteliselt taluvad suuremat vedelikukoormust, võivad saada kuni 2 liitrit 0,9% naatriumkloriidi lahust intravenoosselt iga tsidofoviiri infusiooniga. Esimene liiter infundeeritakse tunni aja jooksul vahetult enne tsidofoviiri manustamist ning teine liiter (kui see manustatakse) 1...3 tunni jooksul paralleelselt tsidofoviiri infusiooniga või kohe pärast tsidofoviiri infusiooni lõppu.

Ravi tsidofoviiriga tuleb lõpetada ning intravenoosne hydratsioon on soovitatav kui seerumi kreatiniini tõuseb  $\geq 44$   $\mu\text{mol/l}$  ( $\geq 0,5$  mg/dl) või kui ilmneb püsiv proteiinuuria  $\geq 2+$ . Kui ilmneb  $\geq 2+$  proteiinuuria, tuleb teha intravenoosne hydratsioon ja seejärel analüüsi korrata. Kui pärast vedeliku manustamist ilmneb uuesti  $\geq 2+$  proteiinuuria, tuleb ravi tsidofoviiriga lõpetada. Jätkuv tsidofoviiri manustamine patsientidele, kellel on püsiv  $\geq 2+$  proteiinuuria pärast intravenoosset hydratsiooni, võib viia proksimaalse tubulaarkahjustuseni, sh glükosuuria, seerumi fosfaatide, kusiha ja bikarbonaadi taseme alanemisele ja seerumi kreatiniini taseme tõusule.

Kui neerufunktsioonis esineb muutusi, tuleb ravi katkestada või lõpetada. Tsidofoviiri kasu/riski suhet ei ole siiani hinnatud patsientidel, kes on tsidofoviirist tingitud nefrotoksilisusest täielikult taastunud ja kellele hakatakse tsidofoviiri uuesti manustama.

#### Patsientide jälgimine

Proteinuuria on tsidofoviiri poolt indutseeritud nefrotoksilisuse varajane ja tundlik indikaator. Patsientidel, kes saavad tsidofoviiri, tuleb 24 tunni jooksul enne iga tsidofoviiri annuse manustamist määrata seerumi kreatiniinisaldus ja uriini valgusisaldus. Enne iga tsidofoviiri annuse manustamist tuleb kontrollida leukotsüütide valem (vt lõik 4.8).

#### Silmakahjustused

Tsidofoviirravi saavad patsiendid peavad regulaarselt käima oftalmoloogilises kontrollis, et avastada võimalikke uveidi/iriidi ja okulaarse hüpotoonia juhte. Ravi tsidofoviiriga tuleb lõpetada, kui uveit/iriit ei allu ravile paiksete kortikosteroididega, kui need haigused süvenevad või kui uveit/iriit tekivad uuesti pärast esialgset edukat ravi.

#### Muud

Tsidofoviiri puhul tuleb arvestada, et tegemist võib olla inimesele potentsiaalse kartsinogeeni (vt lõik 5.3).

Suhkurtõvega patsientidel tuleb tsidofoviiri kasutamisse suhtuda ettevaatusega, kuna on suurem oht silmasisese rõhu alanemiseks.

Meespatsiente tuleb teavitada, et tsidofoviir põhjustas loomadel munandite kaalu vähenemist ja hüpospermiat. Kuigi selliseid nähte ei täheldatud tsidofoviiri kliinilistes uuringutes, võivad need siiski inimestel ilmned ja põhjustada viljatust. Meestele tuleb soovitada kasutada rasestumisvastase vahendina tsidofoviiri ravi ajal ja 3 kuud pärast ravi lõppu barjäärimeetodit (vt lõigud 4.6 ja 5.3).

HIV ülekandumise vältimiseks tuleb jätkata sobivate ettevaatusabinõude kasutamist.

#### Abiained

Ravim sisaldab ligikaudu 2,5 mmol (või 57 mg) naatriumi viaali kohta, millega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

On olemas oht, et Vistide-ravi samaaegselt koos ravimitega, mis sisaldavad tenofoviir-disoproksiilfumaraati, võib suurendada farmakodünaamilist koostoimet ja Fanconi sündroomi tekkimisohtu (vt lõik 4.4).

Probenetsiid suurendab zidovudiini AUC-d. Patsiente, kellele manustatakse mõlemat ravimit, tuleb hoolikalt jälgida zidovudiinist tingitud hematoloogilise toksilisuse suhtes.

Teiste nukleosidi pöördtranskriptaasi inhibiitorite (NRTI) manustamisel koos probenetsiidiga, tuleb sobivate soovitusete saamiseks lugeda vastavate ravimite infolehti.

Tsidofoviiri/probenetsiidi ja HIV-vastaste ravimite või ravimite, mida sellel patsientide populatsioonil tavaliselt krooniliste viirusinfektsioonide, nagu C-hepatiitiviiruse (HCV) ja B-hepatiitiviirusega (HBV) seotud hepatiit, raviks kasutatakse, omavahelisi koostoimeid ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud.

On teada, et probenetsiid suurendab paljude ainete potentsiaalset kahjuriski (nt paratsetamool, atsükloviir, AKE inhibiitorid, aminosalitsüülhape, barbituraadid, bensodiasepiinid, bumetaniid, klofibraat, metotreksaat, famotidiin, furosemiid, mittesteroidsed põletikuvastased ained, teofülliin ja zidovudiin).

