

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vistide 75 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename mililitre yra 75 mg bevandenio cidofoviro. Kiekviename buteliuke yra 375 mg/5 ml veikliosios medžiagos bevandenio cidofoviro.

Pagalbinės medžiagos:

Kiekviename buteliuke (5 ml) pagalbinių medžiagų sudėtyje yra maždaug 2,5 mmol (arba 57 mg) natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Skaidrus tirpalas.

Vaistinio preparato pH - 7,4.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Vistide taikomas CMV sukulto tinklainės uždegimo gydymui suaugusiems, kurie serga įgytu imunodeficito sindromu (AIDS), kai inkstų veikla nesutrikusi. Vistide reikia vartoti tik tada, kai kiti preparatai netinka.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Šį vaistinį preparatą gali skirti tik ŽIV ligos gydymo patirties turintis gydytojas.

Kiekvieną kartą prieš skiriant vartoti Vistide, reikia nustatyti kreatinino koncentraciją serume ir baltymo kiekį šlapime. Vistide reikia skirti vartoti taip kaip nurodoma toliau kartu su geriamu probenecidu ir fiziologiniu tirpalu į veną (žr. atitinkamas rekomendacijas 4.4 skyriuje ir informaciją apie probenecidą 6.6 skyriuje).

Dozavimas

Suaugusiems pacientams:

Pradinis gydymas. Rekomenduojama vartoti 5 mg/kg kūno svorio cidofoviro dozę (pastovaus greičio infuzija į veną per vieną valandą) vieną kartą per savaitę dvi savaites iš eilės.

Palaikomasis gydymas. Praėjus dviem savaitėms po dviejų pradinių infuzijų, rekomenduojama vieną kartą per dvi savaites skirti palaikomąją 5 mg/kg kūno svorio cidofoviro dozę (pastovaus greičio infuzija į veną per vieną valandą).

Nutraukti palaikomąjį gydymą cidofoviro galima, atsižvelgiant į vietines ŽIV užsikrėtusių pacientų gydymo rekomendacijas.

Senyviems pacientams:

Ar saugu ir veiksminga vartoti Vistide vyresniems kaip 60 metų ligoniams, sergantiems CMV sukeltomis užkrečiamosiomis ligomis, nenustatyta. Senyvų asmenų glomerulų funkcija dažniau būna

susilpnėjusi, taigi prieš skiriant Vistide ir jo vartojimo metu, reikia itin nuodugniai tirti tokių ligonių inkstų funkciją.

Ligoniams, sergantiems inkstų funkcijos nepakankamumu:

Inkstų funkcijos nepakankamumas [kreatinino klirensas ≤ 55 ml/min. arba $\geq 2+$ proteinurija (≥ 100 mg/dl)] yra kontraindikacija vartoti Vistide (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Ligoniams, sergantiems kepenų funkcijos nepakankamumu:

Ar saugu ir veiksminga vartoti Vistide ligoniams, sergantiems kepenų liga, nenustatyta, todėl tokius ligonius reikia gydyti atsargiai.

Vaikams:

Vistide saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams nebuvo nustatytas. Duomenų nėra. Vistide nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams.

Vartojimo metodas

Atsargumo priemonės, kurių turi būti laikomasi prieš paruošiant ar skiriant šį vaistinį preparatą:

Vistide ruošiant, vartojant ir naikinant, rekomenduojama laikytis tam tikrų saugumo priemonių.

Praskiestą Vistide tirpalą reikia laikyti pakopinės ventiliacijos biologiniame saugumo kambaryje.

Medicinos personalui, ruošiančiam tirpalą, būtinos apsaugos priemonės: medicininės pirštinės, akiniai ir chirurginiai chalatai su užrišamais rankogaliais. Jei Vistide patenka ant odos, reikia kruopščiai nuplauti tekančiu vandeniu. (Žr. 6.6 skyrių.)

Vistide turi būti tik infuzuojamas į veną. Negalima viršyti rekomenduojamos dozės, vartojimo dažnumo ir infuzijos greičio. Prieš vartojimą Vistide reikia atskiesti 100 mililitrų 0,9 % (fiziologinio) natrio chlorido tirpalo. Naudojant įprastinę infuzijų pompą, visą kiekį reikia pacientui infuzuoti į veną pastoviu greičiu per 1 valandą. Kad sumažėtų galimas nefrotoksinis poveikis, kartu su kiekviena Vistide infuzija į veną reikia duoti gerti probenecido ir prieš tai infuzuoti fiziologinio tirpalo (žr. 4.4 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

Cidofovirą draudžiama vartoti pacientams, kurie negali vartoti probenecido ar kitų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra sulfatinė grupė (žr. 4.4 skyrių, Nefrotoksinio poveikio profilaktika).

Vistide negalima vartoti ligoniams, kurie serga inkstų funkcijos nepakankamumu (žr. 4.2 skyrių).

Vistide vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais, galinčiais daryti nefrotoksinį poveikį, draudžiama (žr. 4.4 skyrių).

Vistide švirkšti į akį draudžiama. Vistide švirkščiant į akį, gali smarkiai sumažėti akispūdis ir sutrikti regėjimas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Vistide turi būti tik infuzuojamas į veną, vaistinį preparatą vartoti kitais būdais, pvz., švirkšti į akį arba vartoti vietiškai, negalima. Vistide reikia infuzuoti tik į veną, kur kraujas teka tam tikru greičiu, kad vaistinis preparatas greitai prasiskiestų ir pasiskirstytų.

Vistide saugumas ir veiksmingumas gydant kitas ligas, išskyrus CMV sukeltą tinklainės uždegimą suaugusiems, kurie serga AIDS, nebuvo nustatytas.

Inkstų funkcijos nepakankamumas/hemodializė

Ligonių, kurių kreatinino klirensas ≤ 55 ml/min. arba $\geq 2+$ proteinurija (≥ 100 mg/dl), pradėti gydyti Vistide negalima, nes optimali pradinė ir palaikomoji dozė ligoniams, kurie serga vidutinio sunkumo

ar sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, nenustatyta. Cidofoviro veiksmingumas ir saugumas tokiomis aplinkybėmis netirtas.

Intensyvi hemodializė sumažino cidofoviro koncentraciją serume maždaug 75 %. Hemodializės metu pašalinano $51,9 \pm 11,0$ % dozės.

Nefrotoksinis poveikis

Nuo dozės priklausomas nefrotoksinis poveikis yra svarbiausias dozę ribojantis su cidofoviro vartojimu susijęs toksinis poveikis (žr. 4.8 skyrių). Cidofoviro saugumas ligoniams, vartojantiems kitų vaistinių preparatų, kurie gali daryti nefrotoksinį poveikį (pvz.: tenofovirą, aminoglikozidų, amfotericiną B, foskarnetą, pentamidiną į veną, adefovirą ir vankomiciną), netirtas.

