

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cidofovir Tillomed, 75 mg/mL, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mL zawiera cydofowir w postaci dwuwodzianu w ilości odpowiadającej 75 mg cydofowiru.

Każda fiolka o pojemności 5 mL zawiera cydofowir w postaci dwuwodzianu w ilości odpowiadającej 375 mg cydofowiru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy mL zawiera 11,4 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat).

Przejrzysty i bezbarwny roztwór.

Zakres osmolarności (od 550 mOsmol/L do 650 mOsmol/L).

pH koncentratu do sporządzania roztworu jest dostosowane do wartości 7,4.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Cidofovir Tillomed jest wskazany w leczeniu zapalenia siatkówki wywołanego wirusem cytomegalii (ang. *cytomegalovirus*, CMV) u dorosłych osób z zespołem nabytego niedoboru odporności (ang. *acquired immunodeficiency syndrome*, AIDS) nie mających zaburzeń czynności nerek. Należy go stosować jedynie w przypadkach, gdy inne produkty lecznicze uznano za nieodpowiednie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być przepisywane przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu zakażeń HIV.

Przed każdym podaniem cydofowiru należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy i stężenie białka w moczu. Produkt leczniczy musi być podawany z doustnym probenecydem i z roztworem sodu chlorku o stężeniu 9 mg/mL (0,9%) do infuzji podawanym dożylnie, zgodnie z poniższym opisem (odpowiednie zalecenia znajdują się w punkcie 4.4, a informacje na temat otrzymywania probenecydu w punkcie 6.6).

Dawkowanie

Dorośli:

Leczenie początkowe:

Zalecana dawka cydofowiru wynosi 5 mg/kg masy ciała (podawana w infuzji dożylniej ze stałą szybkością przez 1 godzinę), raz w tygodniu przez dwa kolejne tygodnie.

Leczenie podtrzymujące:

Począwszy od drugiego tygodnia po zakończeniu leczenia początkowego, zalecana dawka podtrzymująca cydofowiru wynosi 5 mg/kg masy ciała (podawana w infuzji dożylniej ze stałą szybkością przez 1 godzinę), podawana raz na dwa tygodnie. Należy rozważyć przerwanie leczenia podtrzymującego cydofowirem zgodnie z lokalnymi zaleceniami dotyczącymi leczenia pacjentów zakażonych HIV.

Osoby w podeszłym wieku:

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności cydofowiru w leczeniu choroby wywołanej wirusem CMV u pacjentów w wieku powyżej 60 lat. Ponieważ u osób w podeszłym wieku często występuje zmniejszenie czynności kłębuszków nerkowych, należy zwrócić szczególną uwagę na ocenę czynności nerek przed podaniem i w trakcie podawania produktu leczniczego.

Niewydolność nerek:

Niewydolność nerek [klirens kreatyniny ≤ 55 mL/min lub białkomocz $\geq 2+$ (≥ 100 mg/dL)] stanowi przeciwwskazanie do stosowania cydofowiru (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Niewydolność wątroby:

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności cydofowiru u pacjentów z chorobami wątroby, dlatego ten produkt leczniczy należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów.

Dzieci i młodzież:

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności cydofowiru u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie dożylne

Środki ostrożności, które należy podjąć przed przygotowaniem lub podaniem produktu leczniczego:

Zaleca się zachowanie odpowiednich środków ostrożności, w tym stosowanie odpowiedniego sprzętu ochronnego podczas przygotowywania, podawania i usuwania cydofowiru. Przygotowanie roztworu cydofowiru po rekonstytucji powinno odbywać się w komorze bezpieczeństwa biologicznego z laminarnym przepływem powietrza. Personel przygotowujący roztwór powinien być ubrany w rękawice chirurgiczne, okulary ochronne oraz fartuch chirurgiczny zapinany z tyłu, z mankietami z dzianiny. W przypadku kontaktu cydofowiru ze skórą lub błonami śluzowymi należy je dokładnie umyć i spłukać wodą. (Patrz punkt 6.6).

Nie wolno przekraczać zalecanej dawki, częstości podawania ani szybkości infuzji. Przed podaniem produkt leczniczy należy rozcieńczyć w 100 mililitrach roztworu sodu chlorku o stężeniu 9 mg/mL (0,9%) do infuzji. Całą objętość należy podać pacjentowi w infuzji dożylniej ze stałą szybkością w ciągu 1 godziny, używając standardowej pompy infuzyjnej. Aby zminimalizować potencjalną nefrotoksyczność, z każdą dawką produktu leczniczego Cidofovir Tillomed należy podawać doustnie probenecyd oraz, jako nawodnienie dożylne, roztwór sodu chlorku o stężeniu 9 mg/mL (0,9%) do infuzji (patrz punkt 4.4).

