

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vistide 75 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 75 mg vedetöntä sidofoviiriä. Yksi injektio-pullo sisältää vaikuttavana aineena 375 mg/5 ml vedetöntä sidofoviiriä.

Apuaineet:

Yksi injektio-pullo sisältää apuaineiden osana noin 2,5 mmol (tai 57 mg) natriumia injektio-pulloa (5 ml) kohti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas liuos.

Valmisteen pH on 7,4.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Vistide on tarkoitettu CMV (sytomegalovirus)-retiniitin hoitoon aikuisilla, joilla on hankinnainen immuunikato-oireyhtymä (AIDS) mutta ei munuaisten toimintahäiriötä. Vistideä olisi käytettävä vain, jos muita lääkkeitä ei pidetä potilaalle sopivina.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Seerumin kreatiniini- ja virtsan proteiinipitoisuudet on määritettävä ennen jokaista Vistide-annosta. Vistide on annettava suun kautta annettavan probenesidin ja laskimoon annettavan keittosuolaliuoksen kanssa jäljempänä kuvatulla tavalla (katso asiaa koskevat suositukset kohdasta 4.4 ja probenesidin saantitiedot kohdasta 6.6).

Annostus

*Aikuiset:*

Aloitushoito. Sidofoviirin suositusannos on 5 mg/painokilo (infusoituna tasaisella nopeudella laskimoon yhden tunnin kuluessa) kerran viikossa kahden peräkkäisen viikon ajan.

Ylläpitohoito. Ylläpitohoito aloitetaan kahden viikon kuluttua aloitushoidon päättymisestä.

Ylläpitohoitoon suositeltu sidofoviiriannos on 5 mg/painokilo (infusoituna tasaisella nopeudella laskimoon yhden tunnin kuluessa) joka toinen viikko.

Sidofoviirilla annetun ylläpito-hoidon lopettamista harkittaessa on otettava huomioon HIV-potilaiden hoidosta annetut paikalliset suositukset.

*Iäkkäät potilaat:*

Vistiden turvallisuutta ja tehoa CMV-retiniitin hoidossa yli 60-vuotiailla potilailla ei ole varmistettu. Koska glomerulusten toiminta on iäkkäillä henkilöillä usein heikentynyt, munuaisten toimintaa on arvioitava erityisen tarkoin ennen Vistide-hoidon aloittamista ja sen aikana.

#### *Munuaisten vajaatoiminta:*

Munuaisten vajaatoiminta [kreatiniinipuhdistuma  $\leq 55$  ml/min tai proteinuria  $\geq 2+$  ( $\geq 100$  mg/dl)] on vasta-aihe Vistiden käytölle (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### *Maksan vajaatoiminta:*

Vistiden turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu potilailla, joilla on jokin maksasairaus, ja siksi varovaisuutta on noudatettava Vistiden käytössä tällaisille potilaille.

#### *Lapsipotilaat:*

Vistiden turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Vistiden käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella.

#### **Antotapa**

##### *Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet:*

Vistide-infuusioliuoksen käyttövalmiiksi saattamisessa, annossa ja hävittämisessä suositellaan riittäviä varotoimenpiteitä, joihin kuuluu myös asianmukaisten suojavälineiden käyttö. Vistide-infuusioliuos on saatettava käyttövalmiiksi laminaari-ilmavirtauskaapissa. Käytä käyttövalmiiksi saattamisen yhteydessä suojakäsineitä, suojalaseja ja selästä suljettavaa suojatakia, jossa on neuleresoreilla varustetut hihansuut. Jos Vistideä joutuu iholle, pese ja huuhtele kohta perusteellisesti vedellä. (Ks. kohta 6.6.)

Vistide on tarkoitettu vain laskimoinfuusioon. Suositeltua annosta, antoväliä tai infuusionopeutta ei saa ylittää. Ennen annostelua Vistide on laimennettava 100 ml:aan 0,9-prosenttista (fysiologista) keittosuolaliuosta. Pussin koko sisältö on infusoitava laskimoon tasaisella nopeudella yhden tunnin aikana tavallisella infuusiopumpulla. Mahdollisen munuaistoksisuuden minimoimiseksi on jokaisen Vistide-infuusion yhteydessä annettava probenesidiä suun kautta ja keittosuolaliuosta laskimoon ennakoivana nestehoitona (ks. kohta 4.4).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Sidofoviiriä ei saa antaa potilaalle, jolle ei voida antaa probenesidiä tai muita sulfaa sisältäviä lääkityksiä (ks. kohta 4.4, Munuaistoksisuuden estäminen).

Vistideä ei saa antaa potilaalle, jolla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Vistideä ei saa antaa samanaikaisesti muiden mahdollisesti munuaistoksisien lääkeaineiden kanssa (ks. kohta 4.4).

Vistideä ei saa injisoida suoraan silmän sisään; suoraan injektioon voi liittyä merkittävä silmänpaineen lasku ja näkökyvyn heikentyminen.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Vistiden valmistemuoto sopii ainoastaan laskimoinfuusioon, eikä sitä saa annostella muilla keinoin, mukaan lukien injisoimalla silmän sisään, tai topikaalisesti. Vistideä saa infusoida vain sellaisiin laskimoihin, joissa verenvirtaus on riittävä lääkkeen laimenemiseksi ja jakautumiseksi nopeasti.

Vistiden turvallisuutta ja tehoa muiden sairauksien kuin aikuisten AIDS-potilaiden CMV-retiniitin hoidossa ei ole osoitettu.

#### Munuaisten vajaatoiminta/Hemodialyysi

Vistide-hoitoa ei saa aloittaa potilaalle, jonka kreatiniinipuhdistuma on  $\leq 55$  ml/min tai jolla on  $\geq 2+$  proteinuria ( $\geq 100$  mg/dl), koska ei tiedetä, mikä olisi optimaalinen aloitus- ja ylläpitoannos potilaalle,

jonka munuaisten toiminta on heikentynyt keskivaikeasti tai vaikeasti. Sidofoviirin tehoa ja turvallisuutta tällaisissa tiloissa ei ole vahvistettu.

Suurivirtauksisen hemodialyysin on osoitettu pienentävän seerumin sidofoviiripitoisuutta noin 75 %. Hemodialyysissä poistuva annosfraktio on  $51,9 \pm 11,0$  %.

#### Munuaistoksisuus

Tärkein annosta rajoittava toksisuus, joka sidofoviirin antoon liittyy, on annoksesta riippuvainen munuaistoksisuus (ks. kohta 4.8). Sidofoviirin turvallisuutta ei ole arvioitu potilailla, jotka saavat muita tunnettuja mahdollisesti munuaistoksisia lääkkeitä (esim. tenofoviiri, aminoglykosidit, amfoterisiini B, foskarneetti, laskimonsisäinen pentamidiini, adefoviiri ja vankomysiini).

Vistideä ei saa antaa samanaikaisesti tenofoviiridisoproksiilifumaraattia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa Fanconin oireyhtymän riskin vuoksi (ks. kohta 4.5).

Mahdollisesti munuaistoksisten lääkkeiden anto suositellaan lopetettavaksi vähintään 7 päivää ennen sidofoviirihoidon aloittamista.

