

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vistide 75 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml satur 75 mg bezūdens cidofovira (cidofovir anhydrous). Katrs flakons satur 375 mg/5 ml bezūdens cidofovira kā aktīvo vielu.

Palīgvielas:

Katrs flakons (5 ml) satur aptuveni 2,5 mmol (vai 57 mg) nātrija kā palīgvielu sastāvdaļu.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Dzidrs šķīdums.

Preparāts pielāgots līdz pH 7,4.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Vistide ir paredzēts lietošanai CMV retinīta ārstēšanai pieaugušajiem ar iegūtu imūndeficīta sindromu (AIDS), kuriem nav nieru funkcijas traucējumi. Vistide lietojams tikai tajos gadījumos, kad nav iespējams izmantot citus līdzekļus.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapiju drīkst parakstīt tikai ārsts, kuram ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

Pirms katras Vistide ievadīšanas jānosaka kreatinīna līmenis serumā un proteīnu daudzums urīnā. Vistide jānozīmē kopā ar probenecīdu iekšķīgi un fizioloģisko šķīdumu intravenozi, kā aprakstīts tālāk (skatīt apakšpunktā 4.4 par attiecīgajām rekomendācijām un apakšpunktā 6.6 par probenecīda saņemšanu).

Devas

Pieaugušie:

Sāku terapija. Ieteicamā cidofovira deva ir 5 mg/kg ķermeņa svara (ko ievada 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā ar pastāvīgu infūzijas ātrumu), šo devu ievada reizi nedēļā divas nedēļas pēc kārtas.

Balst terapija. Divas nedēļas pēc sāku terapijas veikšanas sāk balst terapiju. Ieteicamā cidofovira balstdeva ir 5 mg/kg ķermeņa svara (ko ievada 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā ar pastāvīgu infūzijas ātrumu), šo devu ievada ik pēc divām nedēļām.

Par cidofovira balst terapijas pārtraukšanu izlemj saskaņā ar pastāvošām rekomendācijām HIV inficēto pacientu ārstēšanai.

Gados vecāki pacienti:

Vistide lietošanas drošība un efektivitāte CMV infekcijas ārstēšanā par 60 gadiem vecākiem cilvēkiem nav noskaidrota. Tā kā gados vecākiem cilvēkiem bieži ir samazināta glomerulu funkcija, tad pirms Vistide ievadīšanas un tās laikā sevišķi rūpīgi jāpārbauda nieru funkcija.

Nieru mazspēja:

Nieru mazspēja [kreatinīna klīrenss ≤ 55 ml/min vai $\geq 2+$ proteīna urīnā (≥ 100 mg/dl)] ir kontraindikācija Vistide lietošanai (skatīt apakšpunktos 4.3 un 4.4).

Aknu mazspēja:

Vistide lietošanas drošība un efektivitāte pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta, un tādēļ tas šajā pacientu grupā jālieto ar piesardzību.

Pediātriskā populācija:

Vistide drošība un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami. Vistide nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam.

Lietošanas veids

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām:

Sagatavojot lietošanai, ievadot un iznīcinot Vistide, jāievēro atbilstoši piesardzības pasākumi. Vistide atšķaidītā šķīduma pagatavošana jāveic bioloģiskās drošības skapī ar lamināru velkmi. Personālam šķīduma pagatavošanas laikā jāvalkā ķirurģiskie cimdi, aizsargbrilles un priekšpusē slēgts ķirurģiskā tipa virsvalks ar elastīgām aprocēm. Ja Vistide nonāk saskarē ar ādu, tas jānomazgā un jānoskalo ar lielu daudzumu ūdens. (Skatīt apakšpunktā 6.6.)

Vistide paredzēts tikai intravenozām infūzijām. Ieteicamās devas, ievadīšanas biežumu un infūzijas ātrumu nedrīkst pārsniegt. Vistide pirms ievadīšanas jāatšķaida 100 mililitros 0,9% (fizioloģiskā) nātrija hlorīda šķīduma. Viss tilpums jāievada pacientam vēnā ar konstantu ātrumu 1 stundu ilgā infūzijā, izmantojot standarta infūzijas sūkni. Lai samazinātu iespējamo nefrotoksicitāti, līdztekus katrai Vistide infūzijai pacientam iekšķīgi jālieto probenecīds un pirms infūzijas intravenozi jāievada fizioloģiskais šķīdums hidratācijai (skatīt apakšpunktā 4.4).

4.3 Kontraindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

Cidofovira lietošana ir kontraindicēta pacientiem, kuri nevar saņemt probenecīdu vai citas sulfamīdu saturošas zāles (skatīt apakšpunktā 4.4 „Nefrotoksicitātes novēršana”).

Vistide ir kontraindicēts pacientiem ar nieru mazspēju (skatīt apakšpunktā 4.2).

Vienlaicīga Vistide ievadīšana ar citiem potenciāli nefrotoksiskiem medikamentiem ir kontraindicēta (skatīt apakšpunktā 4.4).

Vistide nedrīkst injicēt intraokulāri; tieša intraokulāra injekcija var ievērojami samazināt intraokulāro spiedienu un pasliktināt redzi.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vistide paredzēts tikai intravenozām infūzijām, un to nedrīkst lietot, izmantojot citas metodes, tai skaitā injicēt intraokulāri vai aplicēt ārīgi. Vistide jāievada vēnā ar pietiekami strauju asins plūsmu, lai tas ātri atšķaidītos un izplatītos organismā.

Vistide lietošanas drošība un efektivitāte nav pierādīta citām slimībām, izņemot CMV retinīta ārstēšanai pieaugušajiem ar AIDS.

Nieru mazspēja/hemodialīze

Ārstēšanu ar Vistide nedrīkst uzsākt pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir ≤ 55 ml/min vai $\geq 2+$ proteīna urīnā (≥ 100 mg/dl), jo optimālā sākumdeva un balstdeva pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru bojājumiem nav zināma. Cidofovira efektivitāte un drošība šādos apstākļos nav pētīta.

Augstas plūsmas hemodialīze samazināja cidofovira līmeni serumā par aptuveni 75%. Devas frakcija, ko izdalīja hemodialīzes laikā, ir $51,9 \pm 11,0\%$.

Nefrotoksicitāte

No devas atkarīgā nefrotoksicitāte ir galvenā devu ierobežojošā toksicitāte, kas saistīta ar cidofovira lietošanu (skatīt apakšpunktā 4.8). Cidofovira lietošanas drošība nav izvērtēta pacientiem, kuri saņem citus zināmus potenciāli nefrotoksiskus medikamentus (piemēram, tenofovīru, aminoglikozīdus, amfotericīnu B, foskarnetu, intravenozi lietojamu pentamidīnu, adefovīru un vankomicīnu).

Vistide nevajadzētu ievadīt vienlaicīgi ar zālēm, kas satur tenofovīra dizoproksila fumarātu, Fankoni sindroma riska dēļ (skatīt apakšpunktā 4.5).