Vistide negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra tenofoviro dizoproksilio fumarato, dėl Fanconi sindromo atsiradimo rizikos (žr. 4.5 skyrių).

Rekomenduojama nutraukti vaistinių preparatų, kurie gali daryti nefrotoksinį poveikį, vartojimą likus mažiausiai 7 dienoms prieš pradėdant vartoti cidofovirą.

Pacientams, kurie buvo gydomi 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg arba 10 mg/kg dozėmis ir kartu nevartojo probenecido, atsirado proksimalinių kanalėlių ląstelių pažeidimo reiškinių, įskaitant gliukozuriją ir fosfatų, šlapimo rūgšties ir bikarbonatų koncentracijos serume sumažėjimą bei kreatinino koncentracijos serume padidėjimą. Kai kuriems ligoniams dalis nefrotoksinio poveikio požymių būna trumpalaikiai. Kartu vartojamas probenecidas labai sumažina cidofoviro nefrotoksinį poveikį ir gydymo cidofoviru naudos ir rizikos santykis tampa palankesnis.

Nefrotoksinio poveikio profilaktika

Su kiekviena cidofoviro doze pacientams reikia skirti gerti probenecido ir prieš tai į veną infuzuoti pakankamai fiziologinio tirpalo (informaciją apie probenecidą žr. 6.6 skyrių). Visais klinikiniais tyrimais nustatyta, kad probenecidą veiksminga vartoti kartu su cidofoviru. Reikia išgerti du gramus probenecido likus 3 valandoms iki cidofoviro infuzijos ir po vieną gramą praėjus 2 ir 8 valandoms po vienos valandos trukmės cidofoviro infuzijos (iš viso 4 gramus). Norint sumažinti probenecido sukiamą pykinimą ir (arba) vėmimą, reikia pacientui pasakyti, kad pavalgutų prieš kiekvieną probenecido dozę. Gali tekti vartoti vaistų nuo pykinimo.

Pacientams, kuriems atsiranda alergijos ar padidėjusio jautrumo probenecidui simptomų (pvz.: išbėrimas, karščiavimas, šaltkrėtis ir anafilaksija), reikia profilaktiškai ar gydymui skirti atitinkamų antihistamininių vaistinių preparatų ir (arba) paracetamolį.

Pacientams, kurie dėl kliniškai reikšmingai padidėjusio jautrumo veikliajai medžiagai ar vaistiniam preparatui arba kitiems sulfatinę grupę turintiems vaistiniams preparatams, negali vartoti probenecido, skirti vartoti cidofovirą negalima. Cidofoviro vartojimo be probenecido klinikinių tyrimų neatlikta. Taikyti desensibilizaciją probenecidui nerekomenduojama.

Be probenecido prieš pat kiekvieną cidofoviro infuziją pacientui į veną reikia infuzuoti vieną litrą 0,9 % (fiziologinio) natrio chlorido tirpalo. Pacientams, kurie gerai toleruoja didelį kiekį skysčių, į veną galima infuzuoti iki 2 litrų 0,9 % fiziologinio tirpalo prieš pat kiekvieną cidofoviro infuziją. Pirmą litrą fiziologinio tirpalo reikia infuzuoti likus vienai valandai iki cidofoviro infuzijos, o antrą, jeigu jis skiriamas, – per 1-3 valandas, pradėdant kartu su cidofoviro infuzija arba tuoj pat po cidofoviro infuzijos.

Jei kreatinino koncentracija serume padidėja $\geq 44 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 0,5 \text{ mg/dl}$) arba jei išsivysto pastovi proteinurija $\geq 2+$, reikia nutraukti gydymą cidofoviru ir yra patariama į veną infuzuoti skysčių. Jei proteinurija $\geq 2+$, į veną reikia infuzuoti skysčių ir kartoti tyrimą. Jei po skysčių infuzijos proteinurija lieka $\geq 2+$, cidofoviro vartojimą reikia nutraukti. Jei tokiu atveju bus tęsiamas cidofoviro vartojimas, galimas proksimalinių kanalėlių pažeidimas, įskaitant gliukozuriją, fosfatų, šlapimo rūgšties ir bikarbonatų sumažėjimą ir kreatinino koncentracijos serume padidėjimą.

Pakitęs inkstų funkcijai, gali prireikti pertraukti ir galbūt nutraukti gydymą. Gydymo atnaujinimo pacientams, kuriems cidofoviras sukeltas toksinis poveikis inkstams visiškai išnyksta, naudos ir rizikos santykis iki šiol neištyrtas.

Pacientų stebėjimas

Proteinurija yra ankstyvas ir jautrus cidofoviras sukeltos toksinio poveikio indikatorius. Per 24 valandas prieš kiekvieną cidofoviras dozę turi būti nustatyta ligonių, gydomų cidofoviru, kreatinino koncentracija serume ir baltymo koncentracija šlapimo mėginyje. Prieš kiekvieną cidofoviras dozę reikia nustatyti įvairių leukocitų kiekį kraujyje (žr. 4.8 skyrių).

Akių sutrikimai

Cidofoviras gydomiems pacientams reikia rekomenduoti, kad reguliariai tirtųsi pas oftalmologą, nes gali pasireikšti rainelės bei akies obuolio kraujagyslinio dangalo uždegimas ir sumažėti akispūdis. Rainelės bei akies obuolio kraujagyslinio dangalo uždegimo atveju gydymą cidofoviru reikia nutraukti, jeigu pacientas nereaguoja į gydymą vietinio poveikio kortikosteroidais arba būklė blogėja, arba jeigu sėkmingai išgydytas rainelės bei akies obuolio kraujagyslinio dangalo uždegimas atsinaujina.

Kita

Manoma, kad cidofoviras gali daryti kancerogeninį poveikį žmogui (žr. 5.3 skyrių).

Pacientai, kurie serga cukriniu diabetu, cidofovirą turi vartoti atsargiai, nes gali padidėti akispūščio sumažėjimo rizika.

Vyrus reikia informuoti, kad cidofoviras mažina gyvūnų sėklidžių svorį ir spermos kiekį. Nors klinikinių tyrimų su žmonėmis metu tokių pokyčių nenustatyta, jie yra tikėtini ir gali lemti nevaisingumą. Vyras turi naudoti barjerinį kontracepcijos metodą gydymosi metu ir tris mėnesius po gydymo cidofoviru (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

Reikia ir toliau naudoti atitinkamas atsargumo priemones ŽIV perdavimo profilaktikai.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato buteliuke yra maždaug 2,5 mmol (arba 57 mg) natrio, į tai būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Yra rizika, kad kartu su Vistide vartojant vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra tenofoviras dizoproksilio fumarato, gali sustiprėti farmakodinaminė sąveika ir padidėti Fanconi sindromo atsiradimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

Probenecidas didina zidovudino AUC. Reikia atidžiai stebėti, ar ligoniams, kurie gydomi abiem vaistiniais preparatais, nepasireiškia hematotoksinis zidovudino poveikis.