Seetõttu tuleb tsidofoviiri/probenetsiidi kasutamisel koos teiste ravimitega tutvuda eelnevalt probenetsiidi ametliku ravimi omaduste kokkuvõttega (või muu sobiva ravimiinfo allikaga) ning vastavate koosmanustatavate ravimite ravimiinfoga, et saada täielik ülevaade võimalikest koostoimetest ja muudest omadustest.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Fertiilses eas naised/kontratseptsioon meestel ja naistel:

Fertiilses eas peavad ravi ajal tsidofoviiriga ja pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Meestele tuleb soovitada kasutada rasestumisvastase vahendina tsidofoviiriravi ajal ja 3 kuud pärast ravi lõppu barjäärimeetodit (vt lõik 4.4).

##### Rasedus:

Tsidofoviiri kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Vistide't ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

##### Imetamine:

Ei ole teada, kas tsidofoviir/metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmine tuleb ravi ajal tsidofoviiriga lõpetada.

##### Fertiilsus:

Tsidofoviiri toimet meeste ja naiste fertiilsusele ei ole uuritud. Meespatsiente tuleb teavitada, et tsidofoviir põhjustas loomadel munandite kaalu vähenemist ja hüpospermiat. Kuigi selliseid nähte ei täheldatud tsidofoviiri kliinilistes uuringutes, võivad need siiski inimestel ilmned ja põhjustada viljatust.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tsidofoviir ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Ravi ajal tsidofoviiriga võib esineda kõrvaltoimena nt nõrkust. Arstil on soovitatav sellest patsiendile rääkida ning vastavalt patsiendi seisundile ja taluvusele anda individuaalne soovitus.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Allolevas tabelis on organsüsteemi klasside ja esinemissageduse kaupa ära toodud kliinilistes uuringutes või turustamisjärgselt täheldatud kõrvaltoimed. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$ ;  $< 1/100$ ) või teadmata sagedus (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Turustamisjärgselt täheldatud kõrvaltoimed on toodud kursiivkirjas.

**Kõrvaltoimed, mille seos tsidofoviiriga on kliiniliste uuringute või turustamisjärgse kogemuse alusel võimalik või tõenäoline**

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Kõrvaltoimed</b>
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Väga sage	Neutropeenia
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Väga sage	Peavalu
<b>Silma kahjustused</b>	
Sage	Iriit, uveiid, silma hüpotoonia (vt lõik 4.4)
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	
Teadmata sagedus	<i>Kuulmise halvenemine</i>

<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Sage	Düspnoe
<b>Seedetrakti häired</b>	
Väga sage	Iiveldus, oksendamine
Sage	Kõhulahtisus
Teadmata sagedus	<i>Pankreatiit</i>
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Väga sage	Juuste väljalangemine, lööve
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Väga sage	Proteinuuria, vere kreatiniinisalduse suurenemine (vt lõik 4.4)
Sage	<i>Neerupuudulikkus</i>
Aeg-ajalt	<i>Omandatud Fanconi sündroom</i>
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Väga sage	Asteenia, palavik
Sage	Külmavärinad

Mõned turustamisjärgselt teatatud neerupuudulikkuse (ja neerupuudulikkusega tõenäoliselt seotud kõrvaltoimete, näiteks vere kreatiniinisalduse suurenemine, proteinuuria ja glükosuuria) juhud on lõppenud letaalselt. Äge neerupuudulikkus on tekkinud ka juba pärast ainult ühe või kahe tsidofoviiri annuse manustamist.

Glükosuuria, proteinuuria/aminoatsiduuria, hüpourikeemia, hüpofosfateemia ja/või hüpokaleemia ilmumise korral tuleb koheselt kaaluda tsidofoviiriga seotud Fanconi sündroomi.

Alljärgnevas tabelis on toodud kõrvaltoimed, mille seos probenetsiidiga on kliiniliste uuringute kogemuse põhjal võimalik või tõenäoline

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Kõrvaltoimed</b>
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Sage	Peavalu
<b>Seedetrakti häired</b>	
Väga sage	Iiveldus, oksendamine
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Väga sage	Lööve
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Väga sage	Palavik
Sage	Asteenia, külmavärinad

Lisaks sellele võib probenetsiid põhjustada ka muid kõrvaltoimeid, nagu isutus, igemevalu, punetus, juuste väljalangemine, pearinglus, aneemia ja sage urineerimine. On teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest, nagu dermatiit, nahasügelus, urtikaaria ning harvadel juhtudel anafülaksia ja Stevensi-Johnsoni sündroom. Samuti on teatatud leukopeeniast, maksanekroosist, nefrootilisest sündroomist ja aplastilisest aneemiast. On tekkinud ka hemolüütiline aneemia, aga see võib olla seotud G6DP puudulikkusega. Seetõttu tuleb probenetsiidi kasutamisel koos tsidofoviiriga tutvuda eelnevalt probenetsiidi ametliku ravimi omaduste kokkuvõttega (või muu sobiva ravimiinfo allikaga), et saada täielik ülevaade võimalikest koostoimetest ja muudest probenetsiidi omadustest.

#### 4.9 Üleannustamine

On teatatud kahest tsidofoviiri üleannustamise juhust. Mõlemal juhul toimus see esimese annuse manustamisega ning rohkem tsidofoviiri ei manustatud. Üks patsient sai ühekordse annuse 16,4 mg/kg ja teine 17,3 mg/kg. Mõlemad patsiendid hospitaliseeriti ja nad said suukaudselt probenetsiidi ja hüdratsioonravi 3...7 päeva. Ühel tekkis mööduv neerufunktsiooni häire, teisel neerufunktsiooni muutusi ei esinenud (vt lõik 4.4).