Potilailla, jotka saivat 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg tai 10 mg/kg sidofoviiriä ilman samanaikaista probenesidiä, ilmeni proksimaalisten tubulusten soluvaurioon viittaavia löydöksiä, mukaan lukien glukosuriaa, seerumin fosfaatti-, virtsahappo- ja bikarbonaattipitoisuuksien pienenemistä sekä seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemista. Munuaistoksisuuden merkit olivat joillakin potilailla osittain korjaantuvia. Probenesidin samanaikainen anto on välttämätöntä sidofoviirin merkittävän munuaistoksisuuden vähentämiseksi siinä määrin, että sidofoviirihoidon hyöty-/riskitasapaino on hyväksyttävä.

#### Munuaistoksisuuden estäminen

Potilaalle on annettava jokaisen sidofoviiriannoksen yhteydessä probenesidiä suun kautta ja riittävästi keittosuolaliuosta laskimoon ennakkoivana nestehoitona (ks. probenesidin saantitiedot kohdasta 6.6). Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa, joilla on merkitystä kliinisen tehon arvioinnissa, käytettiin samanaikaisesti probenesidiä ja sidofoviiriä. Potilaalle olisi annettava 2 grammaa probenesidiä 3 tuntia ennen sidofoviiriannosta ja 1 gramma probenesidiä kahden ja uudelleen 8 tunnin kuluttua 1 tunnin sidofoviiri-infusion päättymisestä (yhteensä 4 grammaa). Probenesidin antoon liittyvän pahoinvointi- ja/tai oksenteluriskin pienentämiseksi potilasta on kehoitettava syömään ennen jokaista probenesidiannosta. Pahoinvointilääkkeen anto voi olla tarpeen.

Niille potilaille, joille probenesidi aiheuttaa allergia- tai yliherkkysoireita (esim. ihottuma, kuume, vilunväristykset ja anafylaksi), olisi harkittava sopivan antihistamiinin ja/tai parasetamolin antoa ennalta ehkäisevästi tai hoitotarkoituksessa.

Sidofoviiriä ei saa antaa potilaalle, jolle ei voida antaa probenesidiä, koska hän on kliinisesti merkittävästi yliherkkä tälle vaikuttavalle aineelle tai sitä sisältävälle lääkevalmisteelle tai muille sulfaa sisältäville lääkevalmisteille. Sidofoviirin käyttöä ilman samanaikaista probenesidiä ei ole tutkittu kliinisesti. Probenesidin siedätyshoitoa ei suositella.

Probenesidin lisäksi potilaalle on infusoitava yhteensä 1 litra 0,9-prosenttista (fysiologista) keittosuolaliuosta laskimoon juuri ennen jokaista sidofoviiri-infusiota. Jos potilas sietää tätäkin suurempaa nestekuormitusta, hänelle voidaan infusoida jokaisen sidofoviiriannoksen yhteydessä yhteensä enintään 2 litraa 0,9-prosenttista keittosuolaliuosta laskimoon. Ensimmäinen litra keittosuolaliuosta on infusoitava sidofoviiri-infusiota edeltävän tunnin kuluessa. Toinen litra keittosuolaliuosta, jos se annetaan, infusoidaan 1-3 tunnin kuluessa aloittaen joko samanaikaisesti sidofoviiri-infusion kanssa tai heti sen päätyttyä.

Sidofoviirihoito on lopetettava ja laskimonsisäinen nesteytys on suositeltavaa, jos seerumin kreatiniinipitoisuus suurenee  $\geq 44$  mikromol/l ( $\geq 0,5$  mg/dl) tai jos potilaalle kehittyy sitkeä  $\geq 2+$  proteinuria. Jos potilaan proteinuria on  $\geq 2+$ , hänet on nesteytettävä laskimonsisäisesti ja laboratoriokoe on uusittava. Jos potilaan proteinuria on vielä nesteytyksenkin jälkeen  $\geq 2+$ ,

sidofoviirihoito on lopetettava. Jos sidofoviirin antoa jatketaan potilaalle, jonka proteinuria on laskimonsisäisestä nesteytyksestä huolimatta sitkeästi  $\geq 2+$ , voidaan lisälöydöksiä todeta proksimaalisten tubulusten vaurioita, mukaan lukien glukosuria, pienentyneet seerumin fosfaatti-, virtsahappo- ja bikarbonaattipitoisuudet ja suurentunut seerumin kreatiniinipitoisuus.

Jos potilaan munuaistoiminta muuttuu, sidofoviirihoito on keskeytettävä ja mahdollisesti lopetettava. Sidofoviirihoidon uudelleenaloittamisen hyöty-/riskitasapainoa ei ole vielä arvioitu sellaisilta potilailta, jotka ovat toipuneet sidofoviiriin liittyvästä munuaistoksisuudesta täysin.

#### Potilaan seuranta

Proteinuria näyttää olevan sidofoviirin aiheuttaman munuaistoksisuuden varhainen ja herkkä indikaattori. Sidofoviiriä saavan potilaan seerumin kreatiniini- ja virtsan proteiinitasot on määritettävä näytteistä, jotka on otettu kutakin sidofoviiriannosta edeltävän 24 tunnin aikana. Ennen jokaista sidofoviiriannosta on tehtävä myös valkosolujen erittelylaskenta (ks. kohta 4.8).

#### Silmätapahtumat

Sidofoviiriä saavaa potilasta on kehoitettava käymään säännöllisesti silmätutkimuksissa, jotta mahdollisesti ilmenevä uveiitti/iriitti ja silmän hypotonia havaitaan. Jos uveiittia/iriittiä ilmenee, sidofoviirihoito on lopetettava siinä tapauksessa, että potilas ei vastaa paikalliseen kortikosteroidihoitoon, potilaan tila pahenee tai iriitti/uveiitti uusiutuu tuloksellisen hoidon jälkeen.

#### Muuta

Sidofoviiriä olisi pidettävä ihmiselle mahdollisesti karsinogeenisenä (ks. kohta 5.3).

Varovaisuutta on noudatettava, kun harkitaan sidofoviirihoitoa diabetes mellitus -potilaalle, koska hoito voi suurentaa silmän hypotonian vaaraa.

Miespotilaalle on kerrottava, että sidofoviiri on eläinkokeissa alentanut kivesten painoa ja vähentänyt siittiöiden määrää. Vaikka tällaisia vaikutuksia ei todettu sidofoviirin kliinisissä tutkimuksissa, niitä voi ilmetä myös ihmisellä ja ne voivat aiheuttaa hedelmättömyyttä. Miestä on kehoitettava käyttämään este-ehkäisymenetelmää sidofoviirihoiton aikana ja 3 kuukauden ajan sen jälkeen (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

Asianmukaisia varotoimia on noudatettava jatkossakin HIV-tartunnan estämiseksi.

#### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää noin 2,5 mmol (tai 57 mg) natriumia per injektio-pullo, mikä tulee ottaa huomioon potilailla, joilla on ruokavalion natriumrajoitus.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

On olemassa riski, että samanaikainen Vistide-hoito tenofoviiridisoproksiilifumaraattia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa johtaa farmakodynaamiseen yhteisvaikutukseen ja siten lisää Fanconin oireyhtymän riskiä (ks. kohta 4.4).

Probenesidi suurentaa tsidovudiinin AUC-arvoa. Jos potilas saa näitä molempia lääkkeitä, häntä on seurattava tiiviisti tsidovudiinin aiheuttaman hematotoksisuuden varalta.