Roztwory przechowywane w lodówce należy przed użyciem pozostawić aż ogrzeją się do temperatury pokojowej.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Podawanie cydofowiru jest przeciwwskazane u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować probenecydu lub innych leków zawierających sulfonamidy (patrz punkt 4.4, *Zapobieganie nefrotoksyczności*).

Cydofowir jest przeciwwskazany u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne podawanie cydofowiru i innych substancji o potencjalnym działaniu nefrotoksycznym jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.4).

Bezpośrednie wstrzyknięcie cydofowiru do gałki ocznej jest przeciwwskazane; bezpośrednie wstrzyknięcie może wiązać się ze znacznym zmniejszeniem ciśnienia wewnątrzgałkowego i zaburzeniami widzenia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy należy podawać wyłącznie do żył z odpowiednio dużym przepływem krwi, co zapewni szybkie rozcieńczenie i dystrybucję produktu leczniczego.

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności cydofowiru w chorobach innych niż zapalenie siatkówki wywołane przez CMV u dorosłych osób z AIDS.

Niewydolność nerek/Hemodializa

Leczenia cydofowirem nie wolno rozpoczynać u pacjentów z klirensiem kreatyniny ≤ 55 mL/min lub białkomoczem $\geq 2+$ (≥ 100 mg/dL), ponieważ nie są znane optymalne dawki początkowe i podtrzymujące dla pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cydofowiru w takich przypadkach.

Wykazano, że hemodializa wysokoprzepływowa zmniejsza stężenie cydofowiru w surowicy o około 75%. Frakcja dawki usunięta podczas hemodializy wynosi $51,9 \pm 11,0\%$.

Nefrotoksyczność

Nefrotoksyczność zależna od dawki jest głównym, ograniczającym wielkość dawki objawem toksyczności, związanym ze stosowaniem cydofowiru (patrz punkt 4.8). Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania cydofowiru u pacjentów otrzymujących inne znane leki potencjalnie nefrotoksyczne (np. tenofowir, aminoglikozydy, amfoterycyna B, foskarnet, pentamidyna podawana dożylnie, adefowir i wankomycyna).

Cydofowiru nie należy podawać jednocześnie z produktami leczniczymi zawierającymi fumaran tenofowiru dizoproksylu ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu Fanconiego (patrz punkt 4.5).

Zaleca się odstawienie potencjalnie nefrotoksycznych substancji na co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem podawania cydofowiru.

U pacjentów leczonych dawkami 3,0 mg/kg mc., 5,0 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. bez jednoczesnego

podawania probenecydu wystąpiły objawy uszkodzenia komórek kanalików proksymalnych, w tym glukozuria, zmniejszenie stężenia fosforanów, kwasu moczowego i wodorowęglanów w surowicy oraz zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Objawy nefrotoksyczności były częściowo odwracalne u niektórych pacjentów. Jednoczesne stosowanie probenecydu jest niezbędne w celu zmniejszenia wyraźnej nefrotoksyczności cydofowiru w stopniu, który zapewnia akceptowalny stosunek korzyści do ryzyka leczenia cydofowirem.

Zapobieganie nefrotoksyczności

Z każdą dawką cydofowiru należy podać doustnie probenecyd oraz dożylnie roztwór sodu chlorku o stężeniu 9 mg/mL (0,9%) do infuzji dożylniej, w celu odpowiedniego wstępnego nawodnienia pacjenta (informacje na temat otrzymywania probenecydu znajdują się w punkcie 6.6). Wszystkie badania kliniczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej przeprowadzono z jednoczesnym stosowaniem probenecydu i cydofowiru. Dwa gramy probenecydu należy podać 3 godziny przed podaniem dawki cydofowiru, a jeden gram podać po 2 godzinach i ponownie po 8 godzinach po zakończeniu 1-godzinnej infuzji cydofowiru (łącznie 4 gramy). W celu zmniejszenia ryzyka nudności i (lub) wymiotów związanych z podawaniem probenecydu, należy zachęcać pacjentów do spożywania posiłków przed każdą dawką probenecydu. Konieczne może być zastosowanie leku przeciwwymiotnego.