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Viirusevastased ained süsteemseks kasutamiseks, nukleosiidid ja nukleotiidid v.a pöördtranskriptaasi inhibiitorid, ATC kood: J05AB12

#### Üldised andmed

Tsidofoviir on tsütidiini analoog, millel on *in vitro* ja *in vivo* aktiivsus inimese tsütomegaloviiruse (HCMV) vastu. HCMV tüved, mis on gantsükloviiri suhtes resistentsed, võivad olla tsidofoviiri suhtes tundlikud.

#### Toimemehhanism

Tsidofoviir pidurdab HCMV replikatsiooni viiruse DNA sünteesi selektiivse inhibeerimise teel. Biokeemilised andmed toetavad HSV-1, HSV-2 ja HCMV DNA polümeraaside selektiivset inhibeerimist tsidofoviirdifosfaadi, tsidofoviiri aktiivse intratsellulaarse metaboliidi poolt.

Tsidofoviirdifosfaat inhibeerib nimetatud viiruse polümeraase kontsentratsioonides, mis on 8...600 korda madalamad nendest, mis inhibeerivad inimese raku DNA alfa, beeta ja gamma polümeraase. Tsidofoviiri inkorporeerimine viiruse DNAsse põhjustab viiruse DNA sünteesi alanemist.

Tsidofoviir siseneb rakkudesse lahustunult endotsütoosi teel, fosforüülub tsidofoviirmonofosfaadiks ja seejärel tsidofoviirdifosfaadiks. Tsidofoviiri pikendatud antiviraalne toime tuleneb tema metaboliitide poolväärtusajast; tsidofoviirdifosfaat püsib rakusiseselt poolväärtusajaga 17...65-tundi ja tsidofoviirifosfaat-koliin ühendil on poolväärtusaeg 87 tundi.

#### Antiviraalne aktiivsus

Tsidofoviir on *in vitro* aktiivne HCMV (herpesviiruse perekonnast) suhtes. Antiviraalset aktiivsust on täheldatud madalamate kontsentratsioonide juures, kui on rakusurma esile kutsuvad kontsentratsioonid.

*In vitro* tundlikkus tsidofoviiri suhtes on ära toodud järgmises tabelis:

Tsidofoviiri inhibeeriv toime viiruse multiplikatsioonile rakukultuuris	
Viirus	IC <sub>50</sub> (µM)
Wild-type CMV isolaadid	0,7 (±0,6)
Gantsükloviir-resistentsed CMV isolaadid	7,5 (±4,3)
Foskarnet-resistentsed CMV isolaadid	0,59 (±0,07)

*In vivo* aktiivsus HCMV suhtes on leidnud kinnitust kontrollitud kliinilistes uuringutes, mille käigus raviti tsidofoviiriga CMV retiniiti AIDSi patsientidel. Statistiliselt oluline erinevus CMV retiniidi progresseerumise edasilükkumises oli tsidofoviiriga ravitud patsientide grupis võrreldes kontrollgrupiga. Keskmised ajavahemikud retiniidi progresseerumiseni olid kahes efektiivsuse uuringus (GS-93-106 ja GS-93-105) vastavalt 120 päeva ja mitte progresseerunud ravigrupis, võrrelduna 22 ja 21 päevaga mitteravitud (edasilükatud raviga) patsientide grupis.

GS-93-107 uuringus, mis viidi läbi patsientidel, kellel oli CMV retiniit pärast ravi muude ravimitega kordunud, oli keskmine ajavahemik retiniidi progresseerumiseni 115 päeva.

#### Viiruse resistentsus

*In vitro* selektsioonil gantsükloviir-resistentsete HCMV isolaatidega, täheldati ristresistentsust gantsükloviiri ja tsidofoviiri vahel HCMV DNA polümeraas-geeni gantsükloviir-selektiivsete mutatsioonide puhul, kuid mitte UL97 geeni mutatsioonide puhul. Foskarneti ja tsidofoviiri vahel ei



täheldatud ristresistentsust foskarnet-selektiivsete mutantide puhul. Tsidofoviir-selektiivsetel mutantidel oli täheldatav mutatsioon DNA polümeraaseeni ja ristresistentsus gantsükloviiri suhtes, kuid tundlikkus foskarneti suhtes.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Tsidofoviiri eliminatsiooni peamine tee on renaalne ekskretsioon glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarsekretsiooniga. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel leiti 80% kuni 100% intravenoosselt manustatud tsidofoviirist kuni 24 tundi hiljem muutumatul kujul uriinis. Uriinis ega seerumis pole avastatud tsidofoviiri metaboliite.

Tsidofoviiri ühetunnise infusiooni lõpus (annuses 5 mg/kg), manustatuna koos suukaudse probenetsiidiga, oli keskmine ( $\pm$ SD) seerumi kontsentratsioon 19,6 ( $\pm$  7,18)  $\mu$ g/ml. Seerumi kogukliirensi, jaotusruumala ja eliminatsiooni poolväärtusaja keskmised väärtused on vastavalt 138 ( $\pm$ 36) ml/h/kg, 388 ( $\pm$ 125) ml/kg ja 2,2 ( $\pm$ 0,5) h. Annus-sõltuvat kineetikat demonstreeriti tsidofoviiri üksikannustega 3 kuni 7,5 mg/kg.

### Seonduvus proteiinidega *in vitro*

*In vitro* seonduvus plasma või seerumi proteiinidega oli 10% või vähem tsidofoviiri kontsentratsioonivahemiku puhul 0,25...25  $\mu$ g/ml.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilistes loomuringutes selgus, et nefrotoksilisus on peamine annust limiteeriv toksilisus. Probenetsiidi nefroprotektiivset efekti demontseeriti 52-nädalases uuringus *cynomolgus*-ahvidel, kellele manustati tsidofoviiri intravenoosselt 2,5 mg/kg üks kord nädalas koos 1 g suukaudse probenetsiidiga.