Probenesidin kanssa samanaikaisesti annettujen muiden nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaensyymien estäjien (NRTI) osalta tulee tutustua kunkin lääkevalmisteen omissa tuotetiedoissa annettuihin mahdollisiin suosituksiin.

Sidofoviirin/probenesidin ja HIV-lääkkeiden tai tässä potilasjoukossa yleisten pitkäaikaisten virusinfektioiden (kuten hepatiitti C- ja hepatiitti B -virukseen liittyvän maksatulehduksen) hoitoon käytettävien lääkkeiden yhteisvaikutuksia ei ole selvitetty kliinisissä tutkimuksissa.

Probenesidi suurentaa tunnetusti altistusta monille aineille (esim. parasetamolille, asikloviirille, angiotensiinikonvertaasin estäjille, aminosalisyylihapolle, barbituraateille, bentsodiatsepiineille, bumetanidille, klofibraatille, metotreksaatille, famotidiinille, furosemidille, ei-steroidisille tulehduskipulääkkeille, teofylliinille ja tsidovudiinille).

Siksi sidofoviirin/probenesidin ja muiden aineiden yhteiskäytössä on tärkeää, että hoitava lääkäri tarkistaa probenesidin voimassaolevasta valmisteyhteenvedosta (tai muusta asianmukaisesta lääketietolähteestä) ja samanaikaisesti annettavien valmisteiden tuotetiedoista täydelliset tiedot lääkeyhteisvaikutuksista ja kyseisten valmisteiden muista ominaisuuksista.

#### **4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys**

##### Hedelmällisessä iässä olevat naiset/Ehkäisy miehille ja naisille:

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä sidofoviirihoiton aikana ja hoidon päättymisen jälkeen. Miehiiä on kehoitettava käyttämään este-ehkäisymenetelmää sidofoviirihoiton aikana ja 3 kuukauden ajan sen jälkeen (ks. kohta 4.4).

##### Raskaus:

Ei ole olemassa tietoja sidofoviirin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Vistiden käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä olevien naisten hoitoon, jotka eivät käytä ehkäisyä.

##### Imetys:

Ei tiedetä, erittyvätkö sidofoviiri/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava sidofoviirihoiton ajaksi.

##### Hedelmällisyys:

Ei ole olemassa tutkimuksia sidofoviirin vaikutuksista miesten tai naisten hedelmällisyyteen. Miespotilaalle on kerrottava, että sidofoviiri on eläinkokeissa alentanut kivesten painoa ja vähentänyt siittiöiden määrää. Vaikka tällaisia vaikutuksia ei todettu sidofoviirin kliinisissä tutkimuksissa, niitä voi ilmetä myös ihmisellä ja ne voivat aiheuttaa hedelmättömyyttä.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Sidofoviirillä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Sidofoviirihoiton aikana saattaa ilmetä haitallisia reaktioita, kuten voimattomuutta. Lääkäriä kehoitetaan keskustelemaan niistä potilaan kanssa ja annettava suosituksensa kullekin potilaalle erikseen sairauden senhetkisen tilan ja lääkityksen siedon perusteella.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Seuraavassa taulukossa on lueteltu elinjärjestelmittäin ja yleisyysluokittain ne haittavaikutukset, jotka on tunnistettu kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeisessä seurannassa. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyysluokkien määritelmät ovat: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ - $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ - $< 1/100$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset, jotka on tunnistettu myyntiluvan saamisen jälkeisessä seurannassa, on kursivoitu.

**Haittavaikutukset, jotka mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvät sidofoviiriin kliinisten tutkimusten ja myyntiluvan saamisen jälkeisen seurannan perusteella**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<b>Veri ja imukudos</b>	
Hyvin yleiset	Neutropenia
<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleiset	Päänsärky
<b>Silmät</b>	
Yleiset	Värikalvotulehdus, suonikalvoston tulehdus, silmän hypotensio (ks. kohta 4.4)
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
Tunteeton	<i>Kuulon heikkeneminen</i>
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Yleiset	Hengenahdistus
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleiset	Pahoinvointi, oksentelu
Yleiset	Ripuli
Tunteeton	<i>Haimatulehdus</i>
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
Hyvin yleiset	Hiustenlähtö, ihottuma
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
Hyvin yleiset	Proteinuria, suurentunut veren kreatiniini (ks. kohta 4.4)
Yleiset	<i>Munuaisten vajaatoiminta</i>
Melko harvinaiset	<i>Hankittu Fanconin oireyhtymä</i>
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Hyvin yleiset	Voimattomuus, kuume
Yleiset	Kylmäväristykset

Myyntiluvan saamisen jälkeisessä seurannassa on ilmoitettu munuaisten vajaatoimintaa (sekä siitä mahdollisesti johtuvia tapahtumia, kuten suurentunut veren kreatiniini, proteinuria, glukosuria), joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on ilmoitettu jo yhden tai kahden sidofoviiriannoksen jälkeen.

Jos virtsan glukoosi-, proteiini- tai aminohappopitoisuus on tavanomaista suurempi tai veren virtsahappo-, fosfaatti- ja/tai kaliumpitoisuus tavanomaista pienempi, on otettava huomioon sidofoviiriin liittyvän Fanconin oireyhtymän mahdollisuus.

Seuraavassa taulukossa on lueteltu haittavaikutukset, jotka mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvät probenesidiin kliinisissä tutkimuksissa saadun kokemuksen mukaan:

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<b>Hermosto</b>	
Yleiset	Päänsärky
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleiset	Pahoinvointi, oksentelu
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
Hyvin yleiset	Ihottuma
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Hyvin yleiset	Kuume
Yleiset	Voimattomuus, kylmäväristykset

Probenesidi voi aiheuttaa myös muita haittavaikutuksia, kuten ruokahaluttomuutta, kipua ikenissä, kasvojen kuumoitusta ja punoitusta, hiustenlähtöä, heitehuimausta, anemiaa ja tihentynyttä virtsaamistarvetta. Yliherkkyysoireita, joihin liittyy ihotulehdus, kutina, nokkosihottuma ja joissakin harvinaisissa tapauksissa anafylaksi ja Stevens-Johnsonin oireyhtymä, on ilmennyt. Leukopeniaa, maksakuoliota, nefroottista oireyhtymää ja aplastista anemiaa on ilmoitettu. Lisäksi on ilmennyt hemolyyttistä anemiaa, joka voi liittyä G6DP:n puutokseen. Siksi probenesidin ja sidofoviirin yhteiskäytössä on tärkeää, että hoitava lääkäri tutustuu probenesidin voimassaolevaan valmisteyhtenvetoon (tai muuhun asianmukaiseen lääketietolähteeseen) saadakseen täydelliset tiedot kyseisen valmisteen turvallisuusprofiilista ja muista ominaisuuksista.

#### 4.9 Yliannostus

Sidofoviirin yliannostustapauksia on ilmoitettu kaksi. Molemmissa tapauksissa yliannostus sattui ensimmäisen aloitusannoksen yhteydessä, eikä sidofoviirihoitoa enää annettu uudelleen. Toinen potilaista sai 16,4 mg/kg kerta-annoksen ja toinen 17,3 mg/kg kerta-annoksen. Molemmat potilaat otettiin sairaalahoitoon, ja he saivat ennalta ehkäisevästi probenesidiä suun kautta sekä tehokasta nesteytystä 3-7 vuorokauden ajan. Toisella potilaalla munuaisten toiminta muuttui hieman tilapäisesti, mutta toisella munuaisten toiminta ei muuttunut mitenkään (ks. kohta 4.4).