Atitinkamas rekomendacijas apie kitų NATI preparatų vartojimą kartu su probenecidu žr. atitinkamų vaistinių preparatų charakteristikų santraukose.

Klinikinių cidofoviras ir (ar) probenecido ir vaistų nuo ŽIV ar vaistinių preparatų, kuriais gydomos šios grupės pacientų įprastinės virusų sukeltos užkrečiamosios ligos, pavyzdžiui, su žmogaus koronavirusu, ir hepatito B virusu susijęs hepatitas, sąveikos klinikinių tyrimų neatlikta.

Žinoma, kad probenecidas didina daugelio medžiagų ekspoziciją (pvz.: paracetamolio, acikloviras, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių, aminosalicilo rūgšties, barbitūratų, benzodiazepinų, bumetanido, klofibrato, metotreksato, femotidino, furozemido, nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, teofilino ir zidovudino).

Taigi skiriant cidofovirą ir (ar) probenecidą vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais, vaistinius preparatus skiriančiam gydytojui svarbu atsižvelgti į visą informaciją apie vaistinių preparatų sąveiką ir kitą informaciją apie vaistinius preparatus, esančią galiojančioje probenecido preparato charakteristikų santraukoje (PCS, arba atitinkamo šaltinio informaciją apie šį vaistinį preparatą) ir atitinkamoje informacijoje apie kitus kartu vartojamus vaistinius preparatus.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys/Vyrų ir moterų kontracepcija:

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo cidofoviru metu ir. Vyrų turi naudoti barjerinį kontracepcijos metodą gydymosi metu ir tris mėnesius po gydymo cidofoviru (žr. 4.4 skyrių).

Nėštumas:

Duomenų apie cidofoviro vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Vistide nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas:

Nežinoma, ar cidofovirus/metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams/kūdikiams negalima atmesti. Gydymo cidofoviru metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas:

Cidofoviro poveikio vyrų ar moterų vaisingumui tyrimų neatlikta. Vyrus reikia informuoti, kad cidofovirus mažina gyvūnų sėklidžių svorį ir spermos kiekį. Nors klinikinių tyrimų su žmonėmis metu tokių pokyčių nenustatyta, jie yra tikėtini ir gali lemti nevaisingumą.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Cidofovirus gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia nereikšmingai. Vartojant cidofovirą, gali pasireikšti nepageidaujamų reakcijų, pavyzdžiui, astenija. Gydytojas turi aptarti tai su pacientu ir pagal paciento būklę ir vaistinio preparato toleravimą pateikti individualias rekomendacijas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Toliau esančioje lentelėje nepageidaujamos reakcijos, kurių pasireiškė klinikinių tyrimų metu arba stebėjimo tyrimų po vaistinio preparato rinkodaros teisės suteikimo metu, išvardytos pagal organų sistemų klases (OSK) ir dažnį. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka. Sutrikimų dažnio apibūdinimai: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$) arba dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Nepageidaujamos reakcijos, kurios nustatytos po vaistinio preparato patekimo į rinką, pateikiamos kursyvu.

Nepageidaujamos reakcijos, kurios galėjo būti arba greičiausiai buvo susijusios su cidofoviru, remiantis klinikinių tyrimų ir stebėjimo tyrimų po vaistinio preparato rinkodaros teisės suteikimo duomenimis

Organų sistemų klasės	Nepageidaujamos reakcijos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai dažni	Neutropenija
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažni	Galvos skausmas

Akių sutrikimai	
Dažni	Iritas, uveitas, akies hipotonija (žr. 4.4 skyrių)
Ausų ir labirintų sutrikimai	
Dažnis nežinomas	<i>Klausos sutrikimas</i>
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Dažni	Dusulys
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažni	Pykinimas, vėmimas
Dažni	Viduriavimas
Dažnis nežinomas	<i>Pankreatitas</i>
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai dažni	Alopecija, išbėrimas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Labai dažni	Proteinurija, kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas (žr. 4.4 skyrių)
Dažni	<i>Inkstų nepakankamumas</i>
Nedažni	<i>Igytas Fanconi sindromas</i>
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažni	Astenija, karščiavimas
Dažni	Šaltkrėtis

Stebėjimo tyrimų po vaistinio preparato rinkodaros teisės suteikimo duomenimis, nustatyta inkstų funkcijos nepakankamumo (kartu su reiškiniais, kuriuos galėjo sukelti inkstų funkcijos nepakankamumas, pavyzdžiui, kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas, proteinurija, gliukozurija) atvejų, kartais mirtinų. Nustatyta ūminio inkstų funkcijos nepakankamumo atvejų, po tik vienos arba dviejų cidofoviro dozių pavartojimo.

Nustačius gliukozuriją, proteinuriją ir (ar) aminoaciduriją, hipourikemiją, hipofosfatemiją ir (arba) hipokalemiją, reikia iš karto pagalvoti apie su cidofoviro vartojimu susijusį Fanconi sindromą.

Toliau esančioje lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, kurios remiantis klinikinių tyrimų duomenimis galėjo būti arba greičiausiai buvo susijusios su probenecidu:

Organų sistemų klasės	Nepageidaujamos reakcijos
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažni	Galvos skausmas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažni	Pykinimas, vėmimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai dažni	Išbėrimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažni	Karščiavimas
Dažni	Astenija, šaltkrėtis

Be to, probenecidas gali sukelti ir kitokių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant anoreksiją, dantenu skausmą, paraudimą, alopeciją, galvos svaigimą, anemiją ir dažną šlapinimąsi. Nustatyta padidėjusio jautrumo reakcijų, pasireiškusių dermatitu, niežuliu, dilgeline bei, retais atvejais, anafilaksija ir Stivenso ir Džonsono sindromu. Nustatyta leukopenijos, kepenų nekrozės, nefrozinio sindromo ir aplazinės anemijos atvejų. Be to, pasireiškė hemolizinė anemija, kuri galėjo būti susijusi su G-6DP stoka. Taigi, skiriant probenecidą vartoti kartu su cidofoviro, vaistinius preparatus skiriančiam gydytojui svarbu atsižvelgti į visą informaciją apie vaistinio preparato saugumo ir kitas savybes, pateiktas galiojančioje probenecido PCS (arba informaciją apie šį vaistinį preparatą atitinkamame šaltinyje).