### Kartsinogenees

26-nädalases intravenoosse toksilisuse uuringus täheldati märkimisväärselt piimanäärmete adenokartsinoomi juhtude tõusu emastel rottidel ning Zymbali-näärmete kartsinoomi nii emastel kui isastel rottidel, ja seda tsidofoviiri subterapeutiliste plasmakontsentratsioonide juures. Teises uuringus leiti, et üks kord nädalas 19 nädala jooksul subkutaanselt (0,6 mg/kg/nädalas) manustatud tsidofoviir põhjustas emastel rottidel piimanäärmete adenokartsinoomi. Mõlema uuringu puhul ilmnesis tuumorid 3 kuud kestnud manustamise jooksul. *Cynomolgus*-ahvidel, kes said tsidofoviiri intravenoosselt üks kord nädalas 52 nädala jooksul (annuses kuni 2,5 mg/kg/nädalas), tuumoreid ei leitud.

### Mutageensus ja reproduktsioonitoksilisus

Uuringud on näidanud, et tsidofoviir on klastogeenne kontsentratsioonis 100  $\mu$ g/ml *in vitro* ja embrüotoksiline rottidel ja küülikutel.

Tsidofoviir annuses kuni 5 mg/plaat ei indutseerinud mutageenset vastust metaboolse aktivatsiooni korral roti maksa S-9 fraktsiooniga ja ilma selleta, *Salmonella typhimurium*'iga läbi viidud mikrobiaalsetes testides nukleotiidipaaride asenduste või raaminihke mutatsioonide (Amesi test) esilekutsumiste hindamiseks ja *Escherichia coli*'iga läbi viidud uuringutes pöördmutatsioonide kindlakstegemiseks.

Hiirtel, kellele manustati kõhukelmesiseselt tsidofoviiri toksilisi annuseid ( $\geq$ 2000 mg/kg), täheldati *in vivo* mikrotoomadega polükromaatiliste erütrotsüütide hulga suurenemist.

*In vitro* kutsus tsidofoviir ilma metaboolse aktivatsioonita (S-9 fraktsioon) esile kromosomaalseid aberratsioone inimese perifeerse vere lümfotsüütides. Nelja uuritud tsidofoviiri kontsentratsiooni korral (vahemikus 12,5...100  $\mu$ g/ml) suurenesid tsidofoviiri kontsentratsioonist sõltuvalt kahjustatud metafaaside protsent ja aberratsioonide arv raku kohta.

Meespatsiente tuleb teavitada, et tsidofoviir põhjustas loomadel munandite kaalu vähenemist ja hüpospermiat. Tsidofoviiri manustamisel isastele rottidele 13 nädala vältel üks kord nädalas annuses

15 mg/kg/nädalas ei täheldatud kahjulikke toimeid viljakusele või üldisele reproduktiivsusele. Emastel rottidel, kellele manustati kuni 6 nädala vältel enne paaritumist ja kuni 2 nädala vältel pärast paaritumist tsidofoviiri üks kord nädalas veenisiseselt annuses 1,2 mg/kg/nädalas või enam, täheldati väiksemat pesakonna suurust ja väiksemat elussündide arvu pesakonna kohta ning sagedasemat varast resorptsiooni pesakonna kohta. Peri- ja postnataalse arengu uuringus, milles emastele rottidele manustati alates 7. tiinuse päevast kuni 21. sünnitusjärgse päevani (umbkaudu 5 nädala vältel) üks kord ööpäevas tsidofoviiri nahaaluselt annuses kuni 1,0 mg/kg/ööpäevas, ei täheldatud ebasoodsaid toimeid järglaste eluvõimelisusele, kasvule, käitumisele, seksuaalsele küpsemisele ja reproduktsioonivõimele. Tsidofoviiri igapäevane veenisine manustamine organogeneesi perioodil tiinetele rottidele annuses 1,5 mg/kg/ööpäevas ja tiinetele küülikutele annuses 1,0 mg/kg/ööpäevas põhjustas loodete kaalu vähenemist. Küülikutel suurenes märkimisväärselt loote väliste, pehmete kudede ja skeletianomaaliade esinemissagedus 1,0 mg/kg/ööpäevas annuste juures, mis oli toksiline ka emasloomale. Suurim annus, mille korral embrüotoksilist toimet ei täheldatud, oli rottidel 0,5 mg/kg/ööpäevas ja küülikutel 0,25 mg/kg/ööpäevas.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Naatriumhüdroksiid  
Soolhape  
Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimite ega lahustitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

Mikrobioloogilisest vaatepunktist lähtudes tuleb infusioonilahus kohe ära kasutada.

On näidatud, et valmislahus on temperatuuril 2...8°C keemiliselt ja füüsikaliselt stabiilne kuni 24 tundi, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Üle 24 tunni säilitamine ja sügavkülmas hoidmine ei ole soovitatav. Külmkapist võetud lahuseid tuleb enne manustamist soojendada toatemperatuurini.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Mitte hoida külmkapis või sügavkülmas.

Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

5 ml nominaalse täitmismahuga 5 ml läbipaistvates klaasviaalides. Esmase pakendi/sulguri osadeks on: I tüüpi läbipaistev borosilikaadist klaasviaal, teflonkattega hall butüülkummist kork ja alumiiniumist kinnitusrõngas koos plastikust kaanega. Pakendis on üks 5 ml viaal.