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, nukleosidit ja nukleotidit lukuun ottamatta käänteiskopioijan estäjiä, ATC-koodi: J05AB12

##### Yleistä

Sidofoviiri on sytidiinianalogi, jolla on sekä *in vitro*- että *in vivo* -vaikutusta ihmisen sytomegalovirusta (HCMV) vastaan. Vaikka HCMV-kannat olisivat resistenttejä gansikloviirille, ne voivat kuitenkin olla herkkiä sidofoviirille.

##### Vaikutusmekanismi

Sidofoviiri suppressoi HCMV:n replikaatiota estämällä viruksen DNA-synteesiä selektiivisesti. Biokemialliset tutkimustulokset osoittavat, että sidofoviiridifosfaatti, sidofoviirin solun sisällä vaikuttava metaboliitti, estää selektiivisesti HSV-1-, HSV-2- ja HCMV DNA -polymeraaseja.

Sidofoviiridifosfaatti estää näitä viruspolymeraaseja, kun sen pitoisuus on 8-600 kertaa pienempi kuin mitä tarvitaan ihmissolun DNA:n alfa-, beeta- ja gammapolymeraasien estoon. Sidofoviirin inkorporaatio viruksen DNA:han vähentää viruksen DNA-synteesiä.

Sidofoviiri siirtyy soluun nestefaasin endosytoosin avulla ja fosforyloidaan ensin sidofoviirimonofosfaatiksi ja sitten sidofoviiridifosfaatiksi. Sidofoviirin pitkäkestoiset antiviraaliset vaikutukset liittyvät sen metaboliittien puoliintumisaikoihin; sidofoviiridifosfaatin solunsisäinen puoliintumisaika on 17-65 tuntia ja sidofoviirifosfaatin ja koliinin muodostaman adduktin puoliintumisaika on 87 tuntia.

##### Antiviraalinen vaikutus

Sidofoviiri estää *in vitro* HCMV:tä, joka kuuluu herpesvirusten sukuun. Antiviraalinen vaikutus ilmenee pitoisuuksilla, jotka ovat merkitsevästi pienempiä kuin ne, jotka aiheuttavat solukuoleman.

Herkkyyssidofoviirille *in vitro* käy ilmi seuraavasta taulukosta:

Sidofoviirin viruksen monistumista estävä vaikutus soluviljelmissä	
Virus	IC <sub>50</sub> (mikroM)
villin tyypin CMV-isolaatit	0,7 (± 0,6)



gansikloviiriresistentit CMV-isolaatit	7,5 ( $\pm$ 4,3)
foskarneettiresistentit CMV-isolaatit	0,59 ( $\pm$ 0,07)

Sidofoviirin *in vivo* -estovaikutus HCMV:hen on osoitettu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa sidofoviirillä hoidettiin AIDS-potilaiden CMV-retiniittiä. Näissä tutkimuksissa aika, joka kului lähtötilanteesta CMV-retiniitin pahenemiseen, oli tilastollisesti merkitsevästi pidempi sidofoviiripotilailla kuin verrokkipotilailla. Kahdessa tehotutkimuksessa (GS-93-106 ja GS-93-105) mediaaniaika, joka kului lähtötilanteesta retiniitin pahenemiseen, oli 120 päivää, eikä sitä saavutettu sen paremmin hoidettujen potilaiden ryhmissä (22 päivää) kuin hoitamattomienkaan ryhmissä (21 päivää).

GS-93-107-tutkimuksessa, jonka potilaat olivat relapoituneet muilla lääkkeillä kuin sidofoviirillä tapahtuneen hoidon jälkeen, lähtötilanteesta retiniitin pahenemiseen kulunut mediaaniaika oli 115 päivää.

#### Virusresistenssi

Gansikloviiriresistenttien HCMV-isolaattien *in vitro* -selektion jälkeen todettiin ristiresistenssiä gansikloviirin ja sidofoviirin välillä niissä gansikloviirillä valikoiduissa kannoissa, joissa oli mutaatio HCMV:n DNA-polymeraasigeenissä. Kannoissa, joissa oli mutaatio UL97-geenissä, ristiresistenssiä ei todettu. Ristiresistenssiä ei todettu foskarneetin ja sidofoviirin välillä foskarneetilla valikoiduissa mutanttikannoissa. Sidofoviirillä valikoiduissa mutanttikannoissa oli mutaatio DNA-polymeraasigeenissä. Nämä kannat olivat ristiresistenttejä gansikloviirille mutta herkkiä foskarneetille.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Sidofoviiri eliminoitui pääasiassa muuttumattomana lääkeaineena munuaisteitse, glomerulussuodatuksen ja tubuluserityksen kautta. Potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti, 80-100 prosenttia laskimonsisäisestä annoksesta voitiin mitata virtsasta muuttumattomana sidofoviirinä 24 tunnin kuluttua. Sidofoviirin metaboliitteja ei ole todettu potilaiden seerumista eikä virtsasta.

Kun potilaille oli infusoitu sidofoviiriä yhden tunnin ajan 5 mg/kg ja annettu samanaikaisesti probenesidiä suun kautta, keskimääräinen sidofoviiripitoisuus ( $\pm$  SD) seerumissa oli 19,6 ( $\pm$  7,18) mikrog/ml. Seerumin kokonaispuhdistuma oli keskimäärin 138 ( $\pm$  36) ml/h/kg, vakaan tilan jakautumistilavuus 388 ( $\pm$  125) ml/kg ja eliminaation terminaalinen puoliintumisaika 2,2 ( $\pm$  0,5) h. Sidofoviirin kerta-annosten kinetiikka osoitettiin annoksesta riippumattomaksi, kun annosväli oli 3-7,5 mg/kg.

#### Sitoutuminen proteiineihin *in vitro*

Kun sidofoviiripitoisuus oli 0,25-25 mikrog/ml, sidofoviiristä sitoutui plasman tai seerumin proteiineihin *in vitro* enintään 10 prosenttia.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tutkimukset eläimillä ovat osoittaneet, että munuaistoksisuus oli sidofoviirin pääasiallinen annosta rajoittava toksisuus. Näyttöä probenesidin munuaisia suojaavasta vaikutuksesta saatiin tutkimuksessa, jossa *cynomolgus*-apinoille annettiin 52 viikon ajan 2,5 mg/kg sidofoviiriä laskimoon kerran viikossa ja sen yhteydessä 1 g probenesidiä suun kautta.

#### Karsinogeenisuus

Sidofoviirin laskimonsisäistä toksisuutta selvitettiin eräässä rottatutkimuksessa 26 viikon ajan. Tulosten mukaan nisän adenokarsinooman ilmaantuvuus lisääntyi naarasrotilla merkitsevästi ja Zymbalin rauhasen karsinooman ilmaantuvuus lisääntyi sekä naaras- että urosrotilla merkitsevästi, kun sidofoviiripitoisuus plasmassa alitti terapeutin tason. Eräässä toisessa tutkimuksessa injisoitiin sidofoviiriä ihon alle kerran viikossa 19 perättäisen viikon ajan. Tämä aiheutti naarasrotille nisän adenokarsinooman niinkin pienellä viikkoannoksella kuin 0,6 mg/kg. Molemmissa tutkimuksissa kasvaimet todettiin kolmen kuukauden kuluessa lääkkeen annosta. Toisaalta kasvaimia ei todettu

lainkaan niillä *cynomolgus*-apinoilla, jotka saivat enimmillään 2,5 mg/kg sidofoviiriä laskimoon kerran viikossa 52 viikon ajan.