U pacjentów, u których wystąpią objawy alergii lub nadwrażliwości na probenecyd (np. wysypka, gorączka, dreszcze i anafilaksja), należy rozważyć profilaktyczne lub terapeutyczne zastosowanie odpowiedniego leku przeciwhistaminowego i (lub) paracetamolu.

Stosowanie cydofowiru jest przeciwwskazane u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować probenecydu z powodu klinicznie istotnej nadwrażliwości na tę substancję czynną lub ten produkt leczniczy lub inne leki zawierające sulfonamidy (patrz punkt 4.3). Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania cydofowiru bez jednoczesnego podawania probenecydu. Nie zaleca się stosowania programu odczulania na probenecyd.

Oprócz probenecydu, pacjenci muszą otrzymać dożylnie łącznie jeden litr roztworu sodu chlorku o stężeniu 9 mg/mL (0,9%) do infuzji bezpośrednio przed każdą infuzją cydofowiru. Pacjenci, którzy są w stanie tolerować dodatkowe obciążenie płynami, mogą otrzymać dożylnie łącznie do 2 litrów roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/mL (0,9%) do infuzji z każdą dawką cydofowiru. Pierwszy litr roztworu sodu chlorku o stężeniu 9 mg/mL (0,9%) do infuzji należy podać w infuzji dożylniej w ciągu 1 godziny bezpośrednio przed infuzją cydofowiru, a drugi litr, jeśli jest podawany, w infuzji trwającej od 1 do 3 godzin, którą należy rozpocząć jednocześnie z infuzją cydofowiru lub natychmiast po jej zakończeniu.

Należy przerwać leczenie cydofowirem i zalecić zastosowanie nawodnienia drogą dożylną, jeśli stężenie kreatyniny w surowicy zwiększy się o $\geq 44 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 0,5 \text{ mg/dL}$) lub jeśli rozwinię się utrzymujący się białkomocz $\geq 2+$. U pacjentów z białkomoczem $\geq 2+$ należy przeprowadzić nawadnianie dożylnie i powtórzyć badanie. Jeśli po nawodnieniu białkomocz utrzymuje się na poziomie $\geq 2+$, leczenie cydofowirem należy przerwać. Kontynuowanie podawania cydofowiru pacjentom z utrzymującym się białkomoczem $\geq 2+$ po nawodnieniu dożylnym może prowadzić do dalszych objawów uszkodzenia kanalików proksymalnych, w tym do glukozurii, zmniejszenia stężenia fosforanów, kwasu moczowego i wodorowęglanów w surowicy oraz zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy.

W przypadku wystąpienia zmian w czynności nerek, konieczne jest przerwanie leczenia i być może jego zakończenie. Nie ustalono dotychczas stosunku korzyści do ryzyka ponownego zastosowania cydofowiru u pacjentów, u których całkowicie ustąpiły objawy toksycznego działania cydofowiru na nerki.

Monitorowanie stanu pacjenta

Białkomocz wydaje się być wczesnym i czułym wskaźnikiem nefrotoksyczności wywołanej przez

cydofowir. U pacjentów otrzymujących cydofowir należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy i białka w moczu w próbkach pobranych w ciągu 24 godzin przed podaniem każdej dawki cydofowiru. Przed podaniem każdej dawki cydofowiru należy również wykonać morfologię krwi z rozmazem (patrz punkt 4.8).

Wpływ na oczy

Pacjentom otrzymującym cydofowir należy zalecić regularne kontrolne badania okulistyczne w celu wykrycia ewentualnego wystąpienia zapalenia błony naczyniowej oka i (lub) tęczówki oraz zmniejszenia ciśnienia wewnątrzgałkowego. W razie wystąpienia zapalenia błony naczyniowej oka i (lub) tęczówki należy przerwać stosowanie cydofowiru, jeśli nie ma odpowiedzi na miejscowe leczenie kortykosteroidami lub gdy objawy nasilają się, a także jeśli zapalenie tęczówki i (lub) błony naczyniowej oka nawraca po skutecznym wyleczeniu.

Inne

Cydofowir należy traktować jako czynnik potencjalnie rakotwórczy u ludzi (patrz punkt 5.3).

Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie leczenia cydofowirem pacjentów z cukrzycą, ze względu na potencjalnie zwiększone ryzyko wystąpienia zmniejszonego ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Pacjentów płci męskiej należy poinformować, że cydofowir powodował u zwierząt zmniejszenie masy jąder i zmniejszenie liczby plemników. Chociaż nie obserwowano takich zmian w badaniach klinicznych cydofowiru, mogą one wystąpić u ludzi i powodować niepłodność. Mężczyznom należy zalecić stosowanie barierowych metod antykoncepcyjnych w trakcie leczenia cydofowirem i przez 3 miesiące po jego zakończeniu (patrz punkty 4.6 i 5.3).