Vistide on saadaval ühekordseks kasutamiseks mõeldud viaalides. Osaliselt kasutatud viaalid tuleb hävitada.

## 6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

### Ettevalmistamine ja manustamisviis

Vistide viaale tuleb enne kasutamist visuaalselt kontrollida sademe või värvusemuutuse esinemise suhtes.

Aseptilistes tingimustes tuleb süstlaga võtta vajalik annus Vistide viaalist ning süstida see infusioonikotti, mis sisaldab 100 ml 0,9% (füsioloogilist) naatriumkloriidilahust ning korralikult segada. See kogus tuleb manustada intravenoosselt ühe tunni jooksul püsiva kiirusega, kasutades infusioonipumpa. Vistide manustamist võivad teostada meditsiinitöötajad, kellel on piisavalt kogemusi töös AIDSi patsientidega.

Füsioloogilise soolalahusega lahjendatud Vistide keemiline ja füüsikaline stabiilsus on tõestatud klaaspudelite, polüvinüülkloriidist (PVC) või etüleen/propüleenkopolümeerist infusioonikottide ja polüvinüülkloriidist (PVC) infusioonsüsteemide kasutamisel. Muud tüüpi infusioonisüsteemide ja infusioonikottide sobivust ei ole uuritud.

Sobivust Ringeri lahusega, Ringer-laktaadi lahusega või bakteriostaatiliste infusioonivedelikega ei ole hinnatud.

### Käsitsemine ja hävitamine

Vistide lahustamisel, manustamisel ja jääkide hävitamisel tuleb järgida vastavaid ettevaatusabinõusid, sh kasutada sobivaid kaitsevahendeid. Vistide infusioonilahuse valmistamine peab toimuma laminaarse õhuvooluga tömbekapis. Vistide infusioonilahust valmistav töötaja peab kandma kummikindaid, kaitseprille ja kootud kätistega eest suletud kirurgilist tüüpi kitlit. Kui Vistide satub nahale, tuleb vastav piirkond rohke veega puhtaks pesta. Kasutamata jäänud Vistide lahus ja kõik muud infusioonilahuse valmistamisel ja manustamisel kasutatud materjalid tuleb saata hävitamisele lekke- ja torkekindlas konteineris. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

### Probenetsiidi hankimine

Probenetsiidi ei tarnita koos preparaadiga Vistide ja see tuleb hankida kohalikult probenetsiidi müügiloa hoidjalt. Kui probenetsiidi hankimisel on raskusi, võib vastava teabe saamiseks pöörduda ka Vistide kohaliku müügiloa hoidja poole (vt ka lõigud 4.2 ja 4.4).

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gilead Sciences International Limited  
Cambridge  
CB21 6GT  
Ühendkuningriik

## 8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/97/037/001

## 9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamine: 23. aprill 1997  
Müügiloa uuendamine: 23. aprill 2007

## 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

**LISA II**

- A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST**
- B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**

**A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

**B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**

- **MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

- **TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA TÕHUSAT KASUTAMIST**

Ei ole kohaldatav.

**LISA III**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

Ravimil on müügiluba lõppenud

**A. PAKENDI MÄRGISTUS**

Ravimil on müügiluba lõppenud



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**Karp**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vistide 75 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat  
Tsidofoviir

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml sisaldab 75 mg veevaba tsidofoviiri. Iga viaal sisaldab 375 mg/5 ml veevaba tsidofoviiri.

### 3. ABIAINED

Naatriumhüdroksiid  
Soolhape  
Süstevesi

Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal  
375 mg/5 ml

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Ainult intravenoosseks kasutamiseks.  
Enne kasutamist lahjendada.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Mitte hoida külmkapis või sügavkülmas.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS**

Gilead Sciences Intl Ltd  
Cambridge  
CB21 6GT  
Ühendkuningriik

**12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

EU/1/97/037/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**

**Viaal**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Vistide 75 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat  
Tsidofoviir  
Ainult intravenosseks kasutamiseks.

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne kasutamist lahjendada.  
Mitte kasutada intraokulaarseks süsteks.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

375 mg/5 ml

**6. MUU**

EU/1/97/037/001

**B. PAKENDI INFOLEHT**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

### Vistide 75 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat Tsidofoviir

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

#### Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Vistide ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Vistide kasutamist
3. Kuidas Vistide't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Vistide't säilitada
6. Lisainfo

#### 1. Mis ravim on Vistide ja milleks seda kasutatakse

**Vistide't kasutatakse silmainfektsiooni – CMV retiniidi – raviks AIDSi (omandatud immuunpuudulikkuse sündroom) haigetel.** Vistide ei ravi lõplikult CMV retiniiti, kuid võib parandada teie seisundit lükates edasi haiguse progresseerumist.

Vistide ohutus ja efektiivsus on tuvastatud vaid CMV-retiniiti põdevatel AIDSi haigetel.

Vistide't peab haiglas manustama meditsiinitöötaja (arst või meditsiiniõde).

#### Mis on CMV retiniit?

CMV retiniit on silmainfektsioon, mille põhjustajaks on viirus nimega tsütomegaloviirus (CMV). CMV ründab reetinat ja võib põhjustada nägemise kadu ja pimedaksjäämist. AIDSiga patsiendid on kõrge riskiga CMV retiniidi suhtes, aga ka muude CMV haiguste nagu soolepõletiku (põletikuline soolehaigus) suhtes. CMV retiniidi ravi on vajalik vältimaks võimalikku pimedaksjäämist.

Vistide on viirusevastane ravim, mis blokeerib CMV replikatsiooni, sekkudes viiruse DNA produktsiooni.