4.9 Perdozavimas

Pranešama apie du cidofoviro perdozavimo atvejus. Abiem atvejais pavartota per didelė pirmoji pradinė dozė, daugiau cidofoviro vartojama nebuvo. Vienas pacientas gavo vieną 16,4 mg/kg dozę, o kitas - 17,3 mg/kg dozę. Abu pacientai buvo paguldyti į ligoninę, jiems buvo skiriama gerti profilaktinę probenecido dozę ir daug skysčių 3-7 dienas. Vienam iš šių pacientų laikinai sutriko inkstų funkcija, kitam tokių pokyčių nebuvo (žr. 4.4 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: sisteminio poveikio antivirusiniai vaistiniai preparatai, nukleozidai ir nukleotidai išskyrus atvirkštinės transkriptazės inhibitorius, ATC kodas: J05AB12

Bendrybės

Cidofoviras yra citidino analogas, kuris *in vitro* ir *in vivo* veikia žmogaus citomegalo virusą (ŽCMV). ŽCMV padermės atsparios ganciklovirui gali būti jautrios cidofovirui.

Veikimo mechanizmas

Cidofoviras stabdo ŽCMV dauginimąsi selektyviai slopindamas viruso DNR sintezę. Biocheminių tyrimų duomenys patvirtina, kad cidofoviro difosfatas, veiklusis ląstelinis cidofoviro metabolitas, selektyviai slopina HSV-1, HSV-2 ir ŽCMV DNR polimerazes.

Cidofoviro difosfatas slopina šių virusų polimerazes esant nuo 8 iki 600 kartų mažesnei koncentracijai už tą, kurios reikia žmogaus ląstelių DNR alfa, beta ir gama polimerazėms slopinti. Cidofoviras prisijungia prie viruso DNR, dėl to sumažėja viruso sintetamos DNR kiekis.

Cidofoviras patenka į ląstelę endocitozės skystosios fazės būdu ir fosforilinamas į cidofoviro monofosfatą, o vėliau - į cidofoviro difosfatą. Ilgesnis cidofoviro antivirusinis poveikis priklauso nuo jo metabolitų pusinio eliminacijos periodo. Cidofoviro difosfato pusinis eliminacijos iš ląstelės periodas yra 17-65 val., o cidofoviro fosfato cholino pusinės eliminacijos periodas yra 87 valandos.

Antivirusinis poveikis

In vitro cidofoviras veikia ŽCMV, kuris priklauso herpes virusų šeimai. Antivirusinis poveikis pasireiškia esant gerokai mažesnei koncentracijai nei ta, kuri sukelia ląstelės žūtį.

Jautrumas cidofovirui *in vitro* nurodytas lentelėje:

Cidofoviro sukeliamas virusų dauginimosi slopinimas ląstelių kultūroje	
Virusas	IC ₅₀ (μM)
CMV izoliatai	0,7 (± 0,6)
ganciklovirui atsparūs CMV izoliatai	7,5 (± 4,3)
foskarnetui atsparūs CMV izoliatai	0,59 (± 0,07)

In vivo poveikis ŽCMV patvirtintas kontroliuojamaisiais klinikiniais cidofoviro tyrimais, kuriuose AIDS liga sergantys ligoniai buvo gydomi nuo CMV sukulto tinklainės uždegimo. Nustatyta, kad pacientams, kurie vartojo cidofovirą, CMV tinklainės uždegimo progresavimas sustabdomas statistiškai reikšmingai veiksmingiau nei kontrolinės grupės. Dviejų veiksmingumo tyrimų duomenimis (GS-93-106 ir GS-93-105), vidutinis laikotarpis iki tinklainės uždegimo progresavimo yra atitinkamai 120 dienų ir nepasiektas gydymo grupėje, palyginti su atitinkamai 22 ir 21 diena grupėse, kuriuose nebuvo vartojama šio vaistinio preparato (buvo skirtas kitas gydymas).

Tyrimo GS-93-107, kuriame dalyvavo pacientai, kuriems liga atsinaujino po gydymo kitais vaistiniais preparatais, duomenimis, vidutinis laikotarpis iki tinklainės uždegimo progresavimo yra 115 dienų.

Viruso atsparumas

Tyrimų *in vitro* metu, išskyrus ganciklovirui atsparius ŽCMV izoliatus, pasireiškė kryžminis atsparumas tarp gancikloviro ir cidofoviro dėl gancikloviro sukeltų ŽCMV DNR polimerazės geno mutacijų, tačiau UL97 geno mutacijų nebuvo. Kryžminio atsparumo tarp foskarneto ir cidofoviro dėl foskarneto sukeltų mutacijų nepasireiškė. Dėl cidofoviro sukeltos DNR mutacijos pasireiškė kryžminis atsparumas ganciklovirui, bet jautrumas foskarnetui išliko.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Daugiausia nepakitusio cidofoviro išsiskiria per inkstus glomerulų filtracijos ir kanalėlių sekrecijos būdu. Pacientų, kurių inkstų funkcija normali, 80-100 % į veną sulašintos dozės per 24 valandas išsiskiria su šlapimu nepakitusio cidofoviro pavidalu. Cidofoviro metabolitų serume ir šlapime nenustatyta.

Vienos valandos trukmės 5 mg/kg cidofoviro infuzijos pabaigoje, kartu geriant probenecidą, vidutinė cidofoviro koncentracija serume (\pm SD) būna 19,6 (\pm 7,18) μ g/ml. Vidutinis bendrasis serumo klirensas, pusiausvyros būsenos pasiskirstymo tūris ir galutinis pusinės eliminacijos periodas yra atitinkamai 138 (\pm 36) ml/val./kg, 388 (\pm 125) ml/kg ir 2,2 (\pm 0,5) val. Nustatyta, kad geriant vienkartinės nuo 3 iki 7,5 mg/kg cidofoviro dozes, kinetika nuo dozės nepriklauso.

Susijungimas su baltymais *in vitro*

In vitro apie 10 % ar mažiau cidofoviro jungiasi su plazmos ar serumo baltymais, kai cidofoviro koncentracija yra 0,25-25 μ g/ml.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių tyrimų su gyvūnais metu nustatytas nefrotoksinis cidofoviro poveikis, kuris yra labiausiai dozę ribojantis šio vaistinio preparato toksinis poveikis. 52 savaičių tyrimas su *cynomolgus* beždžionėmis, kurioms vieną kartą per savaitę buvo švirkščiamą po 2,5 mg/kg cidofoviro į veną ir kartu duodama išgerti po 1 g probenecido, parodė nefroprotekcinį probenecido poveikį.