Należy kontynuować stosowanie odpowiednich środków ostrożności w celu zapobiegania przenoszeniu wirusa HIV.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera 11,4 mg sodu na mL, co odpowiada 0,57% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Istnieje ryzyko, że jednoczesne leczenie cydofowirem z produktami leczniczymi zawierającymi fumaran tenofowiru dizoproksylu może prowadzić do interakcji farmakodynamicznej i zwiększać ryzyko zespołu Fanconiego (patrz punkt 4.4).

Probenecyd zwiększa AUC zydowudyny. Pacjentów otrzymujący oba produkty lecznicze należy uważnie monitorować pod kątem toksyczności hematologicznej wywołanej przez zydowudynę.

W przypadku innych produktów leczniczych z grupy nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (ang. *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NRTI), podawanych jednocześnie z probenecydem, należy zapoznać się z drukami informacjami każdego z tych produktów leczniczych, w celu uzyskania stosownych zaleceń.

W badaniach klinicznych nie badano interakcji cydofowiru i (lub) probenecydu z produktami leczniczymi stosowanymi przeciw wirusowi HIV lub produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu przewlekłych zakażeń wirusowych często występujących w tej grupie pacjentów, takich jak zapalenie wątroby wywołane wirusami HCV i HBV.

Wiadomo, że probenecyd zwiększa ekspozycję na wiele substancji (np. paracetamol, acyklowir, inhibitory konwertazy angiotensyny, kwas aminosalicylowy, barbiturany, benzodiazepiny, bumetanid, klofibrat, metotreksat, famotydyna, furosemid, niesteroidowe leki przeciwzapalne, teofilina i zydowudyna). Dlatego, przy jednoczesnym przepisywaniu cydofowiru wraz z probenecydem z innymi produktami leczniczymi, ważne jest, aby lekarze zapoznali się z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) probenecydu (lub odpowiednim źródłem informacji o produkcie leczniczym) oraz odpowiednimi informacjami o przepisywaniu innych jednocześnie podawanych produktów leczniczych, w celu uzyskania pełnych informacji dotyczących interakcji lekowych i innych cech.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet:

Ze względu na potencjalne działanie genotoksyczne cydofowiru (patrz punkt 5.3), kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia cydofowirem i przez sześć miesięcy po jego zakończeniu.

Mężczyznom zaleca się stosowanie skutecznych metod antykoncepcji i nie powinni oni płodzić dziecka podczas przyjmowania cydofowiru i przez trzy miesiące po zakończeniu leczenia.

Ciąża:

Brak danych dotyczących stosowania cydofowiru u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania cydofowiru w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Karmienie piersią:

Nie wiadomo, czy cydofowir i (lub) jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków i (lub) niemowląt. Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia cydofowirem.

Płodność:

Brak badań dotyczących wpływu cydofowiru na płodność mężczyzn i kobiet. Pacjentów płci męskiej należy poinformować, że cydofowir powodował u zwierząt zmniejszenie masy jąder i hipospermię. Chociaż nie obserwowano takich zmian w badaniach klinicznych cydofowiru, mogą one wystąpić u ludzi i powodować niepłodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Cydofowir wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas leczenia cydofowirem mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak astenia.

Zaleca się, aby lekarz omówił tę kwestię z pacjentem i, na podstawie stanu pacjenta oraz tolerancji leku, wydał odpowiednie zalecenia w indywidualnym przypadku.

4.8 Działania niepożądane

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych lub z doświadczeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, według klasyfikacji układów i narządów (SOC) i częstości występowania.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono w kolejności malejącej ciężkości. Częstości zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko

(< 1/10 000) lub częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane zidentyfikowane na podstawie doświadczeń po wprowadzeniu leku do obrotu wyróżniono kursywą.