#### Mutageenisuus ja lisääntymistoksisuus

Tutkimusten mukaan sidofoviiri on klastogeeninen *in vitro*, kun sen pitoisuus on 100 mikrog/ml, ja alkiotoksinen rotilla ja kaniineilla.

Eräissä mikrobitesteissä on tutkittu sidofoviiriä ja emäsparien korvautumista tai "frameshift-mutaatioita" (Ames) *Salmonella typhimurium* -bakteereilla ja käänteismutaatioita *Escherichia coli* -bakteereilla. Sidofoviiri ei tuottanut mutageenistä vastetta, kun annostaso oli enintään 5 mg/levy, riippumatta rotan maksan S-9-fraktiolla mahdollisesti tapahtuneesta metabolisesta aktivaatiosta.

Hiirillä, joille annettiin suuria toksisia sidofoviiriannoksia ( $\geq 2\ 000$  mg/kg) intraperitoneaalisesti, pienitumaisten polykromaattisten punasolujen tuotanto lisääntyi *in vivo*.

Sidofoviiri aiheutti kromosomiaberraatioita ihmisen äärisverenkierron lymfosyyteissä *in vitro* ilman metabolista aktivaatiota (S-9-fraktiolla). Tutkimuksessa käytettiin neljää eri sidofoviiripitoisuutta (12,5-100 mikrog/ml). Vaurioituneiden metafasisien prosentuaalinen osuus ja aberraatioiden määrä solua kohti kasvoivat sidofoviiripitoisuuden myötä.

Miespotilaille on kerrottava, että sidofoviiri on eläinkokeissa alentanut kivesten painoa ja vähentänyt siittiöiden määrää. Kun urosrotille injisoitiin laskimoon enintään 15 mg/kg sidofoviiriä kerran viikossa 13 perättäisen viikon ajan, ei todettu hedelmällisyyteen eikä yleiseen lisääntymiskykyyn kohdistuvia haittavaikutuksia. Kun sidofoviiriä annettiin naarasrotille vähintään 1,2 mg/kg laskimoon kerran viikossa enintään 6 viikon ajan ennen parittelua ja kahden viikon ajan sen jälkeen, poikueet pienenivät, poikuetta kohti elävinä syntyneiden lukumäärä väheni ja sikiöiden varhainen resorptio poikuetta kohti lisääntyi. Rotanpoikasten peri- ja postnataalista kehitystä koskeneissa tutkimuksissa naarasrotille injisoitiin enintään 1,0 mg/kg sidofoviiriä ihon alle kerran vuorokaudessa 7. tiineyspäivästä lähtien poikimisen jälkeiseen 21. päivään saakka (noin 5 viikon ajan). Tulosten mukaan tämä ei vaikuttanut haitallisesti jälkeläisten elinkelpoisuuteen, kasvuun, käyttäytymiseen, sukupuoliseen kypsymiseen tai lisääntymiskykyyn. Kun organogeneesin aikana annettiin tiineille rotille 1,5 mg/kg/vrk sidofoviiriä laskimoon ja tiineille kaniineille 1,0 mg/kg/vrk sidofoviiriä laskimoon, sikiöpaino laski. Annos 1,0 mg/kg/vrk lisäsi merkittävästi kaniinin sikiöiden ulkoisten anomalioiden ja pehmytkudos- ja luustuanomalioiden ilmaantuvuutta ja oli toksinen myös emolle. Annos, jolla alkiotoksista vaikutusta ei voitu havaita, oli rotilla 0,5 mg/kg/vrk ja kaniineilla 0,25 mg/kg/vrk.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumhydroksidi  
Kloorivetyhappo  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden tai liuottimien kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

Mikrobiologisista syistä valmiste on käytettävä heti.

Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu enintään 24 tuntiin asti 2 - 8 °C:ssa, kun valmiste on laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Säilyttämistä yli 24 tunnin ajan tai pakastamista ei suositella. Jääkaapissa säilytetyn liuoksen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.

#### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Kirkas lasinen 5 ml:n injektiopullo, jonka nimellinen täyttötilavuus on 5 ml. Säiliön/sulkimen osat ovat: tyyppin I kirkas borosilikaattilasinen injektiopullo, Teflon-pinnoitetut harmaat butyylikumitulpat ja alumiininen tiivistysrengas, jossa on muovinen repäisykansi. Jokainen pakkaus sisältää yhden 5 ml:n injektiopullon.

Vistide toimitetaan kertakäyttöisissä injektiopulloissa. Osittain käytetty injektiopullo on hävitettävä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

##### Käyttövalmiiksi saattaminen ja annostelu

Vistide-injektiopullot on tarkastettava silmämääräisesti ennen annostelua hiukkasten ja värjäytymien varalta.

Siirrä tarvittava Vistide-annos aseptisissä olosuhteissa injektioruiskulla injektiopullosta infuusiopussiin, joka sisältää 100 ml 0,9-prosenttista (fysiologista) keittosuolaliuosta, ja sekoita perusteellisesti. Pussin koko sisältö on infusoitava laskimoon tasaisella nopeudella yhden tunnin aikana tavallisella infuusiopumpulla. Vistide-lääkitystä saa antaa terveydenhuollon ammattihenkilö, jolla on riittävästi kokemusta AIDSin hoidosta.

Keittosuolaliuokseen sekoitetun Vistiden kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu lasipulloissa ja infuusiopusseissa, jotka on valmistettu joko polyvinyylidikloridista (PVC) tai eteeni/propeenikopolymeeristä, sekä PVC:stä valmistetuissa ilmattavissa laskimoinfuusioon tarkoitetuissa nesteensiirtolaitteissa. Muuntyyppisiä laskimoinfuusioon tarkoitettuja laitteita ja infuusiopusseja ei ole varmistettu.

Yhteensopivuutta Ringerin liuoksen, laktaattia sisältävän Ringerin liuoksen tai bakteriostaattisten infuusioliuosten kanssa ei ole varmistettu.

##### Käsittely ja hävittäminen

Vistide-infusioliuoksen käyttövalmiiksi saattamisessa, annossa ja hävittämisessä suositellaan riittäviä varotoimenpiteitä, joihin kuuluu myös asianmukaisten suojavälineiden käyttö. Vistide-infusioliuos on saatettava käyttövalmiiksi laminaari-ilmavirtauskaapissa. Käytä käyttövalmiiksi saattamisen yhteydessä suojakäsineitä, suojalaseja ja selästä suljettavaa suojatakia, jossa on neuleresoreilla varustetut hihansuut. Jos Vistideä joutuu iholle, pese ja huuhtelee kohta perusteellisesti vedellä. Pane ylijäänyt Vistide ja kaikki infusioliuoksen käyttövalmiiksi saattamisessa ja annostelussa käytetyt tarvikkeet vuototiiviiseen, puhkeamattomaan säiliöön hävittämistä varten. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

##### Probenesidin saantitiedot

Probenesidiä ei toimiteta yhdessä Vistiden kanssa, vaan sitä on saatavana probenesidin myyntiluvan haltijan kautta. Jos probenesidin saamisessa kuitenkin ilmenee vaikeuksia, on otettava yhteys Vistiden myyntiluvan haltijan paikalliseen edustajaan (ks. myös kohdat 4.2 ja 4.4).