Kancerogeninis poveikis

26 savaičių trukmės toksinio poveikio tyrimo duomenimis, kur vaistas buvo leidžiamas į veną žiurkių patelių grupėje gerokai padaugėjo krūties adenokarcinomos atvejų, o žiurkių patelių ir patinų grupėje - *Zymbal* liaukos karcinomos atvejų, esant subterapinėms cidofoviro koncentracijoms plazmoje. Kito tyrimo duomenimis, vieną kartą per savaitę žiurkių patelėms po oda švirkščiant tokias mažas kaip 0,6 mg/kg cidofoviro dozes 19 savaičių iš eilės, atsirado krūties adenokarcinoma. Abiejų tyrimų duomenimis, augliai nustatyti ne vėliau kaip po 3 mėnesių po vaistinio preparato pavartojimo. *Cynomolgus* beždžionėms, kurioms 52 savaites vieną kartą per savaitę buvo švirkščiamą po 2,5 mg/kg cidofovirą į veną, auglių nenustatyta.

Mutageninis ir toksinis poveikis reprodukcijai

Tyrimų duomenimis, cidofovirus daro klastogeninį poveikį *in vitro*, esant 100 μ g/ml koncentracijai, ir embriotoksinį poveikį žiurkėms ir triušiams.

Iki 5 mg cidofoviro dozės mutageninio poveikio nesukelia nei esant žiurkių kepenų S-9 frakcijos metaboliniam aktyvinimui, nei jo nesant. Taip pat nebuvo nustatyta mutageninio poveikio tyrimuose mikrobu, įskaitant *Salmonella typhimurium*, baziųjų porų pakeitimui arba ląstelės skeleto mutacijoms (*Ames*) ir *Escherichia coli* grįžtamosioms mutacijoms.

In vivo pelėms į pilvaplėvę švirkščiant didelę toksinę cidofoviro (\geq 2 000 mg/kg) dozę, padaugėja mikrobranduolinių polichrominių eritrocitų.

Cidofovirus sukelia chromosomų aberacijas žmogaus periferinio kraujo limfocituose *in vitro* be metabolinio aktyvinimo (S-9 frakcijos). Esant 4 tiriamosioms cidofoviro koncentracijoms

(12,5-100 µg/ml), priklausomai nuo koncentracijos, padidėjo metafazės pažeidimų dalis ir aberacijų kiekis ląstelėje.

Vyrus reikia informuoti, kad cidofoviras mažino gyvūnų sėklidžių svorį ir spermos kiekį. Nepageidaujamas poveikis žiurkių patinų vaisingumui arba bendrajai reprodukcijai pasireiškė 13 savaičių iš eilės kas savaitę injekuojant iki 15 mg/kg cidofoviro į veną. Iki 6 savaičių prieš poravimąsi ir 2 savaites po poravimosi vieną kartą per savaitę į veną švirkščiant vieną 1,2 mg/kg ar didesnę dozę, sumažėjo žiurkių patelių vada, gyvų žiurkiukų kiekis vadoje ir padažnėjo ankstyvų rezorbcijų. Peri- ir postnatalinių tyrimų duomenimis, žiurkių patelių, kurioms nuo 7 vaikingumo dienos iki 21 dienos po atsivedimo (maždaug 5 savaitės) vieną kartą per parą po oda buvo švirkščiamas iki 1,0 mg/kg cidofoviro, nepageidaujamo poveikio jauniklių gyvybingumui, augimui, elgsenai, lytiniam brendimui ar reprodukcijai nebuvo. Organogenezės laikotarpiu vaikingoms žiurkėms kasdien į veną švirkščiant 1,5 mg/kg ir vaikingoms triušių patelėms 1,0 mg/kg cidofoviro, sumažėjo palikuonių svoris. Triušių patelių, kurios gavo 1,0 mg/kg dozę per parą, vaisiams padaugėjo išorinių, minkštųjų audinių ir skeleto anomalijų, tokia dozė darė toksinį poveikį ir pačiai patelei. 0,5 mg/kg cidofoviro paros dozė žiurkėms ir 0,25 mg/kg paros dozė triušių patelėms embriotoksinio poveikio nedarė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio hidroksidas
Vandenilio chlorido rūgštis
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais ar skiedikliais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Mikrobiologiniu požiūriu, vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant.

Kontroliuojamomis patvirtintomis aseptikos sąlygomis paruošto tirpalo cheminės ir fizinės savybės 2-8°C temperatūroje stabilios 24 valandas. Laikyti ilgiau kaip 24 valandas ar užšaldyti nerekomenduojama. Šaldytuve laikytą tirpalą prieš vartojimą reikia sušildyti iki kambario temperatūros.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje. Negalima šaldyti ar užšaldyti.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys

5 ml talpos permatomo stiklo 5 ml buteliukai. Talpyklė ir uždoris: I tipo permatomo borosilikatinio stiklo buteliukai su teflonu padengtu pilkos spalvos užkemšamu butilo kamščeliu, gofruoto aliuminio plomba bei nuplėšiama plastikine kilpele. Kiekvienoje pakuotėje yra 5 ml buteliukas.

Tiekiami vienkartiniai Vistide buteliukai. Ne visiškai išnaudotus buteliukus reikia sunaikinti.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Preparato paruošimas ir vartojimas

Prieš vartojimą reikia apžiūrėti Vistide buteliukus, ar nėra nuosėdų ir ar nepakitusi vaistinio preparato spalva.

Steriliomis sąlygomis švirkštu reikia įtraukti reikiamą kiekį Vistide iš buteliuko ir sušvirkšti į infuzijų maišelį, kuriame yra 100 ml 0,9 % (fiziologinio) natrio chlorido tirpalo ir kruopščiai sumaišyti. Naudojant įprastinę infuzijų pompą, visą kiekį reikia infuzuoti pacientui per valandą. Vistide gali skirti tik AIDS liga sergančių ligonių gydymą išmanantis gydytojas.

Fiziologiniu tirpalu praskiesto Vistide cheminės ir fizinės savybės stabilios stiklo buteliuose, iš polivinilchlorido (PVC) ar etileno/propileno kopolimero pagamintuose infuziniuose maišeliuose ir iš PVC pagamintose infuzijų į veną rinkiniuose. Kitų rūšių infuzijų į veną rinkiniai ar infuziniai maišeliai netirti.

Suderinamumas su Ringerio tirpalu, Ringerio laktato tirpalu ar bakteriostatinu infuziniu tirpalu netirtas.