Działania niepożądane prawdopodobnie lub możliwe związane ze stosowaniem cydofowiru na podstawie danych z badań klinicznych i doświadczeń po wprowadzeniu cydofowiru do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	Neutropenia
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Ból głowy
Zaburzenia oka	
Często	Zapalenie tęczówki, zapalenie błony naczyniowej oka, zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia ucha i błędnika	
Nieznana	<i>Zaburzenia słuchu</i>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Nudności, wymioty
Często	Biegunka
Częstość nieznana	<i>Zapalenie trzustki</i>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Łysienie, wysypka
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Bardzo często	Białkomocz, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (patrz punkt 4.4)

Często	<i>Niewydolność nerek</i>
Niezbyt często	<i>Nabyty zespół Fanconiego</i>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Astenia, gorączka
Często	Dreszcze

Zgłoszenia dotyczące niewydolności nerek (oraz zdarzeń prawdopodobnie spowodowanych niewydolnością nerek, np. zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, białkomocz, glukozuria) otrzymane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obejmują przypadki zakończone zgonem. Przypadki ostrej niewydolności nerek zgłaszano już po podaniu jednej lub dwóch dawek cydofowiru.

W razie stwierdzenie jakiegokolwiek glukozurii, białkomoczu i (lub) aminoacydurii, hipourykemii, hipofosfatemii i (lub) hipokaliemii należy rozważyć rozpoznanie zespołu Fanconiego związanego ze stosowaniem cydofowiru.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane prawdopodobnie lub możliwie związane ze stosowaniem probenecydu na podstawie danych z badań klinicznych:

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Nudności, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Gorączka
Często	Astenia, dreszcze

Ponadto, probenecyd może powodować inne działania niepożądane, w tym anoreksję, ból dziąseł, zaczerwienienie, łysienie, zawroty głowy, niedokrwistość i częstomocz. Występowały reakcje nadwrażliwości z zapaleniem skóry, świądem, pokrzywką i rzadko anafilaksją oraz zespołem Stevensa-Johnsona. Zgłaszano przypadki leukopenii, martwicy wątroby, zespołu nerczycowego i niedokrwistości aplastycznej. Występowała również niedokrwistość hemolityczna, która może być związana z niedoborem G6DP. Dlatego, przy jednoczesnym przepisywaniu probenecydu z cydofowirem ważne jest, aby lekarze zapoznali się z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL)

probenecydu (lub odpowiednim źródłem informacji o tym produkcie leczniczym) w celu uzyskania pełnych informacji na temat profilu bezpieczeństwa i innych cech tego produktu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zgłoszono dwa przypadki przedawkowania cydofowiru. W obu przypadkach przedawkowanie wystąpiło po podaniu pierwszej dawki początkowej i pacjenci nie otrzymali więcej cydofowiru. Jeden z pacjentów otrzymał pojedynczą dawkę 16,4 mg/kg mc, a drugi pacjent otrzymał pojedynczą dawkę 17,3 mg/kg mc.

Objawy

U jednego z tych pacjentów wystąpiła niewielka, przejściowa zmiana w czynności nerek, podczas gdy u drugiego pacjenta nie stwierdzono żadnych zmian w czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Postępowanie

Objawy pacjenci zostali hospitalizowani i otrzymywali profilaktycznie probenecyd doustnie oraz intensywne nawodnienie przez 3 do 7 dni.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, nukleozydy i nukleotydy z wyłączeniem inhibitorów odwrotnej transkryptazy, kod ATC: J05AB12

Informacje ogólne

Cydofowir jest analogiem cytydyny, wykazującym aktywność *in vitro* i *in vivo* wobec ludzkiego wirusa cytomegalii (HCMV). Szczepy HCMV odporne na gancyklowir mogą być nadal wrażliwe na cydofowir.

Mechanizm działania

Cydofowir hamuje replikację HCMV poprzez wybiórcze hamowanie syntezy wirusowego DNA. Dane biochemiczne potwierdzają, że cydofowiru difosforan, który jest aktywnym, wewnątrzkomórkowym metabolitem cydofowiru hamuje wybiórczo polimerazę DNA wirusów HSV-1, HSV-2 i HCMV.

Cydofowiru difosforan hamuje polimerazy tych wirusów w stężeniach od 8 do 600 razy mniejszych niż stężenia potrzebne do hamowania ludzkich komórkowych polimeraz DNA alfa, beta i gamma. Wbudowanie cydofowiru do wirusowego DNA powoduje zmniejszenie szybkości syntezy wirusowego DNA.

Cydofowir wnika do komórek w procesie endocytozy fazy płynnej i jest fosforylowany do cydofowiru monofosforanu, a następnie do cydofowiru difosforanu. Przedłużone działanie przeciwwirusowe cydofowiru jest związane z okresami półtrwania jego metabolitów; difosforan cydofowiru utrzymuje się w komórkach z okresem półtrwania wynoszącym 17-65 godzin, a okres półtrwania pochodnej fosforylocholinowej cydofowiru wynosi 87 godzin.