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Gilead Sciences International Limited  
Cambridge  
CB21 6GT  
Iso-Britannia

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/97/037/001

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 23.4.1997  
Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 23.4.2007

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA  
VALMISTUSLUVAN HALTIJA**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

**A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

**B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

- **MYYNTELUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Rajoitettu lääkemääräys (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

- **EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Ei oleellinen.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****Ulkopakkaus****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Vistide 75 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
Sidofoviiri

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi millilitra sisältää 75 mg vedetöntä sidofoviiriä. Jokainen injektioampulli sisältää 375 mg/5 ml vedetöntä sidofoviiriä.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Natriumhydroksidi  
Kloorivetyhappo  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

1 injektioampulli  
375 mg/5 ml

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Vain laskimonsisäiseen käyttöön.  
Laimennettava ennen käyttöä.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Gilead Sciences Intl Ltd  
Cambridge  
CB21 6GT  
Iso-Britannia

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/97/037/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Injektionipullo**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Vistide 75 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
Sidofoviiri  
Vain laskimonsisäiseen käyttöön.

**2. ANTOTAPA**

Laimennettava ennen käyttöä.  
Ei saa injisoida silmään.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

375 mg/5 ml

**6. MUUTA**

EU/1/97/037/001

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## PAKKAUSSELOSTE

### Vistide 75 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten Sidofoviiri

#### **Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

#### **Tässä pakkausselosteessa esitetään:**

1. Mitä Vistide on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Vistideä
3. Miten Vistideä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Vistiden säilyttäminen
6. Muuta tietoa

#### **1. Mitä Vistide on ja mihin sitä käytetään**

**Vistideä käytetään CMV-verkkokalvontulehdukseksi kutsutun silmätulehduksen hoitoon potilaille, jotka sairastavat AIDSia (hankinnaista immuunikato-oireyhtymää).** Vistide ei paranna CMV-verkkokalvontulehdusta, mutta se saattaa parantaa tilaasi hidastamalla verkkokalvontulehduksen etenemistä.

Vistiden turvallisuutta ja tehoa muiden sairauksien kuin AIDS-potilaiden CMV-verkkokalvontulehduksen hoidossa ei ole osoitettu.

Vistideä saa antaa vain hoitoalan ammattilainen (lääkäri tai sairaanhoitaja) sairaalassa.

#### **Mikä on CMV-verkkokalvontulehdus?**

CMV-verkkokalvontulehdus on silmätulehdus, jonka aiheuttaa sytomegalovirus (CMV). CMV vaurioittaa silmän verkkokalvoa, mikä voi heikentää näköä ja johtaa jopa näönmenetykseen. AIDSia sairastavilla potilailla on suuri riski saada CMV-verkkokalvontulehdus tai muu CMV:n aiheuttama sairaus, kuten koliitti (paksusuolentulehdus). CMV-verkkokalvontulehdus on hoidettava näönmenetyksen riskin pienentämiseksi.

Vistide on viruslääke, joka estää CMV:n monistumisen vaikuttamalla viruksen DNA-tuotantoon.

#### **2. Ennen kuin käytät Vistideä**

##### **Älä käytä Vistideä,**

- **Jos olet allerginen (yliherkkä) sidofoviirille tai Vistiden jollekin muulle aineelle.**
- **Jos sinulla on joskus ollut munuaissairaus.**
- **Jos et pysty käyttämään probenesidilääkettä,** koska olet vaikeasti allerginen sille tai muille sulfaa sisältäville lääkkeille (esim. sulfametoksatsolille).

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro siitä lääkärille. **Sinulle ei saa antaa Vistideä.**

## Ole erityisen varovainen Vistiden suhteen

- **Vistide-hoidon merkittävin haittavaikutus on munuaisvaurio.** Munuaisvaurion riskin vähentämiseksi saat **nestettä (fysiologista keittosuolaliuosta) laskimoon** ennen jokaista Vistide-annosta ja **probenesiditabletteja** ennen jokaista Vistide-annosta ja sen jälkeen (lisätietoja ks. kohta 3). Lääkärisi voi myös kehottaa sinua juomaan paljon nestettä. Lääkärisi tutkii munuaistesi toiminnan ennen jokaista Vistide-annosta. Lääkäri saattaa lopettaa Vistide-hoidon, jos hän toteaa muutoksia munuaistesi toiminnassa.
- **Kerro lääkärillesi, jos sinulla on diabetes mellitus (sokeritauti).** Vistide-hoidossa on noudatettava varovaisuutta diabetesta sairastavilla potilailla, koska hoito voi tällaisilla potilailla suurentaa silmänpaineen liiallisen alenemisen (*hypotonian*) riskiä.
- **Sinun on käytävä Vistide-hoidon aikana säännöllisesti silmätutkimuksissa,** jotta mahdollinen silmä-ärsytys, -tulehdus tai -turvotus havaitaan. **Jos sinulla ilmenee silmässä kipua, punoitusta, kutinaa tai näköhäiriöitä, kerro heti lääkärielle.**
- Vistiden on todettu vähentävän eläimillä kivesten painoa ja siittiöiden lukumäärää (*hypospermia*). Vaikka vastaavia muutoksia ei olekaan todettu miehillä Vistide-tutkimuksissa, ne ovat mahdollisia ja voivat aiheuttaa hedelmättömyyttä. **Miesten tulee käyttää este-ehkäisymenetelmää Vistide-hoidon aikana ja 3 kuukauden ajan sen jälkeen.**
- Vistideä ei ole tarkoitettu HIV-infektion hoitoon. Vistide ei estä HIV-infektion siirtymistä toisiin henkilöihin, joten **sinun on jatkettava varotoimenpiteiden noudattamista muiden henkilöiden tartuttamisen välttämiseksi.**

## Käyttö lapsille

Vistideä ei ole tutkittu lapsilla. Siksi **tätä lääkettä ei pitäisi käyttää lapsille.**

## Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

- **Kerro lääkärielle tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä,** myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, koska niillä voi olla yhteisvaikutuksia Vistiden tai probenesidin kanssa.

**On hyvin tärkeää, että kerrot lääkärielle, jos saat muita lääkkeitä, jotka voivat vaurioittaa munuaisiasi.**

Tällaisia lääkkeitä ovat muun muassa:

- tenofoviiriä sisältävät lääkkeet, joita käytetään HIV-1-infektion ja/tai kroonisen hepatiitti B -infektion hoitoon
- aminoglykosidit, pentamidiini tai vankomysiini (bakteeri-infektioihin)
- amfoterisiini B (sieni-infektioihin)
- foskarneetti (virusinfektioihin)
- adefoviiri (HBV-infektioon)

Näiden lääkkeiden käyttö on lopetettava **vähintään 7 päivää** ennen Vistide-hoidon aloittamista.