#### 2. Mida on vaja teada enne Vistide kasutamist

##### Ärge kasutage Vistide't

- kui te olete allergiline (*ülitundlik*) tsidofoviiri või Vistide mõne koostisosa suhtes
- kui teil on kunagi olnud neeruhaigus
- kui te ei saa kasutada ravimit nimega **probenetsiid**, kuna te olete probenetsiidi või mõne sulfa-rühma sisaldava ravimi (nt sulfametoksasool) suhtes allergiline

Kui teie puhul kehtib ükskõik milline eelnimetatud tingimus, pidage nõu oma arstiga. **Teile ei tohi Vistide't manustada.**

## Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Vistide

- **Vistide kasutamisel on peamiseks kõrvaltoimeks neerukahjustus.** Selleks, et vähendada neerukahjustuse ohtu, tehakse teile enne iga Vistide annuse manustamist **tilkinfusiooni (füsioloogilise lahusega)** ja antakse **probenetsiidi tablette** iga kord enne ja pärast Vistide manustamist (enama teabe saamiseks vt allolevat lõiku 3). Samuti võib arst soovitada teil juua palju vedelikku. Arst kontrollib alati neerufunktsiooni enne iga Vistide manustamist. Kui ilmnevad neerutalitluse muutused, võidakse ravi Vistide'ga lõpetada.
- **Rääkige oma arstile, kui põete diabeeti (suhkurtõbi).** Diabeediga patsientidel tuleb ravimit Vistide kasutada ettevaatusega, kuna on oht silmasisese rõhu alanemiseks (*okulaarne hüpotoonia*).
- **Vistide'ga teostatava ravi ajal peaksite te võimaliku silmaärrituse, -põletiku või -turse tekkeohtu tõttu regulaarselt silmaarsti juures läbivaatustel käima. Te peaksite oma arstile otsekohe ütlema, kui teil tekivad silmade valu, punetus või sügelus või muutused nägemises.**
- Vistide põhjustas loomadel munandite kaalu vähenemist ja sperma hulga vähenemist (*oligospermia*). Kuigi Vistide inimuuringutes ei ole selliseid nähte täheldatud, ei saa siiski välistada samade nähtude ilmnemist ja viljatuse tekkimist ravi käigus. **Mehed peavad kasutama ravi ajal Vistide'ga ja 3 kuud pärast ravi lõppu rasestumisvastase vahendina barjäärimeetodit.**
- Vistide't ei kasutata HIV-infektsiooni raviks. Vistide kasutamine ei peata HIV-infektsiooni edasi andmist teistele inimestele, seega **peate te jätkama ettevaatusabinõude kasutamist, et vältida teiste inimeste nakatamist.**

## Kasutamine lastel

Vistide't ei ole uuritud lastel. Seepärast ei tohiks seda ravimit lastel kasutada.

## Kasutamine koos teiste ravimitega

- **Palun informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid,** kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid, sest neil võib olla koostoimeid Vistide või probenetsiidiga.

**Väga oluline on rääkida oma arstiga, kui te võtate teisi ravimeid, mis võivad kahjustada teie neere.**

Nende hulka kuuluvad:

- tenofoviiri sisaldavad ravimid, mida kasutatakse HIV-1-infektsiooni ja/või kroonilise B-hepatiidi viiruse raviks;
- aminoglükosiidid, pentamidiin või vankomütsiin (bakteriaalsete infektsioonide korral);
- amfoteritsiin B (seennakkuste korral);
- foskarnet (viirusnakkuste korral);
- adefoviir (HIV-infektsiooni korral).

Nende ravimite manustamine tuleb **vähemalt 7 päeva** enne Vistide manustamist lõpetada.

- Probenetsiid võib omada koostoimeid teiste ravimitega, mida tavaliselt kasutatakse AIDSi ja AIDSiiga seotud haiguste ravimiseks, nt zidovudiin (AZT). Kui võtate zidovudiini, pidage oma arstiga nõu, kas ajutiselt zidovudiini manustamine lõpetada või vähendada zidovudiini kogust 50% neil päevadel, kui kasutate ravimit Vistide ja probenetsiidi.

- Võimalikke koostoimeid Vistide ja HIV proteaasi inhibiitorite vahel ei ole uuritud.

### Vistide kasutamine koos toidu ja joogiga

Enne Vistide manustamist **peaks sööma**. Arst võib soovitada teil juua palju vedelikku enne Vistide manustamist.

### Rasedus ja imetamine

- **Kui olete rase, ei tohi teid Vistide'ga ravida.** Kui rasedute ravi ajal, informeerige koheselt oma arsti. Vistide põhjustas loomadel lootekahjustusi ning seda ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul kui saadav kasu ületab riski lootele. **Kui teil on võimalus raseduda, peate te rasedumise vältimiseks kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid** nii ravi ajal Vistide'ga kui ka 1 kuu pärast ravi lõppu.
- **Kui toidate last rinnaga, ei tohi teid Vistide'ga ravida.** Pole teada, kas Vistide kandub rinnapiima kaudu imikule. Et paljud ravimid erituvad rinnapiima, tuleb lõpetada ravi Vistide'ga või lõpetada rinnaga toitmine, kui jätkatakse Vistide saamist.
- **Naised, kes on nakatunud HIViga ei tohiks last rinnaga toita,** et vältida HIVi edasikandumist rinnapiima kaudu vastsündinule.

### Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Vistide võib põhjustada lühiajalist väsimust ja nõrkust. **Kui peate juhtima autot või töötama mehhanismidega, pidage oma arstiga nõu**, kas on vajalik need tegevused ajutiselt katkestada seoses teie individuaalse ravimitaluvuse ja tervisliku seisundiga.

### Oluline teave mõningate Vistide koostisainete suhtes

Ravim sisaldab 2,5 mmol (või 57 mg) naatriumi vialali kohta, millega tuleb arvestada, kui olete kontrollitud naatriumisaldusega dieedil.

## 3. Kuidas Vistide't kasutada

**Vistide't manustatakse intravenoosse (veenisisese) infusioonina.** Seda ei tohi manustada ühelgi teisel viisil, sh ei silmasisese süstena (otse silma süstituna) ega paiksel (nahale kantuna). Vistide't peab manustama arst või meditsiiniõde, kellel on asjakohased kogemused AIDSi nakatunud inimeste ravimisel.

Arst või meditsiiniõde võtab vajaliku koguse Vistide't vialalist ning viib selle infusioonikotti, mis sisaldab 100 ml 0,9% (füsioloogilist) naatriumkloriidilahust. Kogu infusioonikoti sisu manustatakse teie veeni püsiva kiirusega tunni aja jooksul, kasutades infusioonipumpa. Soovitud annust, manustamise kiirust ja sagedust ei tohi ületada. Käesoleva infolehe lõpus on tervishoiutöötajatele lisateave Vistide manustamise kohta.

**Selleks, et vähendada neerukahjustuse riski, tuleb igal Vistide infusiooni tegemise päeval manustada probenetsiidi tablette ja teha tilkinfusioon (naatriumkloriidilahusega).** (Vt allpool olevaid alalõike „Kuidas võtta koos Vistide'ga probenetsiidi tablette?“ ja „Kuidas intravenoosseid lahuseid manustatakse koos Vistide'ga“.)

### Annus täiskasvanutele

Vajalik annus arvutatakse teie kehakaalu põhjal.

### **Sissejuhatav (indutseeriv) ravi**

Vistide soovitatav annus normaalse neerufunktsiooniga patsientidel on 5 mg/kehakaalu kg kohta, manustatuna **kord nädalas kahe järjestikuse nädala jooksul**.

### **Säilitusravi**

Kaks nädalat pärast sissejuhatava ravi lõppu on Vistide säilitusannus normaalse neerufunktsiooniga patsientidel 5 mg/kehakaalu kg kohta, manustatuna **üks kord kahe nädala järel**.

### **Annuse kohandamine**

**Kui teil on probleemid neerudega**, ei pruugi Vistide-ravi teile sobida. Enne Vistide manustamist tehakse nii vere kui uriinianalüüs, et selgitada välja neerufunktsiooni seisukord. Kui selgub probleem neerudega, võidakse Vistide annust vähendada või ravi lõpetada.

Kui teile on juhuslikult manustatud suurem annus ravimit Vistide kui teile ette nähtud, **teatage sellest kohe oma arstile**.

### **Kuidas võtta koos Vistide'ga probenetsiidi tablette**

**Probenetsiidi tablette antakse, et vähendada neerukahjustuse tekkeriski**. Te peate Vistide manustamise päeval saama suukaudselt kolm annust probenetsiidi tablette, nagu on näidatud alltoodud tabelis.

<b>Aeg</b>	<b>Annus</b>
3 tundi enne Vistide infusiooni alustamist	2 g probenetsiidi
2 tundi pärast Vistide infusiooni lõppemist	1 g probenetsiidi
8 tundi pärast Vistide infusiooni lõppemist	1 g probenetsiidi
<b>Kokku</b>	<b>4 g probenetsiidi</b>

Probenetsiidi võetakse ainult samal päeval, kui manustatakse Vistide't.

### **Kuidas intravenoosseid lahuseid manustatakse koos Vistide'ga**

**Füsioloogilist lahust tuleb manustada neerukahjustuse ohu vähendamiseks**. Enne iga Vistide manustamist manustatakse teile intravenoosselt (veenisisese infusiooniga) 1 liiter 0,9%-list soolalahust (füsioloogilist lahust). Füsioloogilist lahust manustatakse ühe tunni vältel vahetult enne Vistide veenisest infusiooni. Kui te olete võimeline taluma täiendava vedeliku manustamisest tulenevat koormust, võib teie arst manustada teile veel 1 liitri 0,9%-list soolalahust. Viimasel juhul manustatakse teine liiter 1...3 tunni vältel kas samaaegselt koos Vistide infusiooniga või vahetult pärast seda. Samuti võib teie arst soovitada teil rohkelt vedelikku juua.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, **pidage nõu oma arsti või apteekriga**.

### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka Vistide põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimed kaovad tavaliselt, kui ravi Vistide'ga lõpetatakse. **Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile**.

Kõige sagedasem kõrvaltoime Vistide puhul on neerukahjustus.



### **Väga sagedased kõrvaltoimed**

*(Võivad esineda rohkem kui ühel kasutajal kümnest)*

- vere valgeliblede arvu vähenemine, peavalu, iiveldus, oksendamine, valk uriinis, seerumi kreatiniinisalduse suurenemine (neerufunktsiooni näitaja), juuste väljalangemine, lööve, nõrkus /väsimus ja palavik.

### **Sagedased kõrvaltoimed**

*(Võivad esineda ühel kuni kümnel kasutajal 100st)*

- silmapõletik, alanenud silmasisene rõhk, raske või pingutatud hingamine, õhupuudustunne, kõhulahtisus ja külmavärinad.

**Igasugusest valust, silma punasusest või sügelusest ning nägemise muutusest tuleb kohe arstile teatada**, et vajadusel ravi korrigeerida.

Turustamisjärgselt on täheldatud veel neerupuudulikkust, neerutorukese rakkude kahjustust, kõhunäärme põletikku ja kuulmise halvenemist.

### **Probenetsiidi võimalikud kõrvaltoimed**

#### **Väga sagedased probenetsiidiga võimalikult seotud kõrvaltoimed**

*(Võivad esineda rohkem kui ühel kasutajal kümnest)*

- iiveldus, oksendamine, lööve ja palavik.

#### **Sagedased probenetsiidiga võimalikult seotud kõrvaltoimed**

*(Võivad esineda ühel kuni kümnel kasutajal 100st)*

- peavalu, nõrkus/väsimus, külmavärinad ja allergilised reaktsioonid.

Et vähendada probenetsiidist tingitud iivelduse ja/või oksendamise ohtu, **tuleb iga kord enne tablettide võtmist süüa**. Kõrvaltoimete vähendamiseks võib teie arst määrata teile muid ravimeid, näiteks antiemeetikume (oksendamisvastased ravimid), antihistamiinseid ravimeid ja/või paratsetamooli.

Lisaks sellele võib probenetsiid põhjustada ka muid kõrvaltoimeid, nagu isutus, igemevalu, punetus, juuste väljalangemine, pearinglus, vere punaliblede arvu vähenemine ja sage vedeliku väljutamine (urineerimine). Teatatud on ülitundlikkusreaktsioonidest, nagu nahapõletik, nahasügelus, nõgeslööve ning harvadel juhtudel rasked allergilised reaktsioonid ja rasked nahareaktsioonid. Samuti on teatatud vere valgeliblede arvu vähenemisest, maksatoksilisusest, neerutoksilisusest ja vere punaliblede lagunemisest. Esinenud on ka vere punaliblede arvu ja vereliistakute arvu vähenemist.

Seetõttu peab arst enne probenetsiidi teile määramist tutvuma eelnevalt probenetsiidi ravimiinfoga, et saada täielik ülevaade selle kasutamise ohutusest. **Te peate samuti lugema probenetsiidi pakendi infolehte.**

### **5. Kuidas Vistide't säilitada**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Vistide't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil.

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Mitte hoida külmkapis või sügavkülmas.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Lisainfo

### Mida Vistide sisaldab

**Vistide 75 mg/ml toimeaine on tsidofoviir.** Üks ml sisaldab 75 mg veevaba tsidofoviiri. Iga viaal sisaldab 375 mg/5 ml veevaba tsidofoviiri.

### Abiained on

- Naatriumhüdroksiid
- Soolhape
- Süstevesi

### Kuidas Vistide välja näeb ja pakendi sisu

Vistide on saadaval steriilse infusioonilahuse kontsentratsioonina läbipaistvates klaasviaalides, mis sisaldavad 375 mg veevaba tsidofoviiri 5 ml-s süstevees, kontsentratsiooniga 75 mg/ml. Lahuse pH on tasakaalustatud naatriumhüdroksiidiga (ja vajadusel soolhappega) ja ei sisalda säilitusaineid.

### Müügiloa hoidja

Gilead Sciences International Limited  
Cambridge  
CB21 6GT  
Ühendkuningriik

### Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

### 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

### Malta

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

### Danmark

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

### Nederland

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

### Deutschland

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

### Norge

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

### Eesti

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

### Österreich

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**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

**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

**Infoleht on viimati kooskõlastatud**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu/>.

Järgnev informatsioon on mõeldud ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale:

Vistide viaale tuleb enne manustamist visuaalselt hinnata. Viaali ei tohi kasutada, kui on näha sadet või lahuse värvumist.

Vistide lahustamisel, manustamisel ja jääkide hävitamisel tuleb järgida vastavaid ettevaatusabinõusid, sh kasutada sobivaid kaitsevahendeid. Vistide lahjendamine peab toimuma tõmbekapis. Meditsiinipersonal peab kandma kaitseprille, kindaid ja kootud kätistega eest kinnist kirurgilist tüüpi kitlit. Kui Vistide satub nahale, tuleb see koheselt veega maha pesta ja hoolikalt loputada.

Vajaliku kogus Vistide't tuleb võtta viaalist ning viia infusioonikotti, mis sisaldab 100 ml 0,9% (füsioloogilist) naatriumkloriidilahust. Kogu infusioonikoti sisu tuleb manustada patsiendi veeni

püsiva kiirusega tunni aja jooksul, kasutades infusioonipumpa. Soovitatud annust, manustamise kiirust ja sagedust ei tohi ületada.

Füsioloogilise soolalahusega lahjendatud Vistide keemiline ja füüsikaline stabiilsus on tõestatud klaaspudelite, polüvinüülkloriidist (PVC) või etüleen/propüleen kopolümeerist infusioonikottide ja PVCst infusioonisüsteemide kasutamisel. Muud tüüpi infusioonisüsteemide ja infusioonikottide sobivust ei ole uuritud.

Vistide sobivust Ringeri lahusega, Ringeri laktaadilahusega või bakteriostaatiliste infusioonilahustega ei ole uuritud.

**Mikrobioloogilisest vaatepunktist lähtudes tuleb infusioonilahus kohe ära kasutada.**

**On näidatud, et valmislahus on temperatuuril 2°C...8°C keemiliselt ja füüsiliselt stabiilne kuni 24 tundi, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.** Üle 24 tunni säilitamine või hoidmine sügavkülmas ei ole soovitatav. Külmkapist võetud lahuseid tuleb enne manustamist soojendada toatemperatuurini.

Vistide on saadaval ühekordselt kasutatavates viaalides. Osaliselt kasutatud viaal tuleb hävitada.