Priežiūra ir naikinimas

Vistide ruošiant, vartojant ir naikinant, rekomenduojama laikytis tam tikrų saugumo priemonių. Praskiestą Vistide tirpalą reikia laikyti pakopinės ventiliacijos biologiniame saugumo kambaryje. Medicinos personalui, ruošiančiam tirpalą, būtinos apsaugos priemonės: medicininės pirštinės, akiniai ir chirurginiai chalatai su užrišamais rankogaliais. Jei Vistide patenka ant odos, reikia kruopščiai nuplauti tekančiu vandeniu. Panaudotus Vistide buteliukus ir visus skiedimo ir infuzijos reikmenis reikia sudėti sunaikinti į skysčių nepraleidžiančias, nepraduriamas talpykles. Nesuvertotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Probenecido įsigijimas

Probenecidas kartu su Vistide netiekiamas. Jį reikia įsigyti iš probenecido registravimo liudijimo turėtojo. Jei sunku įsigyti probenecido, kreipkitės informacijos į Vistide registravimo liudijimo turėtoją (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Jungtinė Karalystė

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/97/037/001

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Pirmojo registravimo data: 1997 m. balandžio 23 d.
Perregistravimo data: 2007 m. balandžio 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje: <http://www.ema.europa.eu/>.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

II PRIEDAS

- A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS (-AD),
ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS**

A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-u), atsakingo (-u) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS

- **TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

- **SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

Nebūtini.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

A. ŽENKLINIMAS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vistide 75 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
Cidofoviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename ml yra 75 mg bevandenio cidofoviro. Kiekviename buteliuke yra 375 mg/5 ml bevandenio cidofoviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio hidroksidas
Vandenilio chlorido rūgštis
Injekcinis vanduo

Išsamesnę informaciją žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 buteliukas
375 mg/5 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti tik į veną.
Prieš vartojimą praskiesti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje. Negalima šaldyti ar užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/97/037/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Buteliukas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Vistide 75 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
Cidofoviras
Vartoti tik į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą praskiesti.
Draudžiama švirkšti į akį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

375 mg/5 ml

6. KITA

EU/1/97/037/001

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Vaistinis preparāts neberegistrēots

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Vistide 75 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui Cidofoviras

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys

1. Kas yra Vistide ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Vistide
3. Kaip vartoti Vistide
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Vistide
6. Kita informacija

1. Kas yra Vistide ir kam jis vartojamas

Vistide yra vartojamas akių infekcijos, vadinamos CMV sukeltu tinklainės uždegimu, gydymui ligoniams, kurie serga AIDS (įgytas imunodeficitas sindromas). Vistide neišgydys nuo CMV sukulto tinklainės uždegimo, bet gali sulėtinti ligos progresavimą.

Vistide saugumas ir veiksmingumas gydant kitas ligas, išskyrus CMV sukeltą tinklainės uždegimą pacientams, kurie serga AIDS, nebuvo nustatytas.

Vistide turi skirti vartoti sveikatos priežiūros specialistas (gydytojas ar slaugytoja) ligoninėje.

Kas yra CMV sukeltas tinklainės uždegimas?

CMV sukeltas tinklainės uždegimas yra užkrečiama akių liga, kurią sukelia virusas, vadinamas citomegalo virusu (CMV). CMV pažeidžia akies tinklainę, gali sutrikdyti regėjimą ir sukelti aklumą. AIDS sergantiems ligoniams CMV sukulto tinklainės uždegimo ir kitų CMV sukeltų ligų, pvz., kolito (uždegiminės žarnų ligos) rizika padidėja. CMV sukeltą tinklainės uždegimą būtina gydyti, kad sumažėtų apakimo tikimybė.

Vistide yra antivirusinis vaistas, kuris slopina CMV replikaciją, sąveikaudamas su viruso DNR.

2. Kas žinotina prieš vartojant Vistide

Vistide vartoti negalima

- jeigu yra alergija (*padidėjęs jautrumas*) cidofovirui arba bet kuriai pagalbinei Vistide medžiagai;
- jeigu sergate arba kada nors sirgote inkstų liga;
- jeigu dėl sunkios alergijos probenecidui arba kitiems sieros turintiems vaistams (pvz., sulfametaksazolui) **negalite vartoti vaisto probenecido.**

Jeigu bet kuri iš šių sąlygų tinka, kreipkitės į gydytoją. **Jums negalima vartoti Vistide.**

Specialių atsargumo priemonių reikia

- **Dažniausiai Vistide sukeliamas šalutinis poveikis yra inkstų pažeidimas.** Norint sumažinti inkstų pažeidimo riziką, prieš kiekvieną Vistide dozę reikia **į veną infuzuoti skysčių (fiziologinio tirpalo)** ir vartoti **probenecido tabletes** prieš ir po kiekvienos Vistide dozės (daugiau informacijos žr. toliau 3 skyrių). Gydytojas taip pat gali nurodyti, kad gertumėte daug skysčių. Gydytojas ištirs Jūsų inkstų funkciją prieš kiekvieną Vistide dozę. Gydytojas gali nutraukti Vistide vartojimą, jeigu pastebės inkstų funkcijos sutrikimą.
- **Pasakykite gydytojui, jeigu sergate cukriniu diabetu.** Pacientai, kurie serga cukriniu diabetu, Vistide turi vartoti atsargiai, nes padidėja akies mažo akispūdžio (*akių hipotonijos*) rizika.
- **Gydantis Vistide, turite reguliariai tikrintis akis,** ar nepasireiškia akių dirginimas, uždegimas ar patinimas. **Jeigu atsiranda akių skausmas, paraudimas ar niežulys arba sutrinka regėjimas, turite nedelsdami pasakyti gydytojui.**
- Vistide sukelia gyvūnų sėklidžių masės mažėjimą ir mažina spermą kiekį (*hipospermija*). Žmonėms tyrimų metu tokių pokyčių nenustatyta, bet jie yra tikėtini ir gali lemti nevaisingumą. **Vyrai turi naudotis barjerinėmis apsaugojimo nuo nėštumo priemonėmis gydymo Vistide metu ir tris mėnesius po gydymo.**
- Vistide nevartojamas ŽIV infekcijai gydyti. Vistide vartojimas nesustabdys ŽIV infekcijos perdavimo kitiems žmonėms, todėl **reikia ir toliau naudoti atsargumo priemones, kad neužkrėstumėte kitų.**

Vartojimas vaikams

Vaikų gydymas Vistide netirtas. Todėl **ši vaistą vartoti vaikams negalima.**

Kitų vaistų vartojimas

- **Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų,** įskaitant įsigytus be recepto, **pasakykite gydytojui arba vaistininkui,** nes jie gali sąveikauti su cidofoviru arba probenecidu.

Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate kitų vaistų, kurie gali pažeisti inkstus.

Šie vaistai yra:

- tenefoviro turintys vaistai, vartojami ŽIV-1 infekcijai ir (arba) lėtinei hepatito B infekcijai gydyti;
- aminoglikozidai, pentamidinai arba vankomicinas (bakterinėms infekcijos gydyti);
- amfotericinas B (grybelinėms infekcijos gydyti);
- foskarnetas (virusinėms infekcijoms gydyti);
- adefoviras (HBV infekcijai gydyti).

Gydymą šiais vaistais reikia nutraukti likus **mažiausiai 7 dienoms** prieš pradedant vartoti Vistide.

- Probenecidas gali sąveikauti su kitais AIDS liga ir su AIDS liga susijusiomis ligomis sergančių ligonių dažniausiai vartojamais vaistais, pavyzdžiui, zidovudinu. Jeigu vartojate zidovudiną, pasitarkite su gydytoju, ar nereikia laikinai nutraukti zidovudino vartojimą arba perpus sumažinti zidovudino dozę tomis dienomis, kai reikia vartoti Vistide ir probenecidą.
- Galima Vistide ir nuo ŽIV proteazės inhibitorių sąveika netirta.

Vistide vartojimas su maistu ir gėrimais

Prieš Vistide vartojimą **reikia pavalgyti**. Gydytojas taip pat gali nurodyti, kad prieš vartodami Vistide gertumėte daug skysčių.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- **Jeigu esate nėščia, vartoti Vistide negalima.** Jeigu pastojote vartodama šį vaistą, nedelsdama praneškite apie tai gydytojui. Nustatyta, kad Vistide sukelia apsigimimus gyvūnams, todėl jo negalima vartoti nėštumo metu, išskyrus atvejus, kai laukiama nauda persveria galimą riziką vaisiui. **Jeigu galite pastoti, turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą**, kad nepastotumėte gydymo Vistide metu ir 1 mėnesį po to.
- **Jeigu žindote, vartoti Vistide negalima.** Ar Vistide perduodamas vaikui per motinos piena, nežinoma. Daugelis vaistų išsiskiria į motinos piena, todėl žindyvės turi nutraukti Vistide vartojimą arba, jeigu reikia vartoti Vistide, nutraukti žindymą.
- **Apskritai ŽIV užsikrėtusioms moterims žindyti negalima**, kad per piena neužkrėtų kūdikio ŽIV.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vistide vartojimas gali sukelti tokį laikiną šalutinį poveikį, pavyzdžiui, nuovargį ar silpnumą. **Jei vairuojate arba valdote mechanizmus, aptarkite tai su gydytoju.** Jis, atsižvelgęs į Jūsų ligą ir vaisto toleravimą, pasakys, ar galite vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Vistide medžiagas

Šio vaisto buteliuke yra 2,5 mmol (arba 57 mg) natrio, į tai būtina atsižvelgti, jei Jums kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

3. Kaip vartoti Vistide

Vistide vartojamas infuzuojant į veną (lašinant į veną). Vaisto **negalima** vartoti kitais būdais, pvz., švirkšti į akį (tiesioginė injekcija į akį) arba vartoti vietiškai (ant odos). Vistide gali skirti vartoti tik tinkamos patirties gydyti AIDS sergančius ligonius turintis gydytojas ar slaugytoja.

Gydytojas arba slaugytoja reikiamą Vistide dozę iš buteliuko supils į infuzijų maišelį, kuriame yra 100 ml 0,9 % (fiziologinio) natrio chlorido tirpalo. Visą maišelio turinį reikia infuzuoti į veną vienu greičiu per 1 valandą naudojant standartinę infuzinę pompą. Viršyti rekomenduojamos dozės, vartojimo dažnumo ir infuzijos greičio negalima. Šio lapelio pabaigoje yra daugiau informacijos sveikatos priežiūros specialistams kaip skirti Vistide.

Norint sumažinti inkstų pažeidimo riziką, kiekvieną dieną, kuomet vartojama Vistide infuzija, reikia vartoti probenecido tabletes ir skysčių į veną (natrio chlorido tirpalo). (Žr. toliau poskyrius „Kaip kartu su Vistide vartoti probenecidą?“ ir „Kaip vartoti skysčius į veną prieš vartojant Vistide?“.)

Dozės suaugusiems

Reikiama dozė apskaičiuojama pagal Jūsų kūno svorį.

Pradinis (indukcinis) gydymas

Pacientams, kurių inkstų funkcija normali, rekomenduojama **dvi savaites paeiliui vieną kartą per savaitę** vartoti po 5 mg/kg kūno svorio Vistide dozę.

PalaiKOMASIS gydymas

Praėjus dviem savaitėms po dviejų pradinio gydymo infuzijų, pacientams, kurių inkstų funkcija normali, rekomenduojama **vieną kartą kas dvi savaitės** vartoti po 5 mg/kg kūno svorio Vistide.

Dozės priderinimas

Jeigu sergate inkstų ligomis, gydymas Vistide gali netikti. Prieš kiekvieną Vistide infuziją turi būti ištiriamas šlapimas ir (arba) kraujas, kad būtų įvertinta inkstų veikla. Pacientams, kuriems pasireiškė inkstų funkcijos sutrikimas, atsižvelgiant į būklę, Vistide dozę galima praleisti arba vaisto vartojimą nutraukti.

Jei atsitiktinai suvartojote daugiau Vistide nei paskirta, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Kaip kartu su Vistide vartoti probenecidą?

Probenecido tabletes reikia vartoti tam, kad sumažėtų inkstų pažeidimo rizika. Turite išgerti 3 probenecido tablečių dozes tą pačią dieną, kuomet vartojate Vistide, kaip nurodyta lentelėje toliau:

Laikas	Dozė
3 valandos prieš pradėdant Vistide infuziją	2 g probenecido
2 valandos pabaigus Vistide infuziją	1 g probenecido
8 valandos pabaigus Vistide infuziją	1 g probenecido
Iš viso	4 g probenecido

Probenecidą reikia gerti tik tą dieną, kai vartojate Vistide.

Kaip vartoti skysčius į veną prieš vartojant Vistide?

Fiziologinį tirpalą reikia vartoti tam, kad sumažėtų inkstų pažeidimo rizika. Prieš kiekvieną Vistide dozę turi būti infuzuojamas (lašinamas į veną) vienas litras 0,9 % (fiziologinio) natrio chlorido tirpalo. Fiziologinį tirpalą reikia infuzuoti vieną valandą prieš Vistide infuziją. Jeigu toleruojate didelį skysčio kiekį, gydytojas gali paskirti antrą litrą skysčių. Jeigu reikia vartoti antrą litrą skysčių, jis infuzuojamas kartu su Vistide infuzija arba iš karto po jos ir infuzuojamas 1-3 valandas. Gydytojas taip pat gali nurodyti gerti daug skysčių.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, **kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.**

4. Galimas šalutinis poveikis

Vistide, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Paprastai šis šalutinis poveikis praeina nutraukus Vistide vartojimą. **Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, nedelsiant pasakykite gydytojui arba vaistininkui.**

Vartojant Vistide, dažniausiai stebėtas šalutinis poveikis yra inkstų funkcijos sutrikimas.