Aktywność przeciwwirusowa

Cydofowir wykazuje *in vitro* aktywność wobec wirusa HCMV, należącego do rodziny *Herpesviridae*. Działanie przeciwwirusowe obserwuje się przy stężeniach znacznie mniejszych niż te, które powodują śmierć komórek.

W poniższej tabeli przedstawiono wrażliwość na cydofowir w warunkach *in vitro*:

Hamowanie przez cydofowir namnażania wirusów w hodowli komórkowej	
Wirus	IC ₅₀ (μM)
izolaty CMV typu dzikiego	0,7 (± 0,6)
izolaty CMV odporne na gancyklowir	7,5 (± 4,3)
izolaty CMV odporne na foskarnet	0,59 (± 0,07)

Aktywność *in vivo* wobec wirusa HCMV potwierdzono w kontrolowanych badaniach klinicznych cydofowiru w leczeniu zapalenia siatkówki wywołanego przez CMV u pacjentów z AIDS, które wykazały statystycznie istotne opóźnienie progresji zapalenia siatkówki wywołanego przez CMV u pacjentów leczonych cydofowirem, w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej.

Mediana czasu do progresji zapalenia siatkówki w dwóch badaniach oceniających skuteczność cydofowiru (GS-93-106 i GS-93-105) wynosiła odpowiednio 120 dni i nie wystąpiła w grupach leczonych, w porównaniu z 22 dniami i 21 dniami w grupach pacjentów nieleczonych (z odroczonego leczeniem).

W badaniu GS-93-107 przeprowadzonym u pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby po leczeniu innymi produktami leczniczymi, mediana czasu do wystąpienia progresji zapalenia siatkówki wynosiła 115 dni.

Oporność szczepów wirusowych

Po wyizolowaniu *in vitro* szczepów wirusa HCMV, opornych na gancyklowir, obserwowano oporność krzyżową pomiędzy gancyklowirem i cydofowirem wśród wyizolowanych, opornych na gancyklowir szczepów z mutacją genu polimerazy DNA HCMV, ale nie wśród szczepów z mutacją genu UL97. Wśród zmutowanych szczepów opornych na foskarnet nie obserwowano oporności krzyżowej na foskarnet i cydofowir. Szczepy zmutowane odporne na cydofowir miały mutację genu polimerazy DNA i były odporne krzyżowo na gancyklowir, lecz były wrażliwe na foskarnet.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Główną drogą eliminacji cydofowiru było wydalanie przez nerki niezmienionej postaci leku, zarówno w wyniku przesączania kłębuszkowego, jak i wydzielania kanalikowego. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, od 80 do 100% dożyłnej dawki leku było odzyskiwane w moczu w ciągu 24 godzin w postaci niezmienionego cydofowiru. Nie znaleziono żadnych metabolitów cydofowiru w surowicy ani w moczu pacjentów.

Pod koniec jednogodzinnej infuzji cydofowiru w dawce 5 mg/kg mc. podawanego jednocześnie

z doustnym probenecydem, średnie (\pm SD) stężenie cydofowiru w surowicy wynosiło 19,6 (\pm 7,18) $\mu\text{g/mL}$. Średnie wartości całkowitego klirensu z surowicy, objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym i końcowego okresu półtrwania w fazie eliminacji wynosiły odpowiednio 138 (\pm 36) mL/h/kg mc. , 388 (\pm 125) mL/kg mc. i 2,2 (\pm 0,5) h. Wykazano kinetykę niezależną od dawki po podaniu pojedynczych dawek cydofowiru w zakresie dawek od 3 do 7,5 mg/kg mc.

Wiązanie z białkami w warunkach *in vitro*

W badaniach *in vitro*, stopień wiązania cydofowiru z białkami osocza lub surowicy wynosił 10% lub mniej w zakresie stężeń cydofowiru od 0,25 do 25 $\mu\text{g/mL}$.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przedkliniczne badania na zwierzętach wykazały, że nefrotoksyczność jest głównym, ograniczającym wielkość dawki objawem toksyczności, związanym ze stosowaniem cydofowiru.

Dowody na działanie nefroprotecyjne probenecydu uzyskano w 52-tygodniowym badaniu przeprowadzonym na małpach z gatunku cynomolgus, którym podawano dożylnie cydofowir w dawce 2,5 mg/kg mc. raz w tygodniu oraz doustnie 1 g probenecydu.