Iesaka pārtraukt potenciāli nefrotoksisko zāļu lietošanu vismaz 7 dienas pirms cidofovira lietošanas uzsākšanas.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg vai 10 mg/kg cidofovira bez līdztekus probenecīda lietošanas, attīstījās nieru proksimālo kanāliņu šūnu bojājums, ieskaitot glikozūriju, un samazinājās fosfātu, urīnskābes un bikarbonātu līmenis serumā, un palielinājās kreatinīna līmenis serumā. Dažiem pacientiem nefrotoksicitātes pazīmes bija daļēji atgriezeniskas. Līdztekus probenecīda lietošana ir būtiska izteiktas cidofovira nefrotoksicitātes samazināšanā tādā apjomā, lai cidofovira terapijas ieguvuma/riska līdzsvara rezultāts ir akceptējams.

Nefrotoksicitātes novēršana

Terapijas laikā jānodrošina iekššķīgi lietojama probenecīda ievadīšana un adekvāta intravenoza prehidratācija ar nātrija hlorīda šķīdumiem (skatīt apakšpunktā 6.6 par probenecīda saņemšanu) ar katru cidofovira devu. Visos klīniskajos pētījumos, kas bija veltīti klīniskās efektivitātes noteikšanai, pacienti saņēma cidofovīru kopā ar probenecīdu. Divi gramī probenecīda jālieto 3 stundas pirms cidofovīra devas ievadīšanas un pa vienam gramam – 2 stundas un 8 stundas pēc 1 stundu ilgās cidofovīra infūzijas beigām (kopā 4 gramī). Probenecīds mēdz izraisīt sliktu dūšu un/vai vemšanu, lai to mazinātu, pacientam jāiesaka paēst pirms katras probenecīda devas ieņemšanas. Var būt nepieciešamība lietot pretvemšanas līdzekli.

Ja probenecīds pacientam izraisa alerģiskus jeb paaugstinātas jutības simptomus (piemēram, izsitumus, drudzi, drebuļus vai anafilaksi), profilaktiskos un terapeitiskos nolūkos izmanto attiecīgus antihistamīna līdzekļus un/vai paracetamolu.

Cidofovīra lietošana ir kontrindicēta pacientiem, kuri nevar lietot probenecīdu sakarā ar klīniski izteiktu hipersensitivitāti pret aktīvo vielu vai šīm zālēm, vai pret citām sulfamīdu saturošām zālēm. Par cidofovīra lietošanu bez probenecīda nav klīnisku datu. Veikt desensibilizāciju pret probenecīdu neiesaka.

Bez probenecīda pacientiem pirms katras cidofovīra infūzijas intravenozi jāievada viens litrs 0,9% (fizioloģiskā) nātrija hlorīda šķīduma. Pacientiem, kuri labi panes liela šķidruma daudzuma ievadīšanu, var pirms katras cidofovīra infūzijas ievadīt vēnā kopā 2 litrus 0,9% nātrija hlorīda šķīduma. Pirmo fizioloģiskā šķīduma litru ievada 1 stundu ilgās infūzijas veidā tieši pirms cidofovīra infūzijas, un otro litru – 1–3 stundu ilgā laikposmā vai nu vienlaicīgi ar cidofovīra infūziju, vai arī tūlīt pēc cidofovīra infūzijas.

Cidofovīra terapija jāpārtrauc un jāveic intravenoza hidratācija tad, ja kreatinīna līmenis serumā pieaudzis $\geq 44 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 0,5 \text{ mg/dl}$) vai attīstās pastāvīga proteinūrija $\geq 2+$. Pacientiem, kuriem ir proteinūrija $\geq 2+$, veic intravenozu hidratāciju un pēc tam atkārtu urīna analīzi. Ja arī pēc hidratācijas saglabājas proteinūrija $\geq 2+$, cidofovīra terapija jāpārtrauc. Ja pacientiem, kam pēc intravenozas hidratācijas saglabājas proteinūrija $\geq 2+$, turpina ievadīt cidofovīru, vēl vairāk tiks bojāti nieru proksimālie kanāliņi, turklāt var izveidoties glikozūrija, fosfātu, urīnskābes un bikarbonātu samazināšanās serumā un kreatinīna līmeņa pieaugums.

Terapijas pārtraukšana vai iespējami atcelšana ir nepieciešama nieru funkciju izmaiņu gadījumā. Pacientiem, kuri pilnībā atveseļojušies no ar cidofovira lietošanu izraisītu nefrotoksicitāti, cidofovira atkārtotas lietošanas ieguvuma- riska līdzsvars nav izvērtēts.

Pacientu uzraudzība

Proteīnūrija ir agrīns un jutīgs cidofovira izraisītas nefrotoksicitātes simptoms. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar cidofovīru, jānosaka kreatinīna līmenis serumā un olbaltumvielu daudzums urīnā 24 stundu laikā pirms katras cidofovira devas ievadīšanas. Pirms katras cidofovira devas ievadīšanas jānosaka arī leikocītu skaits asinīs un leikocītu formula (skatīt apakšpunktā 4.8).

Redzes traucējumi

Pacientiem, kuri saņem cidofovīru, jāiesaka regulāri veikt oftalmoloģisku kontroli, jo iespējama uveīta/irīta un intraokulārās hipotonijas attīstīšanās. Uveīta/irīta gadījumā cidofovira lietošana jāpārtrauc tad, ja nav atbildes reakcijas uz ārstēšanu ar vietēji lietojamiem kortikosteroīdiem vai, ja stāvoklis pasliktinās, vai, ja irīts/uveīts atkārtojas pēc sekmīgas terapijas.

Citi piesardzības pasākumi

Cidofovīrs jāuzskata par potenciāli kancerogēnu cilvēkiem (skatīt apakšpunktā 5.3).

Cidofovīrs piesardzīgi lietojams pacientiem ar cukura diabētu, jo tas var izraisīt intraokulāru hipotoniju.

Vīriešu kārtas pacienti jābrīdina, ka dzīvniekiem cidofovira ietekmē samazinās sēklinieku svars un rodas hipospermija. Cidofovira klīniskajos pētījumos šāds efekts cilvēkiem nav novērots, taču tas var rasties, izraisot neauglību. Ārstēšanās laikā ar cidofovīru un 3 mēnešus pēc tam vīriešiem jāiesaka lietot kontracepcijas barjermetodes (skatīt apakšpunktos 4.6 un 5.3).

Jāturpina ievērot atbilstoša piesardzība, lai novērstu HIV pārvešanu.

Palīgvielas

Šīs zāles satur aptuveni 2,5 mmol (vai 57 mg) nātrija katrā flakonā, kas ir jāievēro pacientiem ar kontrolētu nātrija diētu.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pastāv risks, ka, vienlaicīgi lietojot Vistide un zāles, kas satur tenofovira dizoproksila fumarātu, var pastiprināties farmakodinamiskā mijiedarbība un pieaugt Fankoni sindroma risks (skatīt apakšpunktā 4.4).

Probenecīds palielina zidovudīna AUC. Pacienti, kuri saņem abas zāles, rūpīgi jānovēro zidovudīna izraisītās hematoloģiskās toksicitātes dēļ.

Citām NRTI zālēm, kuras tiek lietotas vienlaikus ar probenecīdu, to lietošanas informācijā jābūt norādei ar atbilstošām rekomendācijām.

Nav veikti klīniski pētījumi par cidofovira/probenecīda un HIV terapijas līdzekļu vai zāļu, ko lieto hronisku vīrusu infekciju (piemēram, HCV un HBV izraisīts hepatīts) ārstēšanai šajā pacientu grupā, mijiedarbību.

Zināms, ka probenecīds ietekmē daudzu zāļu (piemēram, paracetamola, aciklovira, angiotensīnkonvertāzes inhibitoru, aminosalicilskābes, barbiturātu, benzodiazepīnu, bumetanīda, klofibrāta, metotreksāta, famotidīna, furosemīda, nesteroido pretiekaisuma līdzekļu, teofilīna un zidovudīna) iedarbību.

Tādēļ, parakstot probenecīdu/cidofovīru lietošanai kopā ar citām zālēm, ir svarīgi iepazīties ar jaunāko probenecīda zāļu aprakstu (vai citu atbilstošu ziņu avotu), un atbilstoši visu citu lietojamo zāļu informāciju par zāļu mijiedarbību un citām šo zāļu īpašībām.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm:

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un pēc ārstēšanās beigām ar cidofovīru jālieto efektīva kontracepcijas metode. Ārstēšanās laikā ar cidofovīru un 3 mēnešus pēc tam vīriešiem jāiesaka lietot kontracepcijas barjermetodes (skatīt apakšpunktā 4.4).

Grūtniecība:

Dati par cidofovīra lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktā 5.3).

Vistide grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Zīdīšanas periods:

Nav zināms, vai cidofovīrs/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Terapijas laikā ar cidofovīru zīdīšana būtu jāpārtrauc.

Fertilitāte:

Nav veikti pētījumi par cidofovīra ietekmi uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti. Vīriešu kārtas pacienti jābrīdina, ka dzīvniekiem cidofovīra ietekmē samazinās sēklinieku svars un rodas hipospermija. Cidofovīra klīniskajos pētījumos šāds efekts cilvēkiem nav novērots, taču tas var rasties, izraisot neauglību.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Cidofovīra nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Cidofovīra terapijas laikā var rasties tādas blakusparādības kā astēnija. Ārstam par šo jautājumu jāaprunājas ar pacientu un, novērtējot slimības izpausmes un medikamenta panesību, jādod savas rekomendācijas konkrētam gadījumam.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Tālāk tabulā uzskaitītas klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā novērotās blakusparādības pēc orgānu sistēmas un sastopamības biežuma. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Pēc biežuma blakusparādības klasificētas kā ļoti biežas ($\geq 1/10$), biežas ($\geq 1/100$ līdz $<1/10$), retākas ($\geq 1/1000$ līdz $<1/100$) vai biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Blakusparādības, par kurām ziņots pēcreģistrācijas uzraudzības laikā, norādītas slīpiem burtiem.

Ar cidofovīra lietošanu iespējami vai varbūtēji saistītās blakusparādības pēc klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas uzraudzības datiem

Orgānu sistēma	Nevēlamās zāļu blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Neitropēnija
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Galvassāpes
Acu bojājumi	
Bieži	Irīts, uveīts, pazemināts intraokulārais spiediens (skatīt apakšpunktā 4.4)
Ausu un labirinta bojājumi	
Nav zināms	<i>Dzirdes traucējumi</i>
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Bieži	Elpas trūkums

Kuņģa- zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži Bieži Nav zināms	Slikta dūša, vemšana Caureja <i>Pankreatīts</i>
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži	Alopēcija, izsitumi
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži Bieži Retāk	Proteinūrija, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (skatīt apakšpunktā 4.4) <i>Nieru mazspēja</i> <i>Iegūts Fankoni sindroms</i>
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži Bieži	Astēnija, drudzis Drebuļi

Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā saņemti ziņojumi par nieru mazspējas gadījumiem (tostarp par gadījumiem, kas varētu būt izraisīti ar nieru mazspējas attīstību, proti, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, proteinūrija, glikozūrija), kas dažkārt beigušies fatāli. Saņemti arī ziņojumi par akūtu nieru mazspēju, kas iestājusies pēc tikai vienas vai divu cidofovira devu lietošanas.

Izmeklējumos konstatēta glikozūrija, proteinūrija/aminoacidūrija, hipouricēmija, hipofosfatēmija un/vai hipokaliēmija jāsaista ar cidofovira lietošanu saistītu Fankoni sindromu.

Tālāk tabulā uzskaitītas klīnisko pētījumu laikā novērotās blakusparādības, kas iespējami vai varbūtēji saistītas ar probenecīda lietošanu:

Orgānu sistēma	Nevēlamās zāļu blakusparādības
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Galvassāpes
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Slikta dūša, vemšana
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži	Izsitumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži Bieži	Drudzis Astēnija, drebuļi

Bez minētajām blakusparādībām probenecīds var izraisīt vēl citas blakusparādības, tostarp anoreksiju, smaganu sāpīgumu, pietvīkumu, alopeciju, reiboņus, anēmiju un polakiūriju. Novērotas hipersensitivitātes reakcijas, proti, dermatīts, nieze, nātrene, un, retumis, anafilakse un Stīvensa-Džonsona sindroms. Ziņots par leukēmiju, aknu nekrozi, nefrotisko sindromu un aplastisku anēmiju. Novērota arī hemolītiskā anēmija, kas varētu būt saistīta ar G6DP deficītu. Tādēļ, parakstot probenecīdu lietošanai kopā ar cidofovīru, svarīgi iepazīties ar jaunāko probenecīda zāļu aprakstu (vai citu atbilstošu ziņu avotu), lai iegūtu pilnīgu informāciju par šo zāļu drošības profilu un pārējām tā īpašībām.

4.9 Pārdozēšana

Ziņots par diviem cidofovira pārdozēšanas gadījumiem. Abos gadījumos pārdozēšana notika, ievadot pirmo sākumdevu, un nākamās cidofovira devas netika ievadītas. Viens pacients saņēma vienu atsevišķu 16,4 mg/kg devu un otrs pacients – vienu atsevišķu 17,3 mg/kg devu. Abi pacienti tika hospitalizēti un profilaktiski saņēma *per os* probenecīdu, kā arī 3–7 dienas tika intensīvi hidratēti. Vienam no pacientiem radās neizteikti un pārejoši nieru funkcijas traucējumi, bet otram pacientam nieru funkcija nemainījās (skatīt apakšpunktā 4.4).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiskie pretvīrusu līdzekļi, nukleozīdi un nukleotīdi, izņemot reversās transkriptāzes inhibitorus, ATĶ kods: J05AB12

Vispārīgs raksturojums

Cidofovirs ir citidīna analogs, kuram *in vitro* un *in vivo* piemīt aktivitāte pret cilvēka jeb humāno citomegalovīrusu (HCMV). Pret ganciklovīru rezistentiem HCMV celmiem var saglabāties jutība pret cidofovīru.

Darbības mehānisms

Cidofovirs nomāc HCMV replikāciju, selektīvi inhibējot virusālās DNS sintēzi. Bioķīmiskie dati liecina, ka inhibējošā darbība piemīt aktīvam intracelulāram cidofovīra metabolītam – cidofovīra difosfātam, un tas selektīvi inhibē HSV-1, HSV-2 un HCMV DNS polimerāzes.

Cidofovīra difosfāts inhibē šīs virusālās polimerāzes koncentrācijā, kas ir no 8 līdz 600 reizēm mazāka par koncentrāciju, kāda nepieciešama, lai tiktu inhibētas cilvēka šūnu DNS polimerāzes alfa, beta un gamma. Cidofovirs inkorporējas vīrusa DNS struktūrā, rezultātā samazinās virusālās DNS sintēzes ātrums.

Cidofovirs iekļūst šūnās endocitozes veidā un tiek fosforilēts par cidofovīra monofosfātu un pēc tam par cidofovīra difosfātu. Cidofovīra ilgstošā pretvīrusu darbība ir saistīta ar tā metabolītu eliminācijas pusperiodu: cidofovīra difosfāts šūnās persistē ar 17–65 stundu garu pusperiodu un cidofovīra fosfāta-holīna savienojumam ir 87 stundas ilgs pusperiods.

Pretvīrusu aktivitāte

Cidofovirs *in vitro* ir aktīvs pret HCMV, kurš ir *herpes viridae* vīrusu grupas pārstāvis. Pretvīrusu aktivitāte konstatējama pie koncentrācijām, kas ir ievērojami mazākas par tām, kuras izraisa šūnu bojāeju.

Cidofovīra *in vitro* sensitivitāte parādīta tabulā:

Cidofovīra spēja inhibēt vīrusa multiplikāciju šūnu kultūrā	
Vīruss	IC ₅₀ (μM)
Wild-type CMV izolāti	0,7 (± 0,6)
Ganciklovīr-rezistenti CMV izolāti	7,5 (± 4,3)
Foskarnet-rezistenti CMV izolāti	0,59 (± 0,07)

Cidofovīra *in vivo* aktivitāte pret HCMV apstiprinājusies kontrolētos klīniskos pētījumos, kuros AIDS pacienti ar CMV retinītu tika ārstēti ar cidofovīru. Pacientiem, kuri saņēma cidofovīru, laikposms līdz CMV retinīta turpmākai progresēšanai bija statistiski būtiski garāks nekā kontrolgrupas pacientiem. Abos cidofovīra efektivitātes izpētei veltītos pētījumos (GS-93-106 un GS-93-105), laika intervāls līdz retinīta progresēšanai vidēji bija attiecīgi 120 dienas un netika sasniegti vidējais laika intervāls, kamēr neārstētiem kontrolgrupu pacientiem šis rādītājs bija attiecīgi 22 dienas un 21 diena.

GS-93-107 pētījumā, kurā tika iekļauti pacienti ar retinīta paasinājumu pēc terapijas ar citiem līdzekļiem, vidējais laiks līdz retinīta progresēšanai bija 115 dienas.

Vīrusu rezistence

In vitro tika veikta ganciklovīr-rezistentu HCMV izolātu selekcija, kuru izpētē konstatēts, ka izolātiem ar mutācijām HCMV DNS polimerāzes gēnā piemita krustota rezistence pret ganciklovīru un cidofovīru, bet izolātiem ar mutācijām UL97 gēnā šādas krustotas rezistences nebija. Ar foskarnetu atlasītiem mutantiem netika novērota krustota rezistence pret foskarnetu un cidofovīru. Ar cidofovīru

atlasītiem mutantiem bija mutācija DNS polimerāzes gēnā, un tiem piemita krustota rezistence pret ganciklovīru, turpretim pret foskarnetu tie bija jutīgi.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Galvenais cidofovira eliminācijas ceļš ir caur nierēm nepārveidota preparāta formā, tas pa daļai filtrējas caur glomeruliem un pa daļai tiek secernēts tubulos. Pacienti ar normālu nieru funkciju 24 stundu laikā 80–100% no intravenozās devas nonāk urīnā nepārveidota cidofovira formā. Pacienta serumā un urīnā cidofovira metabolīti nav atrodami.

Pacientam ievadot 5 mg/kg cidofovira kombinācijā ar probenecīdu *per os*, stundu ilgās infūzijas beigās cidofovira vidējā (\pm SD) koncentrācija serumā bija 19,6 (\pm 7,18) μ g/ml. Pilnīgs klīrens no plazmas vidēji bija 138 (\pm 36) ml/h/kg, izplatības tilpums stabilas koncentrācijas apstākļos – vidēji 388 (\pm 125) ml/kg un galīgās eliminācijas pusperiods – vidēji 2,2 (\pm 0,5) stundas. Ievadot atsevišķas cidofovira devas robežās no 3 līdz 7,5 mg/kg, cidofovīram pierādīta no devas neatkarīga kinētika.

Saistīšanās ar proteīnu *in vitro*

Pie cidofovira koncentrācijām robežās no 0,25 līdz 25 μ g/ml, *in vitro* ar plazmas vai seruma proteīnu saistās 10% cidofovira vai vēl mazāk.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Preklīniskos pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka cidofovira galvenais, devu limitējošais efekts ir nefrotoksicitāte. Pētījumos ar pērtiķiem apstiprināts probenecīda nefroprotektīvais efekts: 52 nedēļas ilgā pētījumā *cynomolgus* pērtiķi reizi nedēļā saņēma 2,5 mg/kg cidofovira intravenozi un 1 g probenecīda *per os*.

Kancerogenitāte

26 nedēļas ilgā toksicitātes pētījumā žurkām intravenozi ievadīja cidofovīru devā, kas nodrošināja subterapeitisku cidofovira līmeni plazmā, un tika konstatēts, ka žurku mātītēm ievērojami pieauga krūts dziedera adenokarcinomas biežums un abu dzimumu žurkām – *Zymbal* dziedera karcinoma. Citā pētījumā žurkām 19 nedēļas pēc kārtas reizi nedēļā subkutāni injicēja cidofovīru un novēroja, ka krūts dziedera adenokarcinomas žurku mātītēm attīstās pat pie tik mazām devām kā 0,6 mg/kg nedēļā. Abos pētījumos audzēji izveidojās 3 mēnešu laikā. Turpretim *cynomolgus* pērtiķiem, kuriem 52 nedēļas pēc kārtas intravenozi ievadīja cidofovīru devās līdz pat 2,5 mg/kg nedēļā, audzēji neveidojās.

Mutagenitāte un reproduktīvā toksicitāte

Pētījumos konstatēts, ka cidofovīrs ir klastogēns *in vitro* pie koncentrācijas 100 μ g/ml, un tas ir embriotoksisks žurkām un trušiem.

Mutagenitātes testos ar mikrobiem – *Salmonella typhimurium* uz bāzu pāru substitūciju vai *frameshift* mutācijām (pēc Eimsa) un *Escherichia coli* uz reversām mutācijām – līdz cidofovira devai 5 mg/traucīnā, gan izmantojot metabolisku aktivāciju ar žurku aknu S-9 frakciju, gan bez aktivācijas, nekādas mutagēnas reakcijas netika konstatētas.

In vivo novērots, ka pelēm, kuras intraperitoneāli saņēma lielas, toksiskas cidofovira devas (\geq 2 000 mg/kg), veidojas polihromātiski eritrocīti ar mikrokodoliņiem.

In vitro cilvēka perifēro asiņu limfocītos cidofovīrs bez metaboliskas aktivācijas (bez S-9 frakcijas) inducēja hromosomu aberācijas. Pārbaudot 4 cidofovira koncentrācijas līmeņus (no 12,5 līdz 100 μ g/ml), konstatēts, ka metafāzes bojājuma procentuālais skaits un aberāciju skaits šūnā palielinās paralēli koncentrācijas pieaugumam.

Vīriešu kārtas pacienti jābrīdina, ka dzīvniekiem cidofovira ietekmē samazinās sēklinieku svars un rodas hipospermija. 13 nedēļas pēc kārtas žurku tēviņiem intravenozi ievadot cidofovīru devās līdz

15 mg/kg nedēļā, nelabvēlīga ietekme uz auglīgumu un kopējo reprodukciju netika novērota. Žurku mātītēm, kuras 6 nedēļas līdz pārošanās laikam un vēl 2 nedēļas pēc pārošanās reizi nedēļā intravenozi saņēma 1,2 mg/kg vai lielāku cidofovira devu, bija mazāki metieni, dzima mazāks skaits dzīvu mazuļu un pieauga augļa agrīnas rezorbcijas gadījumu skaits. Perinatālās un postnatālās attīstības pētījumos, kuros žurku mātītes no 7. gestācijas dienas līdz 21. pēcdzemdību dienai (aptuveni 5 nedēļas) reizi dienā saņēma subkutānu cidofovira injekciju līdz 1,0 mg/kg/dienā lielās devās, netika novērota nekāda ietekme uz žurku mazuļu dzīvotspēju, augšanu, uzvedību, dzimumnobriešanu un reproduktīvām spējām. Pēc cidofovira intravenozas ievadīšanas katru dienu organoģenēzes periodā grūsnām žurkām pa 1,5 mg/kg dienā un grūsnām trušu mātītēm pa 1,0 mg/kg/dienā dzima mazuļi ar samazinātu ķermeņa svaru. Ievadot trušiem 1,0 mg/kg dienā, mazuļiem īpaši bieži attīstījās ārējas, mīksto audu un skeleta anomālijas, turklāt šī deva bija toksiska arī trušu mātītei. Embriotoksisks efekts neradās līdz devai 0,5 mg/kg dienā žurkām un līdz 0,25 mg/kg dienā trušiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija hidroksīds
Sālsskābe
Ūdens injekcijām

6.2 NESADERĪBA

Zāles ar citiem preparātiem vai šķīdinātājiem (izņemot apakšpunktā 6.6 minētos) sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

No mikrobioloģiskā viedokļa, zāles jāizlieto nekavējoties.

Ir pierādīts, ka zāles saglabā ķīmisko un fizikālo stabilitāti 24 stundas, uzglabājot 2-8°C temperatūrā, ja atšķaidīšana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos. Nav ieteicams atšķaidīto šķīdumu uzglabāt ilgāk par 24 stundām vai sasaldēt. Atdzesēts šķīdums pirms lietošanas jāatstāj istabas temperatūrā, kamēr tas sasilst.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Neatdzesēt un nesasaldēt.

Atšķaidītu zāļu uzglabāšanas nosacījumus skatīt apakšpunktā 6.3.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

5 ml caurspīdīga stikla flakoni, uzpildīti līdz 5 ml tilpumam. Iepakojuma sastāvdaļas: I klases caurspīdīga borosilikāta stikla flakoni, ar teflonu pārklāti pelēki butilgumijas aizbāžņi un gofrēta alumīnija vāciņi ar noņemamu plastmasas aizzīmogojumu. Katrā iesaiņojumā ir viens 5 ml flakons.

Vistide tiek izlaists vienreizējas lietošanas flakonos. Daļēji izlietotie flakoni jāiznīcina.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Šķīduma pagatavošana un ievadīšana

Vistide flakoni pirms lietošanas jāpārbauda vizuāli, vai tajā nav redzamas daļiņas un vai tas nav mainījis krāsu.

Ar šļirci aseptiski paņem vajadzīgo Vistide devu no flakona, pievieno infūzijas maisīnā esošam 100 ml 0,9% (fizioloģiskā) nātrija hlorīda šķīdumam un rūpīgi sajauc. Viss tilpums jāievada pacientam vēnā ar konstantu ātrumu 1 stundu ilgā infūzijā, izmantojot standarta infūzijas sūkni. Vistide drīkst ievadīt tikai tie veselības aprūpes speciālisti, kuriem ir atbilstoša pieredze AIDS pacientu aprūpē.

Ir pierādīta Vistide ķīmiskā un fizikālā stabilitāte pēc tā sajaukšanas ar nātrija hlorīda šķīdumu stikla pudelēs, infūziju maisīnos, kas sastāv no polivinilhlorīda (PVH) vai etilēna/propilēna kopolimēra, un no PVH sastāvošos intravenozas ievadīšanas komplektos. Cita veida intravenozas ievadīšanas komplekti un infūzijas maisīni nav izvērtēti.

Saderības pētījumi ar Ringera šķīdumu, Ringera- Laktāta šķīdumu vai bakteriostatiskiem infūziju šķīdumiem nav veikti.

Rīkošanās ar preparātu un iznīcināšana

Sagatavojot lietošanai, ievadot un iznīcinot Vistide, jāievēro atbilstoši piesardzības pasākumi. Vistide atšķaidītā šķīduma pagatavošana jāveic bioloģiskās drošības skapī ar lamināru velkmi. Personālam šķīduma pagatavošanas laikā jāvalkā ķirurģiskie cimdi, aizsargbrilles un priekšpusē slēgts ķirurģiskā tipa virsvalks ar elastīgām aprocēm. Ja Vistide nonāk saskarē ar ādu, tas jānomazgā un jānoskalo ar lielu daudzumu ūdens. Vistide pārpalikumi un visi materiāli, kas izmantoti atšķaidījuma pagatavošanai un ievadīšanai, jāievieto ūdensnecaurlaidīgā un neplīstošā konteinerā iznīcināšanai. Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Probenecīda saņemšana

Probenecīds netiek piegādāts kopā ar Vistide, un tas iegūstams ar probenecīda reģistrācijas apliecības īpašnieka starpniecību. Taču, ja rodas grūtības ar probenecīda saņemšanu, sīkāku informāciju var iegūt, sazinoties ar Vistide reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību (skatīt arī apakšpunktos 4.2 un 4.4).

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

EU/1/97/037/001

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1997. gada 23.aprīlis
Pārreģistrācijas datums: 2007. gada 23.aprīlis

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>.

PIELIKUMS II

- A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

- **NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, KAS UZLIKTI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt Pielikumu I: Zāļu apraksts, apakšpunktā 4.2).

- **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ŠO ZĀĻU LIETOŠANU**

Nav piemērojami.

PIELIKUMS III

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kārbiņa

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vistide 75 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Cidofovir

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katrs ml satur 75 mg bezūdens cidofovira. Katrs flakons satur 375 mg/5 ml bezūdens cidofovira.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hidroksīds
Sālsskābe
Ūdens injekcijām

Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 flakons
375 mg/5 ml

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tikai intravenozai lietošanai.
Pirms lietošanas atšķaidīt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Neatdzesēt un nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/97/037/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ

Flakons

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Vistide 75 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Cidofovir

Tikai intravenozai lietošanai.

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas atšķaidīt.

Nedrīkst ievadīt intraokulāri.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

375 mg/5 ml

6. CITA

EU/1/97/037/001

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Vistide 75 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai Cidofovir

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Vistide un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Vistide lietošanas
3. Kā lietot Vistide
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Vistide
6. Sīkāka informācija

1. Kas ir Vistide un kādam nolūkam to lieto

Vistide lieto acs infekcijas, ko sauc par CMV retinītu, ārstēšanai pacientiem ar AIDS (iegūts imūndeficīta sindroms). Vistide neizārstē CMV retinītu, taču tas uzlabos Jūsu stāvokli, kavējot slimības attīstību.

Vistide lietošanas drošība un efektivitāte nav pierādīta citām slimībām, izņemot CMV retinīta ārstēšanai pacientiem ar AIDS.

Vistide drīkst ievadīt veselības aprūpes profesionālis (ārsts vai medmāsa) slimnīcas apstākļos.

Kas ir CMV retinīts?

CMV retinīts ir acu infekcija, ko ierosina vīruss, saukts par citomegalovīrusu (CMV). CMV bojā acs tīkleni un var radīt redzes pavājināšanos, kā arī izraisīt aklumu. Pacientiem ar AIDS ir liels risks saslimt ar CMV retinītu vai citu CMV ierosinātu slimību, piemēram, kolītu (iekaisīga zarnu slimība). CMV retinīts ir jāārstē, lai samazinātos iespēja zaudēt redzi.

Vistide ir pretvīrusu zāles, kas bloķē CMV vairošanos, traucējot veidoties vīrusa DNS.

2. Pirms Vistide lietošanas

Nelietojiet Vistide šādos gadījumos

- ja Jums ir **alerģija (paaugstināta jutība)** pret cidofovīru vai kādu citu Vistide sastāvdaļu,
- ja Jums **kādreiz ir bijusi nieru slimība**,
- ja Jūs **nevarat lietot probenecīdu** sakarā ar izteiktu alerģiju pret probenecīdu vai citām sēru saturošām zālēm (piem., sulfametoksazolu).

Ja kāds no šiem nosauktiem gadījumiem attiecas uz Jums, pārrunājiet to ar ārstu. **Jums nenozīmēs Vistide.**

Īpaša piesardzība, lietojot Vistide, nepieciešama šādos gadījumos

- **Nieru bojājums ir Vistide galvenā blakusparādība.** Lai samazinātu nieru bojājuma risku, Jums pirms katras Vistide devas **vēnā ievadīs šķidrumu (fizioloģisko šķidrumu)** un pirms un pēc katras Vistide devas Jūs saņemsiet **probenecīda tabletes** (lai iegūtu sīkāku informāciju, skatīt apakšpunktā 3 turpmāk tekstā). Jūsu ārsts var likt Jums dzert daudz šķidruma. Pirms katras Vistide devas ievadīšanas ārsts pārbaudīs Jūsu nieru darbību. Ja atklāsies nieru darbības traucējumi, ārsts var pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Vistide.
- **Ja Jūs slimojat ar cukura diabētu, pasakiet to ārstam.** Vistide jālieto piesardzīgi pacientiem ar diabētu, jo viņiem ir paaugstināts risks izveidoties pazeminātam acu spiedienam (*intraokulārai hipotonijai*).
- **Ārstēšanās laikā ar Vistide Jums jāveic regulāras acu pārbaudes,** jo iespējama acs kairinājuma, iekaisuma vai pietūkuma parādīšanās. **Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums parādās jebkādas sāpes, apsārtums vai nieze acīs, vai izmaiņas redzē.**
- Vistide dzīvniekiem samazina sēklinieku svaru un samazina spermiju skaitu (*hipospermija*). Kaut gan Vistide pētījumos cilvēkiem šāda parādība nav novērota, tomēr tādi traucējumi ir iespējami un tie izraisīs neauglību. **Ārstēšanās laikā ar Vistide un 3 mēnešus pēc tam vīriešiem jālieto kontracepcijas barjermetodes.**
- Vistide nelieto HIV infekcijas ārstēšanai. Vistide nenovērš HIV infekcijas pārvešanu citiem cilvēkiem, tādēļ **Jums jāturpina ievērot piesardzības pasākumi, lai neinficētu citus.**

Lietošana bērniem

Vistide lietošana bērniem nav pētīta, tādēļ **šīs zāles bērniem neievada.**

Citu zāļu lietošana

- **Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis,** ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes, jo tās var mijiedarboties ar Vistide vai probenecīdu.

Ļoti svarīgi ir pastāstīt ārstam, ja lietojat citas zāles, kas var bojāt nieres.

Pie šādām zālēm pieder:

- tenefoviru saturošas zāles, ko lieto HIV-1 infekcijas un/vai hroniska B hepatīta infekcijas ārstēšanai;
- aminoglikozīdi, pentamidīns vai vankomicīns (bakteriālu infekciju ārstēšanai);
- amfotericīns B (sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- foskarnets (vīrusu infekciju ārstēšanai);
- adefovirs (HBV infekcijas ārstēšanai).

Šīs zāles jāpārtrauc lietot **ne vēlāk kā 7 dienas** pirms Vistide ievadīšanas.

- Probenecīds var mijiedarboties ar citām zālēm, kuras parasti lieto AIDS un ar AIDS saistītu slimību ārstēšanai, piemēram, ar zidovudīnu (AZT). Ja Jūs lietojat zidovudīnu, Jums jāapspriežas ar ārstu un jāizlemj, vai uz laiku pārtraukt zidovudīna lietošanu, vai par 50% samazināt zidovudīna devu dienās, kad lietojat Vistide un probenecīdu.
- Vistide un HIV proteāzes inhibitoru iespējamā mijiedarbība nav pētīta.

Vistide lietošana kopā ar uzturu

Pirms Vistide ievadīšanas **ir jāpaēd**. Pirms Vistide ievadīšanas Jūsu ārsts var likt Jums dzert daudz šķidruma.

Grūtniecība un zīdīšana periods

- **Grūtniecēm Vistide nedrīkst ievadīt.** Ja laikā, kad lietojat šīs zāles, Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties pasakiet to ārstam. Pierādīts, ka Vistide rada defektus nedzimušiem dzīvniekiem, tādēļ to nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumu, kad sagaidāmais ieguvums no ārstēšanās atsver risku auglim. **Ja Jums var iestāties grūtniecība, Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode**, lai Jums nevarētu iestāties grūtniecība, ārstēšanās laikā ar Vistide un 1 mēnesi pēc tam.
- **Jūs nedrīkstat saņemt Vistide, ja zīdāt bērnu.** Nav zināms, vai Vistide ar mātes pienu var nodot bērnam. Tā kā daudzas zāles izdalās cilvēka pienā, mātēm, kuras baro bērnu ar krūti, jāpārtrauc Vistide lietošana vai zīdīšana, ja viņas turpina saņemt Vistide.
- **Sievietēm, kuras ir inficētas ar HIV nevajadzētu zīdīt bērnu**, lai novērstu HIV nodošanu ar pienu viņu jaundzimušajiem.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Vistide var izraisīt tādas īslaicīgas blakusparādības kā nogurums vai nespēks. **Ja Jūs vadāt transportlīdzekli vai apkalpojat mehānismus, Jums jārunā ar ārstu**, lai viņš, zinot kāds ir Jūsu stāvoklis un kā Jūs panesat zāles, dotu Jums padomu par šo darbību pārtraukšanu.

Svarīga informācija par kādu no Vistide sastāvdaļām

Šīs zāles satur 2,5 mmol (vai 57 mg) nātrija katrā flakonā, kas ir jāievēro, ja Jūs esat ar kontrolētu nātrija diētu.

3. Kā lietot Vistide

Vistide ievada intravenozas infūzijas veidā (ievadīšanai vēnā). To **nedrīkst** lietot, izmantojot citas metodes, tai skaitā injicēt acī vai aplicēt ārīgi (uz ādas). Vistide drīkst ievadīt ārsts vai medmāsa ar atbilstošu pieredzi AIDS pacientu ārstēšanā.

Ārsts vai medmāsa paņems no flakona nepieciešamo Vistide devu un pievienos infūzijas maisīnā esošiem 100 ml 0,9% (fizioloģiskā) nātrija hlorīda šķīduma. Viss maisīna saturs tiks ievadīts vēnā ar konstantu ātrumu 1 stundu ilgā infūzijā, izmantojot standarta infūzijas sūkni. Nedrīkst pārsniegt ieteicamo devu, lietošanas biežumu un infūzijas ātrumu. Šīs instrukcijas beigās ir sniegta sīkāka informācija veselības aprūpes profesionāļiem par Vistide ievadīšanu.

Lai samazinātu nieru bojājuma risku, katrā Vistide infūzijas dienā jālieto probenecīda tabletes un intravenozi jāievada šķidrums (nātrija hlorīda šķidrums). (Skatīt apakšpunktos „Kā lietot probenecīdu kopā ar Vistide” un „Kā intravenozi ievadīt šķidrumu pirms Vistide” turpmāk tekstā.)

Devas pieaugušiem

Jums nepieciešamo devu aprēķinās, pamatojoties uz Jūsu ķermeņa svaru.

Ārstēšanās uzsākšana (Sākumterapija)

Vistide ieteicamā deva pacientiem ar normālu nieru funkciju ir 5 mg uz kg ķermeņa svara, ko ievada **vienu reizi nedēļā divas nedēļas pēc kārtas.**

Uzturošā ārstēšana

Pēc divām nedēļām, kad ievadīta sākumdeva, turpina ievadīt balstdevas. Pacienti ar normālu nieru funkciju ieteicamā Vistide balstdeva ir 5 mg uz kg ķermeņa svara, ko ievada **ik pēc divām nedēļām**.

Devas pielāgošana

Ja Jums ir nieru slimība, ārstēšana ar Vistide var būt Jums nepiemērota. Pirms katras Vistide infūzijas Jums paņems urīna un/vai asins paraugus analīzēm, lai pārbaudītu jūsu nieru darbību. Ja tiks konstatēta nieru funkcijas pavājināšanās, tad atkarībā no individuālā stāvokļa Jums var uz laiku vai vispār pārtraukt Vistide ievadīšanu.

Ja Jums nejauši ievadīta lielāka Vistide deva nekā Jums parakstīts, **nekavējoties pasakiet to savam ārstam**.

Kā lietot probenecīdu kopā ar Vistide

Probenecīda tabletes jālieto tādēļ, lai samazinātu nieru bojājuma risku. Tajā dienā, kad tiek ievadīts Vistide, Jums iekšķīgi jālieto 3 probenecīda tablešu devas, kā norādīts turpmāk tabulā.

Laiks	Deva
3 stundas pirms Vistide infūzijas sākuma	2 g probenecīda
2 stundas pēc Vistide infūzijas beigām	1 g probenecīda
8 stundas pēc Vistide infūzijas beigām	1 g probenecīda
Kopā	4 g probenecīda

Probenecīdu ieņem tikai tajā dienā, kurā tiek ievadīts Vistide.

Kā intravenozi ievadīt šķidrumu pirms Vistide

Fizioloģiskais šķidrums tiek ievadīts, lai samazinātu nieru bojājuma risku. Pirms katras Vistide devas Jums jāsaņem viens litrs 0,9% (fizioloģiskā) nātrija hlorīda infūzijas vēnā (ievadot vēnā). Fizioloģiskais šķidrums jāievada 1 stundu ilgā infūzijā tieši pirms Vistide infūzijas. Ja Jūs labi panesat šķidruma radīto papildu slodzi, ārsts var ievadīt vēl vienu litru fizioloģiskā šķidruma. Ja tiek ievadīts otrs šķidruma litrs, tad tā infūzija jāpārtrauc vai nu vienlaikus ar Vistide infūziju vai tūlīt pēc tās pabeigšanas un tā jāveic 1–3 stundu ilgi. Bez tam ārsts var Jums likt dzert daudz šķidruma.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, **jautājiet savam ārstam vai farmaceitam**.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas zāles, Vistide var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Blakusparādības parasti izzūd, kad tiek pārtraukta ārstēšanās ar Vistide. **Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam nekavējoties par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.**

Visbiežākā blakusparādība, kas novērota Vistide lietošanas sakarā, ir nieru bojājums.

Ļoti biežas blakusparādības

(var skart vairāk nekā 1 lietotāju no 10)

- pazemināts balto asinsķermenīšu skaits, galvassāpes, slikta dūša, vemšana, olbaltumvielas urīnā, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (nieru funkcijas rādītājs), matu izkrišana, izsitumi, vājums/nespēks un drudzis.

Biežas blakusparādības

(var skart 1 līdz 10 lietotājus no 100)

- acs iekaisums, samazināts spiediens acīs, apgrūtināta vai smaga elpošana, elpas trūkums, caureja un drebuļi.

Tikko Jums rodas kādas sāpes acīs, acs apsarkst vai niez, vai arī Jums mainās redze, tūlīt tas jāpasaka ārstam, lai viņš varētu pārskatīt Jūsu ārstēšanu.

Papildus minētajām reakcijām pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņots par nieru mazspējas, nieru kanāliņu šūnu bojājuma, aizkuņģa dziedzera iekaisuma un dzirdes pasliktināšanās gadījumiem.

Iespējamās nevēlamās blakusparādības, lietojot probenecīdu

Ļoti biežas, iespējams, ar probenecīda lietošanu saistītas blakusparādības

(var skart vairāk nekā 1 lietotāju no 10)

- slikta dūša, vemšana, izsitumi un drudzis.

Biežas, iespējams, ar probenecīda lietošanu saistītas blakusparādības

(var skart 1 līdz 10 lietotājus no 100)

- galvassāpes, vājums/nespēks, drebuļi un alerģiskas reakcijas.

Lai samazinātu sliktas dūšas un/vai vemšanas risku, kas var rasties probenecīda lietošanas laikā, **Jums jāpaēd pirms katras devas ieņemšanas.** Jūsu ārsts var likt Jums ieņemt citas zāles, piemēram, pretvemšanas zāles, antihistamīna līdzekļus un/vai paracetamolu, lai samazinātu probenecīda blakusparādības.

Probenecīds var izraisīt vēl citas blakusparādības, kā ēstgribas zudumu, smaganu iekaisumu, pietūkumu, matu izkrišanu, reiboņus, sarkano asinsķermenīšu skaita kritumu un biežu urināciju. Novērotas alerģiskas reakcijas ar ādas iekaisumu, niezi, nātreni, un, retumis, smagas alerģiskas reakcijas un smagi izteiktas ādas reakcijas. Ziņots par balto asinsķermenīšu skaita krišanos, aknu bojājumu, nieru bojājumu un sarkano asinsķermenīšu sabrukšanu. Saņemti arī ziņojumi par sarkano, balto asins šūnu un asins plātņiņu skaita samazināšanos.

Tādēļ pirms probenecīda lietošanas Jūsu ārstam jāiepazīstas ar jaunāko probenecīda zāļu aprakstu, lai iegūtu informāciju par šo zāļu drošību. **Jums arī vajadzētu izlasīt probenecīda lietošanas instrukciju.**

5. Kā uzglabāt Vistide

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot Vistide pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Neatdzesēt un nesasaldēt.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Sīkāka informācija

Ko Vistide satur

Vistide 75 mg/ml aktīvā viela ir cidofovirs. Katrs ml satur 75 mg bezūdens cidofovira. Katrs flakons satur 375 mg/5 ml bezūdens cidofovira.

Citas sastāvdaļas ir:

- nātrija hidroksīds
- sāļsskābe
- ūdens injekcijām

Vistide ārējais izskats un iepakojums

Vistide tiek piegādāts kā sterils koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai caurspīdīgos stikla flakonos, kas satur 375 mg aktīvās vielas, bezūdens cidofovira, kas izšķīdināts 5 ml ūdenī injekcijām līdz koncentrācijai 75 mg/ml. Zālēm ir veikta pH korekcija ar nātrija hidroksīdu (un sāļsskābi, ja nepieciešams), tās nesatur konservantus.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Lielbritānija

Ražotājs

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes profesionāļiem:

Pirms lietošanas Vistide flakoni jāpārbauda vizuāli. Ja tajā redzamas daļiņas vai šķīdums mainījies krāsu, flakonu nedrīkst lietot.

Sagatavojot lietošanai, ievadot un iznīcinot Vistide, jāievēro atbilstoši piesardzības pasākumi, tai skaitā jālieto piemēroti drošības piederumi. Vistide atšķaidītā šķīduma pagatavošana jāveic bioloģiskās drošības skapī ar lamināru velkmi. Personālam šķīduma pagatavošanas laikā jāvalkā ķirurģiskie cimdi, aizsargbrilles un priekšpusē slēgts ķirurģiskā tipa virsvalks ar elastīgām aprocēm. Ja Vistide nonāk saskarē ar ādu, tas jānomazgā un jānoskalo ar lielu daudzumu ūdens.

Nepieciešamā Vistide deva jāpaņem no flakona un jāpievieno infūzijas maisīnā esošiem 100 ml 0,9% (fizioloģiskā) nātrija hlorīda šķīduma. Viss maisīna saturs jāievada pacienta vēnā ar konstantu ātrumu 1 stundu ilgā infūzijā, izmantojot standarta infūzijas sūkni. Nedrīkst pārsniegt ieteicamo devu, lietošanas biežumu un infūzijas ātrumu.

Ir pierādīta Vistide ķīmiskā stabilitāte, ja tas sajaukts ar nātrija hlorīda šķīdumu stikla pudelēs, infūziju maisīnos, kas sastāv no polivinilhlorīda (PVH) vai etilēna/propilēna kopolimēra, un uz PVH bāzes veidotos intravenozas ievadīšanas komplektos. Cita veida intravenozas ievadīšanas caurulītes un infūziju maisīnos nav pētītas.

Vistide saderība ar Ringera šķīdumu, Ringera- Laktāta šķīdumu vai bakteriostatiskiem infūziju šķīdumiem nav pētīta.

No mikrobioloģiskā viedokļa, zāles pēc atšķaidīšanas jāizlieto nekavējoties.

Ir pierādīta zāļu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte līdz 24 stundām, ja tās tiek uzglabātas 2-8°C temperatūrā un ir atšķaidītas kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos. Nav ieteicams atšķaidīto šķīdumu uzglabāt ilgāk par 24 stundām vai sasaldēt. Atdzesēts infūziju maisīna šķīdums pirms lietošanas jāatstāj istabas temperatūrā, kamēr tas sasilst.

Vistide tiek izlaists vienreizējas lietošanas flakonos. Daļēji izlietotie flakoni jāiznīcina.

Zāles vairs nav reģistrētas