Labai dažni sutrikimai

(Gali pasireikšti daugiau nei 1 vartotojui iš 10)

- mažas leukocitų kiekis kraujyje, galvos skausmas, pykinimas, vėmimas, baltymas šlapime, kreatinino (inkstų funkcijos rodmenis) koncentracijos serume padidėjimas, plaukų slinkimas, išbėrimas, silpnumas ar nuovargis, karščiavimas.

Dažni sutrikimai

(Gali pasireikšti nuo 1 iki 10 vartotojų iš 100)

- akies uždegimas, akispūdžio sumažėjimas, kvėpavimo pasunkėjimas arba dirbtinis kvėpavimas, dusulys, viduriavimas ir šaltkrėtis.

Jeigu atsirado akių skausmas, paraudimas ar niežulys arba sutriko regėjimas, nedelsiant pasakykite gydytojui, nes reikia peržiūrėti gydymą.

Po vaisto patekimo į rinką nustatyta papildomų reakcijų, įskaitant inkstų funkcijos nepakankamumą, inksto kanalėlių ląstelių pažeidimą, kasos uždegimą ir klausos sutrikimą.

Galimas probenecido šalutinis poveikis

Labai dažnas šalutinis poveikis, galimai susijęs su probenecidu

(Gali pasireikšti daugiau nei 1 vartotojui iš 10)

- pykinimas, vėmimas, išbėrimas ir karščiavimas.

Dažnas šalutinis poveikis, galimai susijęs su probenecidu

(Gali pasireikšti nuo 1 iki 10 vartotojų iš 100)

- galvos skausmas, silpnumas ar nuovargis, šaltkrėtis ir alerginės reakcijos.

Kad sumažėtų pykinimo ir (arba) vėmimo, susijusių su probenecidu, rizika, **turite pavalgyti prieš kiekvienos dozės vartojimą**. Kad probenecido šalutinis poveikis būtų silpnesnis, gydytojas gali nurodyti gerti kitų vaistų, pavyzdžiui, vaistų nuo vėmimo (šleikštulį mažinančių vaistų), antihistamininių preparatų ir (arba) paracetamolio.

Probenecidas gali sukelti kitą šalutinį poveikį, įskaitant apetito nebuvimą, dantenu skausmą, paraudimą, plaukų slinkimą, galvos svaigimą, eritrocitų kiekio kraujyje sumažėjimą ir šlapinimosi padažnėjimą. Nustatyta alerginių reakcijų, pasireiškusių odos uždegimu, niežuliu, dilgėline, ir retais atvejais, sunkių alerginių ir sunkių odos reakcijų. Nustatyta baltųjų kraujo ląstelių kiekio kraujyje sumažėjimo, toksinio poveikio kepenims ir inkstams bei raudonųjų kraujo ląstelių irimo atvejų. Be to, būta kraujo ląstelių ir plokštelių kiekio kraujyje sumažėjimo atvejų.

Taigi, prieš pradėdant vartoti probenecidą, gydytojas turi atsižvelgti į galiojančią saugumo informaciją apie probenecidą. **Jūs taip pat turite perskaityti probenecido pakuotės lapelį.**

5. Kaip laikyti Vistide

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant etiketės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Vistide vartoti negalima.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje. Negalima šaldyti ar užšaldyti.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Kita informacija

Vistide sudėtis

Vistide 75 mg/ml veiklioji medžiaga yra cidofoviras. Kiekviename mililitre yra 75 mg bevandenio cidofoviro. Kiekviename buteliuke yra 375 mg/5 ml bevandenio cidofoviro.

Pagalbinės medžiagos yra

- Natrio hidroksidas
- Vandeniio chlorido rūgštis
- Injekcinis vanduo

Vistide išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tiekiami permatomo stiklo sterilaus Vistide 75 mg/ml koncentrato infuziniam tirpalui buteliukai, kuriuose 5 ml injekcinio vandens yra 375 mg veikliosios medžiagos bevandenio cidofoviro. Vaisto pH reguliuoja natrio hidroksidas (ir, jei reikia, vandenilio chlorido rūgštis). Vaisto sudėtyje nėra konservantų.

Rinkodaros teisės turėtojas

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Jungtinė Karalystė

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

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

Polska

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

España

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

France

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

România

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Prieš vartojimą reikia apžiūrėti Vistide buteliukus. Jei matyti kokių nors priemaišų ar pakitusi tirpalo spalva, buteliuko turinio vartoti negalima.

Ruošiant, vartojant ir naikinant Vistide, rekomenduojama laikytis tam tikrų saugumo priemonių. Praskiestą Vistide tirpalą reikia ruošti pakopinės ventiliacijos biologiškai saugiam kambaryje. Medicinos personalui, ruošiančiam tirpalą, būtinos apsaugos priemonės: medicininės pirštinės, akiniai ir chirurginiai chalatai su užrišamais rankogaliais. Jei Vistide patenka ant odos, reikia kruopščiai nuplauti tekančiu vandeniu.

Reikiama Vistide dozė iš buteliuko supilama į infuzijų maišelį, kuriame yra 100 ml 0,9 % (fiziologinio) natrio chlorido tirpalo. Visą maišelio turinį reikia infuzuoti pacientui į veną pastoviu greičiu per 1 valandą naudojant standartinę infuzinę pompą. Viršyti rekomenduojamos dozės, vartojimo dažnumo ir infuzijos greičio negalima.

Fiziologiniu tirpalu praskiesto Vistide cheminės savybės stabilios stiklo buteliuose, iš polivinilchlorido (PVC) ar etileno/propileno kopolimero pagamintuose infuziniuose maišeliuose ir iš PVC pagamintose infuzijų į veną rinkiniuose. Kitų rūšių infuzijų į veną rinkiniai ar infuziniai maišeliai netirti.

Suderinamumas su Ringerio tirpalu, Ringerio laktato tirpalu ar bakteriostatiniu infuziniu tirpalu netirtas.

Mikrobiologiniu požiūriu, vaistą reikia vartoti nedelsiant.

Kontroliuojamomis patvirtintomis aseptikos sąlygomis paruošto tirpalo cheminės ir fizinės savybės 2-8°C temperatūroje stabilios 24 valandas. Laikyti ilgiau kaip 24 valandas ar užšaldyti nerekomenduojama. Šaldytuve laikytus infuzinius maišelius prieš vartojimą reikia sušildyti iki kambario temperatūros.

Tiekiami vienkartiniai Vistide buteliukai. Ne visiškai išnaudotus buteliukus reikia sunaikinti.

Vaistinis preparatas neberegistruotas