- Probenesidillä voi olla yhteisvaikutuksia AIDSin tai siihen liittyvien sairauksien hoitoon tavallisesti käytettävien muiden lääkkeiden, kuten tsidovudiinin (AZT), kanssa. Jos käytät tsidovudiinia, keskustele lääkärisi kanssa siitä, olisiko tsidovudiinin käyttö tilapäisesti lopetettava tai sen annos puolitettava (50 %:iin) niinä päivinä, jolloin saat Vistide-hoitoa ja sen yhteydessä probenesidiä.

- Ei ole tutkittu, onko Vistiden ja HIV-lääkkeisiin kuuluvien proteaasinestäjien välillä yhteisvaikutuksia.

### **Vistiden käyttö ruuan ja juoman kanssa**

**Nauti ruokaa** ennen kuin sinulle annetaan Vistideä. Lääkärisi voi kehottaa sinua juomaan paljon nestettä ennen Vistiden antoa.

### **Raskaus ja imetys**

- **Vistideä ei saa antaa, jos olet raskaana.** Jos tulet raskaaksi saadessasi tätä lääkettä, kerro siitä heti lääkärillesi. Vistiden on osoitettu vaurioittavan eläinten sikiöitä. Siksi sitä ei pitäisi käyttää raskausaikana, elleivät lääkkeen mahdolliset hyödyt ole suurempia kuin siitä sikiölle koituvat riskit. **Jos voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää** Vistidehoidon aikana ja 1 kuukauden ajan sen jälkeen.
- **Vistideä ei saa antaa, jos imetät.** Ei tiedetä, siirtyykö Vistide lapseen äidinmaidon välityksellä. Koska monet lääkkeet siirtyvät äidinmaitoon, tulisi imettävien äitien, joilla Vistide-hoito jatkuu, lopettaa joko Vistide-lääkitys tai imettäminen.
- **HI-virusta kantavan naisen ei tule yleensä imettää,** jotta vältetään HIV:n siirtyminen imeväiseen rintamaidon välityksellä.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Vistide voi aiheuttaa lyhytaikaisia haittavaikutuksia, kuten väsymystä tai heikotusta. **Jos ajat autoa tai käytät koneita, keskustele lääkärisi kanssa** siitä, pitäisikö autolla ajaminen tai koneiden käyttäminen lopettaa sairautesi ja lääkkeen sietokykyysi vuoksi.

### **Tärkeää tietoa Vistiden sisältämistä aineista**

Tämä lääke sisältää 2,5 mmol (tai 57 mg) natriumia per injektionpullo, mikä tulee ottaa huomioon, jos sinulla on ruokavalion natriumrajoitus.

## **3. Miten Vistideä käytetään**

**Vistide annetaan laskimonsisäisenä infuusiona (tiputuksena laskimoon).** Sitä ei saa antaa millään muulla tavoin, mukaan lukien silmänsisäisenä injektiona (ruiskuttaa suoraan silmän sisään), tai paikallisesti (iholle). Vistideä saa antaa vain lääkäri tai sairaanhoitaja, jolla on tarvittava kokemus AIDSia sairastavien henkilöiden hoidosta.

Lääkäri tai sairaanhoitaja siirtää tarvittavan Vistide-annoksen injektiopullosta infuusiopussiin, jossa on 100 ml 0,9-prosenttista (fysiologista) keittosuolaliuosta. Pussin koko sisältö tiputetaan laskimoosi tasaisella nopeudella yhden tunnin aikana tavallisen infuusiopumpun avulla. Suositeltua annosta ei saa ylittää, hoitoväliä ei saa lyhentää eikä infuusionopeutta lisätä. Tämän pakkausselosteen lopussa on hoitoalan ammattilaisille tarkoitettuja lisätietoja Vistiden antamisesta.

**Munuaisvaurioriskin pienentämiseksi on jokaisen Vistide-infuusion päivänä annettava probenesiditabletteja ja nestettä laskimonsisäisesti (keittosuolaliuosta).** (Ks. alakohdat "Miten probenesidia otetaan Vistiden kanssa" ja "Miten nesteitä annetaan laskimonsisäisesti ennen Vistideä" alla.)

## **Annos aikuisille**

Tarvitsemasi annos lasketaan painosi perusteella.

### ***Aloitushoito***

Jos munuaiset toimivat normaalisti, Vistiden suositusannos on 5 mg painokiloa kohti annettuna **kerran viikossa kahden perättäisen viikon aikana.**

### ***Ylläpitohoito***

Ylläpitohoito aloitetaan kahden viikon kuluttua aloitushoidon päättymisestä. Jos munuaiset toimivat normaalisti, Vistiden suositeltava ylläpitoannos on 5 mg painokiloa kohti annettuna **joka toinen viikko.**

### ***Lääkeannoksen muuttaminen***

**Jos sinulla on munuaisongelmia,** Vistide ei ehkä ole sopiva hoito sinulle. Sinulta otetaan ennen jokaista Vistide-tiputusta virtsa- ja/tai verinäytteet munuaistesi toiminnan tarkistamiseksi. Jos sinulla havaitaan merkkejä heikentyneestä munuaistoiminnasta, Vistide-hoito voidaan keskeyttää tai lopettaa kokonaan terveydentilastasi riippuen.

Jos sinulle on vahingossa annettu suurempi annos Vistideä kuin mitä lääkäri on määrännyt, **kerro asiasta heti lääkäriillesi.**

## **Miten probenesidia otetaan Vistiden kanssa**

**Probenesiditabletteja annetaan munuaisvaurion riskin pienentämiseksi.** Sinun on otettava 3 probenesiditablettiannosta suun kautta samana päivänä kuin Vistide seuraavan taulukon osoittamalla tavalla:

<b>Ajankohta</b>	<b>Annos</b>
3 tuntia ennen Vistide-infuusion aloittamista	2 g probenesidiä
2 tunnin kuluttua Vistide-infuusion päättymisestä	1 g probenesidiä
8 tunnin kuluttua Vistide-infuusion päättymisestä	1 g probenesidiä
<b>Yhteensä</b>	<b>4 g probenesidiä</b>

Probenesidiä otetaan vain niinä päivinä, jolloin Vistideäkin annetaan.

## **Miten nesteitä annetaan laskimonsisäisesti ennen Vistideä**

**Fysiologista keittosuolaliuosta annetaan munuaisvaurion riskin pienentämiseksi.** Sinulle on annettava laskimonsisäisesti (tiputuksena laskimoon) yhteensä yksi litra 0,9-prosenttista (fysiologista) keittosuolaliuosta ennen jokaista Vistide-annosta. Keittosuolaliuos on tiputettava laskimoon 1 tunnin aikana juuri ennen Vistide-tiputusta. Jos kehosi sietää nestettä vielä enemmän, lääkärisi voi antaa sinulle nestettä toisenkin litran. Tällöin toinen keittosuolaliuoslitra tulee antaa joko Vistide-tiputuksen alkaessa tai heti sen päätyttyä. Keittosuolaliuoksen tiputus olisi annettava 1-3 tunnin aikana. Lääkärisi voi myös kehottaa sinua juomaan runsaasti nestettä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, **käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.**

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, Vistidekin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.



Yleensä tällaiset haittavaikutukset häviävät, kun Vistide-hoito lopetetaan. **Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä heti lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.**

Yleisin Vistidellä havaittu haittavaikutus on munuaisvaurio.