Działanie rakotwórcze

W 26-tygodniowym badaniu dotyczącym toksyczności po podaniu dożylnym, obserwowano istotne zwiększenie częstości występowania gruczolakoraków sutka u samic szczurów oraz raków gruczołu Zymbala u samców i samic szczurów przy subterapeutycznych stężeniach cydofowiru w osoczu.

W osobnym badaniu, podskórne wstrzyknięcia cydofowiru raz w tygodniu przez 19 kolejnych tygodni skutkowały wystąpieniem gruczolakoraków sutka u samic szczurów już po zastosowaniu tak małych dawek, jak 0,6 mg/kg mc. na tydzień. W obu badaniach nowotwory obserwowano w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia dawkowania. Nie obserwowano występowania nowotworów u małp z gatunku cynomolgus, którym podawano dożylnie cydofowir raz w tygodniu przez 52 tygodnie, w dawkach do 2,5 mg/kg mc. na tydzień.

Mutagenność i toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniach wykazano, że cydofowir ma działanie klastogenne *in vitro* po zastosowaniu dawki 100 $\mu\text{g/mL}$ i działanie embriotoksyczne u szczurów i królików.

Nie stwierdzono odpowiedzi mutagennej po zastosowaniu cydofowiru w dawkach do 5 mg/płytkę , bez względu na stosowanie dodatkowo stymulacji metabolicznej frakcją S-9 komórek wątroby szczura, w hodowlach mikrobiologicznych ze szczepami *Salmonella typhimurium* służącymi jako substytucja par zasad, mutacji strukturalnych (w teście Ames) i mutacji odwróconych w hodowli z *Escherichia coli*.

W badaniach *in vitro* u myszy otrzymujących dootrzewnowo dużą, toksyczną dawkę ą cydofowiru (\geq 2000 mg/kg mc.) obserwowano zwiększone powstawanie mikrojądrowych erytrocytów polichromatycznych.

Cydofowir indukował aberracje chromosomalne w ludzkich limfocytach krwi obwodowej w badaniach *in vitro* bez stymulacji metabolicznej (frakcja S-9). W zakresie 4 badanych poziomów stężeń cydofowiru (od 12,5 do 100 $\mu\text{g/mL}$), odsetek uszkodzonych metafaz i liczba aberracji na jedną komórkę zwiększały się w sposób zależny od stężenia.

Pacjentów płci męskiej należy poinformować, że cydofowir powodował u zwierząt zmniejszenie masy jąder i zmniejszenie liczby plemników. Nie obserwowano niepożądanego wpływu na płodność i ogólną zdolności rozrodcze u samców szczurów, którym podawano dożylnie cydofowir w dawce 15 mg/kg mc.

na tydzień raz w tygodniu przez kolejnych 13 tygodni. Podawanie samicom szczurów cydofowiru raz w tygodniu, dożylnie, w dawce 1,2 mg/kg mc. na tydzień lub większej przez 6 tygodni przed okresem godowym i przez 2 tygodnie po okresie godowym, powodowało zmniejszenie liczby młodych w miocie i zmniejszenie liczby żywych urodzeń przypadających na jeden miot oraz zwiększenie liczby wczesnych resorpcji płodów przypadającej na jeden miot. W badaniach dotyczących rozwoju około- i poporodowego nie obserwowano niepożądanego wpływu na żywotność, wzrost, zachowanie, dojrzewanie płciowe i zdolności rozrodcze potomstwa matek, które otrzymywały cydofowir raz na dobę w dawce 1,0 mg/kg mc. na dobę od 7. dnia ciąży do 21. dnia po porodzie (około 5 tygodni). Podawanie dożylnie cydofowiru w dawce 1,5 mg/kg mc. na dobę ciężarnym samicom szczurów i 1,0 mg/kg mc. na dobę ciężarnym samicom królików w okresie organogenezy prowadziło do zmniejszenia masy płodów. U królików, którym podawano dawkę 1,0 mg/kg mc. na dobę, która była również toksyczna dla matek, obserwowano znacznie zwiększoną częstość występowania anomalii zewnętrznych, tkanek miękkich i szkieletu u płodów. Dawki, przy których nie obserwowano objawów embriotoksyczności wynoszą 0,5 mg/kg mc. na dobę dla szczurów i 0,25 mg/kg mc./dobę dla królików.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (stężony) (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Okres ważności produktu leczniczego po rozcieńczeniu:

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przygotowanego roztworu przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie on zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i zazwyczaj czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie zostało wykonane w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła (typu I) z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem z plastikową nakładką typu "flip-off", w tekturowym pudełku. Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę o objętości 5 mL.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Do jednorazowego użycia.