#### **Hyvin yleisiä haittavaikutuksia**

*(Näitä voi esiintyä useammalla kuin 1 käyttäjällä 10 käyttäjästä)*

- valkosolumäärän väheneminen, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, valkuaista virtsassa, suurentunut veren kreatiniinipitoisuus (munuaistoiminnan mittari), hiustenlähtö, ihottuma, heikotus/väsymys ja kuume.

#### **Yleisiä haittavaikutuksia**

*(Näitä voi esiintyä 1–10 käyttäjällä 100 käyttäjästä)*

- silmätulehdus, silmänpaineen liiallinen aleneminen, vaikeutunut tai työläs hengitys, hengenahdistus, ripuli ja vilunväristykset.

**Jos sinulla ilmenee silmässä kipua, punoitusta, kutinaa tai näköhäiriöitä, ota heti yhteys lääkäriisi** hoidon uudelleenarviointia varten.

Myyntiluvan saamisen jälkeen on ilmoitettu lisäksi munuaisten vajaatoimintaa, munuaisten tubulussolujen vaurioitumista, haimatulehdusta ja kuulon heikkenemistä.

#### **Probenesidin mahdolliset haittavaikutukset**

##### **Probenesidiin mahdollisesti liittyviä hyvin yleisiä haittavaikutuksia**

*(Näitä voi esiintyä useammalla kuin 1 käyttäjällä 10 käyttäjästä)*

- pahoinvointi, oksentelu, ihottuma ja kuume.

##### **Probenesidiin mahdollisesti liittyviä yleisiä haittavaikutuksia**

*(Näitä voi esiintyä 1–10 käyttäjällä 100 käyttäjästä)*

- päänsärky, heikotus/väsymys, vilunväristykset ja allergiset reaktiot.

Probenesidin ottamiseen liittyvän pahoinvointi- ja/tai oksenteluriskin vähentämiseksi **sinun on syötävä ennen jokaista annosta.** Lääkärisi saattaa kehottaa sinua ottamaan muita lääkkeitä, kuten antiemeettisiä lääkkeitä (pahoinvointilääkkeitä), antihistamiineja ja/tai parasetamolia, probenesidin haittavaikutusten vähentämiseksi.

Probenesidi voi aiheuttaa myös muita haittavaikutuksia, kuten ruokahaluttomuutta, ikenien arkuutta, kasvojen kuumoitusta ja punoitusta, hiustenlähtöä, heitehuimausta, punasolumäärän vähenemistä ja tihentynyttä virtsaamistarvetta. Allergisia reaktioita, joihin on liittynyt ihotulehdus, kutinaa ja nokkosihottumaa, on ilmennyt. Joissakin harvinaisissa tapauksissa on ilmennyt vaikeita allergisia reaktioita ja vakava ihoreaktio. Valkosolumäärien vähenemistä, maksaan tai munuasiin kohdistuvia myrkyllisiä vaikutuksia ja punasolujen tuhoutumista on ilmoitettu. Lisäksi on ilmennyt verisolu- ja verihiutalemäriä vähenemistä.

Siksi lääkärisi tulisi ennen probenesidin antoa sinulle tutustua voimassaoleviin probenesidin turvallisuutta koskeviin tuotetietoihin. **Lue myös probenesidin pakkausseloste.**

#### **5. Vistiden säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Säilytä alle 30 °C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäättyä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Muuta tietoa

### Mitä Vistide sisältää

**Vistide 75 mg/ml:n vaikuttava aine on sidofoviiri.** Yksi millilitra sisältää 75 mg vedetöntä sidofoviiriä. Yksi injektiopullo sisältää 375 mg/5 ml vedetöntä sidofoviiriä.

### Muut aineet ovat

- Natriumhydroksidi
- Kloorivetyhappo
- Injektionesteisiin käytettävä vesi

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Vistide toimitetaan steriilinä infuusiokonsentraattina liuosta varten kirkaissa lasisissa injektiopulloissa, joissa on vaikuttavana aineena 375 mg vedetöntä sidofoviiriä 5 ml:ssa injektionesteisiin tarkoitetussa vedessä siten, että pitoisuus on 75 mg/ml. Valmisteen pH:ta (happamuusastetta) on säädetty natriumhydroksidilla (ja tarvittaessa kloorivetyhapolla). Valmiste ei sisällä säilytysaineita.

### Myyntiluvan haltija

Gilead Sciences International Limited  
Cambridge  
CB21 6GT  
Iso-Britannia

### Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

### 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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

Gilead Sciences, S.L.  
Tel: + 34 91 378 98 30

**France**

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

**Ireland**

Gilead Sciences Ltd  
Tel: + 44 (0) 1223 897555

**Ísland**

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

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.  
Tel: + 39 02 439201

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Gilead Sciences Ltd  
Tel: + 44 (0) 1223 897555

**Tämä pakkauseloste on hyväksytty viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta  
<http://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Vistide-injektiopullot on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Jos injektiopullossa näkyy silmin havaittavia hiukkasia tai värjäytyksiä, sitä ei saa käyttää.

Vistide-infuusioliuoksen käyttövalmiiksi saattamisessa, annossa ja hävittämisessä suositellaan riittäviä varotoimenpiteitä, joihin kuuluu myös asianmukaisten suojavälineiden käyttö. Vistide-infuusioliuoksen laimentaminen on tehtävä laminaari-ilmavirtauskaapissa. Käytä käyttövalmiiksi saattamisen yhteydessä suojakäsineitä, suojalaseja ja selästä suljettavaa suojatakia, jossa on neuleresoreilla varustetut hihansuut. Jos Vistideä joutuu iholle, pese ja huuhtele kohta perusteellisesti vedellä.

Tarvittava Vistide-annos siirretään injektiopullosta infuusiopussiin, jossa on 100 ml 0,9-prosenttista (fyysiologista) keittosuolaliuosta. Pussin koko sisältö tiputetaan potilaan laskimoon tasaisella nopeudella yhden tunnin aikana tavallisen infuusiopumpun avulla. Suositeltua annosta ei saa ylittää, hoitoväliä ei saa lyhentää eikä infuusionopeutta lisätä.

Keittosuolaliuokseen sekoitetun Vistiden kemiallinen säilyvyys on osoitettu lasipulloissa ja infuusiopusseissa, jotka on valmistettu joko polyvinyylikloridista (PVC) tai eteeni/propeeniko-polymeeristä, sekä PVC:stä valmistetuissa ilmattavissa laskimonsisäiseen tiputukseen tarkoitetuissa nesteensiirtolaitteissa. Muuntyyppisiä nesteensiirtolaitteita tai infuusiopusseja ei ole tutkittu.

Vistiden yhteensopivuutta Ringerin liuoksen, laktaattia sisältävän Ringerin liuoksen tai bakteriostaattisten infuusioliuosten kanssa ei ole varmistettu.

**Mikrobiologisista syistä valmiste on käytettävä heti.**

**Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu enintään 24 tuntiin asti 2 – 8 °C:ssa, kun valmiste on laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.** Säilyttämistä yli 24 tunnin ajan tai pakastamista ei suositella. Jääkaapissa säilytetyn liuoksen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.

Vistide toimitetaan kertakäyttöisissä injektiopulloissa. Osittain käytetyt injektiopullot on hävitettävä.