Sposób przygotowania i podawania

Fiolki z produktem leczniczym Cidofovir Tillomed należy obejrzeć przed podaniem, aby sprawdzić czy w roztworze nie występują cząstki stałe lub zmiana koloru.

Za pomocą strzykawki, przestrzegając zasad aseptyki, należy przenieść odpowiednią dawkę cydofowiru z fiolki do worka infuzyjnego zawierającego 100 mL roztworu sodu chlorku o stężeniu 9 mg/mL (0,9%) do infuzji i dokładnie wymieszać. Całkowitą objętość należy podać pacjentowi dożylnie za pomocą standardowej pompy infuzyjnej, ze stałą szybkością w ciągu 1 godziny. Produkt leczniczy powinien być podawany przez personel medyczny posiadający odpowiednie doświadczenie w opiece nad pacjentami z AIDS. Roztwory przechowywane w lodówce należy ogrzać przed użyciem do temperatury pokojowej.

Roztwory powinny być przejrzyste i praktycznie wolne od cząstek stałych.

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu leczniczego Cidofovir Tillomed zmieszanego z roztworem sodu chlorku o stężeniu 9 mg/mL (0,9%) do infuzji w butelkach szklanych, w workach infuzyjnych wykonanych z polichlorku winylu (PCW) lub z kopolimeru etylenu z propylenem oraz w zestawach do wstrzykiwań dożylnych z odpowietrznikiem wykonanych z PCW. Nie badano stabilności w przypadku użycia innych zestawów do podawania dożylnego i innych worków.

Nie badano zgodności z roztworem Ringera, roztworem Ringera z mleczanami ani z płynami do infuzji z dodatkiem środków bakteriostatycznych.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed przygotowaniem lub podaniem produktu leczniczego:
Zaleca się zachowanie odpowiednich środków ostrożności, w tym stosowanie odpowiedniego sprzętu ochronnego podczas przygotowywania, podawania i usuwania cydofowiru. Przygotowanie roztworu cydofowiru po rekonstytucji powinno odbywać się w komorze bezpieczeństwa biologicznego z laminarnym przepływem powietrza. Personel przygotowujący roztwór powinien być ubrany w rękawice chirurgiczne, okulary ochronne oraz fartuch chirurgiczny zapinany z tyłu, z mankietami z dzianiny. W przypadku kontaktu cydofowiru ze skórą lub błonami śluzowymi należy je dokładnie umyć i spłukać wodą. (Patrz punkt 4.2).

Nie wolno przekraczać zalecanej dawki, częstości podawania ani szybkości infuzji. Przed podaniem produkt leczniczy należy rozcieńczyć w 100 mililitrach roztworu sodu chlorku o stężeniu 9 mg/mL (0,9%) do infuzji. Całą objętość należy podać pacjentowi w infuzji dożylniej ze stałą szybkością w ciągu 1 godziny, używając standardowej pompy infuzyjnej. Aby zminimalizować potencjalną nefrotoksyczność, z każdą dawką produktu leczniczego Cidofovir Tillomed należy podawać doustnie probenecyd oraz roztwór sodu chlorku o stężeniu 9 mg/mL (0,9%) do infuzji (patrz punkt 4.4).

Postępowanie i usuwanie produktu leczniczego

Zaleca się zachowanie odpowiednich środków ostrożności, w tym stosowanie odpowiedniego sprzętu ochronnego podczas przygotowywania, podawania i usuwania cydofowiru. Przygotowanie roztworu cydofowiru po rekonstytucji powinno odbywać się w komorze bezpieczeństwa biologicznego z laminarnym przepływem powietrza. Personel przygotowujący roztwór powinien być ubrany w rękawice chirurgiczne, okulary ochronne oraz fartuch chirurgiczny zapinany z tyłu, z mankietami z dzianiny. W przypadku kontaktu cydofowiru ze skórą lub błonami śluzowymi należy je dokładnie umyć i spłukać wodą. Pozostałości cydofowiru i wszystkie inne materiały użyte do przygotowania mieszaniny

i podawania produktu leczniczego należy umieścić w szczelnym, odpornym na przebicie pojemniku przeznaczonym do utylizacji.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Częściowo zużyte fiołki należy wyrzucić.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tillomed Malta Ltd.
Tower Business Centre 2nd Floor, Tower Str.
Swatar Birkirkara, BKR4013
Malta

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO