

**Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu.** Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cidofovir Tillomed 75 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje množství dihydrátu cidofoviru odpovídající 75 mg cidofoviru. Jedna injekční lahvička (5 ml) obsahuje množství dihydrátu cidofoviru odpovídající 375 mg cidofoviru.

#### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička (5 ml) obsahuje přibližně 2,5 mmol (57 mg, tj. 11,4 mg/ml) sodíku, který je jednou ze složek pomocných látek.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirý a bezbarvý roztok s pH mezi 7,2 a 7,6.

Osmolarita mezi 550 mOsmol/l a 650 mOSmol/l

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Cidofovir je indikován k léčbě cytomegalovirové (CMV) retinitidy u dospělých se syndromem získané imunodeficience (AIDS) a bez renální dysfunkce. Přípravek by měl být používán pouze v případě, že jiná léčba je považována za nevhodnou.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí předepsat lékař, který má zkušenosti s léčbou infekce HIV.

Před každým podáním cidofoviru by měla být stanovena hladina kreatininu v séru a bílkovin v moči. Přípravek musí být podáván s perorálním probenecidem a intravenózním fyziologickým roztokem, jak je popsáno níže (vhodná doporučení viz bod 4.4 a informace o získání probenecidu viz bod 6.6).

### Dávkování

Dospělí:

Indukční léčba. Doporučená dávka cidofoviru je 5 mg/kg tělesné hmotnosti (podává se ve formě intravenózní infuze konstantní rychlostí po dobu 1 hodiny) jednou týdně po dobu dvou po sobě následujících týdnů.

Udržovací léčba. Dva týdny po ukončení indukční léčby je doporučená udržovací dávka cidofoviru 5 mg/kg tělesné hmotnosti (podává se ve formě intravenózní infuze konstantní rychlostí po dobu 1 hodiny), jednou za čtrnáct dní.

Při přerušení udržovací léčby cidofovirem by měla být zohledněna místní doporučení pro léčbu pacientů infikovaných HIV.

*Starší populace:*

Bezpečnost a účinnost cidofoviru nebyla stanovena pro léčbu onemocnění CMV u pacientů starších 60 let. Vzhledem k tomu, že starší osoby mají často sníženou glomerulární funkci, je třeba věnovat zvláštní pozornost hodnocení funkce ledvin před podáním a během podávání léčivého přípravku.

*Renální insuficience:*

Renální insuficience [clearance kreatininu  $\leq 55$  ml/min nebo  $\geq 2+$  proteinurie ( $\geq 100$  mg/dl)] je kontraindikací pro použití cidofoviru (viz body 4.3 a 4.4).

*Jaterní insuficience:*

Bezpečnost a účinnost cidofoviru nebyla stanovena u pacientů s poruchou funkce jater, a proto by měla být v této populaci pacientů užívána s opatrností.

*Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost cidofoviru u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. Data nejsou k dispozici. Nedoporučuje se používat u dětí mladších 18 let.

### Způsob podání

*Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním:*

Při přípravě, podání a likvidaci cidofoviru se doporučuje dodržet příslušná bezpečnostní opatření, včetně použití vhodného bezpečnostního vybavení. Příprava rekonstituovaného roztoku přípravku obsahujícího cidofovir má být provedena v bezpečnostním boxu s laminárním prouděním. Pracovníci, kteří připravují rekonstituovaný roztok, by měli nosit chirurgické rukavice, ochranné brýle a chirurgický plášť se zavázáním na zádech a s úpletovými manžetami. Pokud se cidofovir dostane do styku s pokožkou, omyjte pokožku a důkladně opláchněte vodou (Viz bod 6.6).

Cidofovir Tillomed 75 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok je určen pouze pro podání intravenózní infuzí. Doporučené dávkování, frekvence a rychlost infuze nesmí být překročeny. Před podáním by měl být naředěn 100 mililitry 0,9% fyziologického roztoku. Celý objem by měl být pacientovi podán intravenózní infuzí, s konstantní rychlostí po dobu 1 hodiny za použití standardní infuzní pumpy.

Aby se minimalizovalo potenciální riziko nefrotoxicity, musí být každá infuze přípravku Cidofovir Tillomed 75 mg/ml ředěného infuzního roztoku doprovázena prehydratací intravenózní aplikací fyziologického roztoku a perorálním podáním probenecidu (viz bod 4.4).

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Podávání cidofoviru je kontraindikováno u pacientů, kteří nemohou užívat probenecid nebo jiné léčivé přípravky na bázi sulfonamidů (viz bod 4.4 Prevence nefrotoxicity).

Cidofovir je kontraindikován u pacientů s renální insuficiencí (viz bod 4.2).

Současné podávání cidofoviru s jinými potenciálně nefrotoxickými látkami je kontraindikováno (viz bod 4.4).

Přímá intraokulární injekce cidofoviru je kontraindikována; přímá injekce může být spojena s výrazným poklesem i nitroočního tlaku a zhoršení zraku.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Cidofovir Tillomed 75 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok je určen pouze pro podání intravenózní infuzí a nesmí být podáván jinými způsoby, včetně intraokulární injekce nebo lokální aplikace. Měl by být podáván pouze do žil s dostatečným průtokem krve, aby bylo umožněno rychlé naředění a distribuce.

Bezpečnost a účinnost cidofoviru nebyla prokázána u jiných onemocnění než CMV retinitidy u dospělých s AIDS.

#### Renální insuficience / hemodialýza

Léčba cidofovirem by neměla být zahájena u pacientů s clearance kreatininu  $\leq 55$  ml/min nebo proteinurií  $\geq 2+$  ( $\geq 100$  mg/dl), protože optimální indukční a udržovací dávky u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin nejsou známy. Účinnost a bezpečnost cidofoviru nebyla u těchto pacientů stanovena.

Hemodialýza s vysokým průtokem snížila sérové koncentrace cidofoviru přibližně o 75 %. Frakce dávky extrahované během hemodialýzy byla  $51,9 \pm 11,0$  %.

#### Nefrotoxicita

Nefrotoxicita závislá na dávce představuje hlavní toxický účinek omezující velikost dávky cidofoviru (viz bod 4.8). Bezpečnost cidofoviru nebyla hodnocena u pacientů, kteří dostávali jiné látky, o nichž je známo, že jsou potenciálně nefrotoxické (např. tenofovir, aminoglykosidy, amfotericin B, foskarnet, intravenózní pentamidin, adefovir a vankomycin).

Cidofovir se nemá podávat současně s léčivými přípravky obsahujícími tenofovir-disoproxyl-fumarát kvůli riziku vzniku Fanconioho syndromu (viz bod 4.5).

Potenciálně nefrotoxické látky je doporučeno vysadit nejméně 7 dní před zahájením léčby cidofovirem.

U pacientů, kteří dostávali 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg nebo 10 mg/kg bez současného podávání probenecidu došlo k poškození buněk proximálních tubulů včetně glykosurie, poklesu hladiny fosfátu, kyseliny močové a bikarbonátu v séru a zvýšení kreatininu v séru. U některých pacientů byly příznaky nefrotoxicity částečně reverzibilní. Současné podávání probenecidu je nezbytné pro zmírnění případné nefrotoxicity cidofoviru na úroveň, kdy je přijatelný poměr přínosu a rizika léčby cidofovirem.

### Prevence nefrotoxicity

Během každé infuze cidofoviru musí být léčba doprovázena podáváním perorálního probenecidu a adekvátní intravenózní prehydratací fyziologickým roztokem (informace o získání probenecidu viz bod 6.6). Všechny klinické studie týkající se klinického hodnocení účinnosti cidofoviru byly prováděny se současným podáváním probenecidu. Tři hodiny před dávkou cidofoviru se podávají 2 gramy probenecidu a 1 g se podá za 2 a 8 hodin po ukončení hodinové infuze cidofoviru (celková dávka je tedy 4 g probenecidu). Aby se snížilo riziko vzniku nauzey a/nebo zvracení spojených s podáním probenecidu, doporučuje se, aby byli pacienti před každou dávkou probenecidu vyzváni k jídlu. Může být nezbytné podání antiemetika.

U pacientů, u kterých se objeví příznaky alergie nebo přecitlivělosti na probenecid (např. vyrážka, horečka, zimnice a anafylaktická reakce), je třeba zvážit profylaktické nebo terapeutické použití vhodného antihistaminika a / nebo paracetamolu.

Podávání cidofoviru je kontraindikováno u pacientů, kteří nemohou dostávat probenecid z důvodu klinicky významné přecitlivělosti na léčivou látku nebo léčivý přípravek nebo na jiné sulfonamidy. Použití cidofoviru bez probenecidu nebylo dosud klinicky hodnoceno. Nedoporučuje se používat program desenzibilizace na probenecid.

Kromě probenecidu musí dostat pacienti celkem 1 litr 0,9% fyziologického roztoku intravenózně bezprostředně před každou infuzí cidofoviru. Pacienti, kteří mohou tolerovat další přísun tekutin, mohou dostat s každou dávkou cidofoviru až 2 litry 0,9% fyziologického roztoku intravenózně. První litr fyziologického roztoku se podává infuzí po dobu 1 hodiny bezprostředně před infuzí cidofoviru a, pokud se podá druhý litr, pak se podává infuze po dobu 1-3 hodin počínaje spolu s infuzí nebo bezprostředně po infuzi cidofoviru.

Léčba cidofovirem by měla být přerušena a doporučuje se intravenózní hydratace, jestliže sérový kreatinin vzroste o  $\geq 44 \mu\text{mol/l}$  ( $\geq 0,5 \text{ mg/dl}$ ) nebo pokud se vyvíjí perzistující proteinurie  $\geq 2+$ . U pacientů vykazujících  $\geq 2+$  proteinurii by měla být provedena intravenózní hydratace a vyšetření opakovat. Pokud je po hydrataci stále pozorována proteinurie  $\geq 2+$ , je třeba léčbu cidofovirem přerušit. Pokračující podávání cidofoviru pacientům s perzistující proteinurií  $\geq 2+$  po intravenózní hydrataci může mít za následek další poškození proximálního tubulu, včetně glykosurie, snížené hladiny fosfátů, kyseliny močové a bikarbonátu v séru a zvýšeného sérového kreatininu.

Při zhoršení funkce ledvin je třeba léčbu dočasně nebo trvale přerušit. U pacientů, kteří se plně uzdravili z nefrotoxicity způsobené cidofovirem, nebyl dosud hodnocen poměr přínosu a rizika nového zahájení léčby cidofovirem.

### Sledování pacientů

Zdá se, že proteinurie je časným a citlivým indikátorem nefrotoxicity vyvolané cidofovirem.

Hladiny kreatininu v séru a proteinurie u pacientů dostávajících cidofovir by měly být stanoveny ze vzorků odebraných do 24 hodin po každé infuzi cidofoviru. Před každou dávkou cidofoviru je nutné rovněž vyšetřit diferenciální počet leukocytů (viz bod 4.8).

### Oční příhody

Pacientům užívajícím cidofovir je doporučeno docházet na pravidelné oftalmologické vyšetření kvůli možnému výskytu uveitidy/iritidy a oční hypotonie. V případě uveitidy/iritidy je nutné cidofovir vysadit, nereaguje-li pacient na léčbu topickými kortikosteroidy nebo se onemocnění zhoršuje, případně pokud se uveitida/iritida po účinné lokální léčbě znovu objeví.

### Jiné

Cidofovir je třeba považovat za potenciálně karcinogenní pro člověka (viz bod 5.3).

Při zvažování léčby cidofovirem u pacientů s onemocněním diabetes mellitus je nutná opatrnost vzhledem k možnému zvýšenému riziku vzniku oční hypotonie.

Pacienti mužského pohlaví by měli být informováni, že u zvířat léčených cidofovirem byla pozorována snížená hmotnost varlat a hypospermie. I když tento nálezný nebyl v klinických studiích s cidofovirem pozorován, mohou se tyto změny vyskytnout u lidí a způsobit neplodnost. Mužům je třeba doporučit používat během léčby cidofovirem a 3 měsíce po léčbě bariérovou metodu antikoncepce (viz body 4.6 a 5.3).

Je třeba dodržovat vhodná preventivní opatření, aby se zabránilo přenosu HIV.

#### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 57 mg sodíku v jedné injekční lahvičce (5ml), což odpovídá 3 % doporučeného maximálního denního příjmu 2 g sodíku na dospělé osobu dle WHO.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Existuje riziko, že souběžná léčba cidofovirem s přípravky obsahujícími tenofovir disoproxyl fumarát může vést k farmakodynamické interakci a zvýšit riziko Fanconiho syndromu (viz bod 4.4).

Probenecid zvyšuje AUC zidovudinu. Pacienti užívající oba léčivé přípravky je nutné pečlivě sledovat, zda se u nich neobjeví známky hematologické toxicity způsobené zidovudinem.

Pokud mají být souběžně s probenecidem podávány jiné NRTI přípravky (nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy) je nutné nahlédnout do souhrnu údajů o přípravku NRTI přípravků a vyhledat příslušná doporučení.

V klinických studiích nebyly hodnoceny interakce cidofoviru a probenecidu s přípravky proti HIV nebo přípravky užívanými k léčbě běžných chronických virových infekcí u této skupiny pacientů, jako je hepatitida vyvolaná HCV a HBV.

Je známo, že probenecid zvyšuje expozici mnoha látek (např. paracetamolu, acykloviru, inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu, kyseliny aminosalicyllové, barbiturátů, benzodiazepinů, bumetanidu, klofibrátu, methotrexátu, famotidinu, furosemidu, NSAID, teofylinu a zidovudinu).

Při současném předepsání cidofoviru/probenecidu a dalších látek je proto důležité se seznámit s aktuální verzí souhrnu údajů o přípravku probenecidu (nebo příslušný referenční zdroj léčivého přípravku) a příslušnou preskripční informací dalších souběžně podávaných přípravků, pro získání úplných informací týkajících se lékových interakcí a jiných vlastností těchto přípravků.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u mužů a žen:

Vzhledem ke genotoxickému potenciálu cidofoviru (viz bod 5.3) by ženy ve fertilním věku měly během léčby cidofovirem a šest měsíců po jejím ukončení používat účinná antikoncepční opatření. Mužům se doporučuje používat účinná antikoncepční opatření a během užívání cidofoviru a tři měsíce poté nepočít dítě.

#### Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití cidofoviru u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Cidofovir se nedoporučuje během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

#### Kojení

Není známo, zda se cidofovir/metabolity cidofoviru vylučují do mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Během léčby cidofovirem by mělo být kojení přerušeno.

## Fertilita

Neexistují studie vlivu cidofoviru na fertilitu mužů nebo žen. Pacienti mužského pohlaví by měli být informováni, že u zvířat léčených cidofovirem byl pozorován pokles hmotnosti varlat a hypospermie. I když tento nálezný nebyl v klinických studiích s cidofovirem pozorován, mohou se tyto změny u člověka objevit a způsobit tak neplodnost.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Cidofovir má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Během léčby cidofovirem se mohou objevit nežádoucí účinky, jako je astenie. Je doporučeno, aby lékař projednal toto riziko s pacientem a na základě stavu jeho onemocnění a snášenlivosti léku mu dal příslušná individuální doporučení.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Následující tabulka uvádí seznam nežádoucích účinků identifikovaných v klinických studiích nebo sledování po uvedení přípravku na trh podle tříd orgánových systémů a četnosti. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedeny v sestupném pořadí podle závažnosti. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $<1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $<1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $<1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $<1/10\ 000$ ) nebo není známo (z dostupných údajů nelze určit). Nežádoucí účinky zjištěné po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny kurzívou.

**Nežádoucí účinky s možnou nebo pravděpodobnou souvislostí s podáváním cidofoviru, získané na základě zkušeností z klinických studií a sledování po uvedení přípravku na trh**

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Velmi časté	Neutropenie
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté	Bolest hlavy
<b>Poruchy oka</b>	
Časté	Iritida, uveitida, snížení nitroočního tlaku (viz bod 4.4)
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Není známo	Zhoršení sluchu
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Časté	Dyspnoe
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté	Nevolnost, zvracení
Časté	Průjem
Není známo	Pankreatitida
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Velmi časté	Alopecie, vyrážka
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Velmi časté	Proteinurie, zvýšená hladina kreatininu v krvi (viz bod 4.4)
Časté	Selhání ledvin
Méně časté	Získaný Fanconiho syndrom
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Velmi časté	Astenie, horečka
Časté	Zimnice

Při sledování po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy selhání ledvin (a také příhody, které mohou být způsobené selháním ledvin, např. zvýšená hladina kreatininu v krvi, proteinurie, glykosurie), z nichž některé byly fatální.

Byly hlášeny případy akutního selhání ledvin po pouze jedné nebo dvou dávkách cidofoviru.

Při jakémkoliv nálezu glykosurie, proteinurie/aminoacidurie, hypourikémie, hypofosfatémie a/nebo hypokalémie by měl být okamžitě vzat v úvahu Fanconiho syndrom související s podáním cidofoviru.

V následující tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky v možné nebo pravděpodobné souvislosti s podáváním probenecidu, získané na základě zkušeností z klinických studií:

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté	Bolest hlavy
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté	Nevolnost, zvracení
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Velmi časté	Vyrážka
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Velmi časté Časté	Horečka Astenie, zimnice

Kromě toho může probenecid způsobit i další nežádoucí účinky včetně anorexie, bolesti dásní, zarudnutí kůže, alopecie, závřetě, anémie a častého močení. Vyskytly se reakce přecitlivělosti včetně dermatitidy, svědění, kopřivky a vzácně anafylaxe a Stevens-Johnsonova syndromu. Byly hlášeny případy leukopenie, nekrotizující hepatitidy, nefrotického syndromu a aplastické anémie. Vyskytla se také případy hemolytické anémie, která může souviset s deficitem G6DP. Při kombinaci probenecidu s cidofovirem je proto důležité, aby předepisující lékaři seznámili s aktuální verzí Souhrnu údajů o přípravku probenecidu (nebo příslušný referenční zdroj léčivého přípravku), pro získání úplných informací o bezpečnostním profilu a dalších vlastnostech tohoto přípravku.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to průběžně sledovat poměr přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48  
100 41 Praha 10

Webové stránky: <https://nezadouciucinky.sukl.cz/>

## **4.9 Předávkování**

Byly hlášeny dva případy předávkování cidofovirem. V obou případech došlo k předávkování během první indukční dávky a léčba nepokračovala. Jeden pacient dostal jednorázovou dávku 16,4 mg/kg a druhý pacient dostal jednorázovou dávku 17,3 mg/kg.

#### Příznaky

U jednoho z těchto dvou pacientů došlo k menší přechodné změně funkce ledvin, zatímco u druhého pacienta nebyly žádné změny funkce ledvin pozorovány (viz bod 4.4).

#### Léčba

Oba pacienti byli hospitalizováni a dostali profylakticky perorální probenecid a byli intenzivně hydratováni po dobu 3 až 7 dní.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémové použití, nukleosidy a nukleotidy, kroměinhibitorů reverzní transkriptázy, ATC kód: J05AB12.

#### Obecně

Cidofovir je analog cytidinu s *in vitro* a *in vivo* aktivitou proti lidskému cytomegaloviru (CMV). Kmeny lidského CMV rezistentní na ganciklovir mohou být stále citlivé na cidofovir.

#### Mechanismus účinku

Cidofovir potlačuje replikaci CMV selektivní inhibicí syntézy virové DNA. Biochemické údaje potvrzují selektivní inhibici DNA polymerázy herpes virů typu 1 a 2 a lidského CMV cidofovir difosfátem, aktivním intracelulárním metabolitem cidofoviru.

Cidofovir difosfát inhibuje tyto virové polymerázy v koncentracích, které jsou 8 až 600krát nižší než koncentrace potřebné k inhibici lidských alfa, beta a gama buněčných DNA polymeráz. Inkorporace cidofoviru do virové DNA vede ke snížení rychlosti syntézy virové DNA.

Cidofovir vstupuje do buněk endocytózou. Je fosforylován na cidofovir monofosfát a poté na cidofovir difosfát. Prodloužené antivirové účinky cidofoviru souvisí s poločasem jeho metabolitů. Cidofovir difosfát zůstává uvnitř buněk s poločasem 17-65 hodin a fosfát-cholinový derivát cidofoviru má poločas 87 hodin.

#### Antivirová aktivita

Cidofovir je *in vitro* účinný proti lidskému CMV, tj. viru z čeledi Herpesviridae. Antivirová aktivita je pozorována v koncentracích významně pod těmi, které způsobují lýzi buněk.

Citlivost *in vitro* na cidofovir je uvedena v následující tabulce:

Inhibice množení cidofovirem v buněčné kultuře	
Virus	IC <sub>50</sub> (μM)
divoký typ izolátů CMV	0,7 (± 0,6)
izoláty CMV rezistentní na ganciklovir	7,5 (± 4,3)
izoláty CMV rezistentní na foscarnet	0,59 (± 0,07)

Aktivita *in vivo* proti lidskému CMV byla potvrzena kontrolovanými klinickými studiemi cidofoviru při léčbě CMV retinitidy u pacientů s AIDS. Ty prokázaly statisticky významné zpomalení progresu CMV retinitidy u pacientů léčených cidofovirem v porovnání s neléčenými pacienty. Ve dvou studiích hodnotících účinnost (GS-93-106 a GS-93-105) byl medián doby do progresu retinitidy 120 dní, respektive „nedosažený čas“ ve skupinách léčených pacientů oproti mediánu doby do progresu 22 dní, respektive 21 dní ve skupinách neléčených pacientů (odložená léčba).

Ve studii GS-93-107 provedené u pacientů, u nichž došlo k recidivě po léčbě jinými léky, byl medián doby do progresu retinitidy 115 dní.

#### Virová rezistence

Po *in vitro* selekci lidských izolátů CMV rezistentních vůči gancikloviru byla pozorována zkřížená rezistence mezi ganciklovirem a cidofovirem s mutacemi genu pro lidskou CMV DNA polymerázu, avšak nikoliv u mutací genu UL97. U mutací vybraných pro foscarnet nebyla pozorována zkřížená



rezistence mezi foskarnetem a cidofoviem. Mutanty vybrané pro cidofovir měly mutaci genu DNA polymerázy a byla u nich zkřížená rezistence na ganciklovir, ale zůstaly však citlivé na foskarnet.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Cidofovir je primárně eliminován ledvinami v nezměněné formě jak glomerulární filtrací, tak tubulární sekrecí. U pacientů s normální funkcí ledvin se 80-100 % intravenózně podané dávky dostalo do moče během 24 hodin jako nezměněný cidofovir. V séru nebo moči pacientů nebyly zjištěny žádné metabolity cidofoviru.

Na konci hodinové infuze 5 mg/kg cidofoviru podané s perorálním probenecidem byla průměrná ( $\pm$ směrodatná odchylka) sérová koncentrace cidofoviru 19,6 ( $\pm$ 7,18)  $\mu$ g/ml. Střední hodnota celkové sérové clearance, rovnovážného distribučního objemu a terminálního eliminačního poločasu byly 138 ( $\pm$ 36) ml/h/kg, 388 ( $\pm$ 125) ml/kg a 2,2 ( $\pm$ 0,5) h. U jednorázově podaných dávek cidofoviru podávaného v dávkovacím rozmezí od 3 do 7,5 mg/kg byla prokázána kinetika nezávislá na dávce.

### Vazba na bílkoviny *in vitro*

Vazba cidofoviru *in vitro* na plazmatické nebo sérové proteiny je menší nebo rovna 10 % v rozmezí koncentrací cidofoviru 0,25-25  $\mu$ g/ml.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické studie u zvířat prokázaly, že nefrotoxicita byla hlavním toxickým projevem, který omezoval dávku cidofoviru. Důkaz nefroprotektivního účinku probenecidu byl podán v 52týdenní studii provedené u opic kmene makak, kterým byl podáván cidofovir v dávce 2,5 mg/kg jednou týdně intravenózně spolu s perorálním probenecidem v dávce 1 g.

### Karcinogeneze

Ve 26týdenní studii hodnotící karcinogenitu intravenózně podávaného cidofoviru byl pozorován významně zvýšená incidence adenokarcinomu mléčné žlázy u samic potkanů a Zymbalova glandulárního karcinomu u samců i samic potkanů, a to při subterapeutických plazmatických koncentracích cidofoviru. V separátní studii vedlo podávání subkutánních injekcí cidofoviru jednou týdně po dobu 19 po sobě jdoucích týdnů k rozvoji adenokarcinomu mléčné žlázy u samic potkanů v již tak nízkých dávkách jako 0,6 mg/kg/týden. V obou studiích byly tumory pozorovány po 3 měsících podávání léku. U opic kmene cynomolgus, kterým byl podáván cidofovir intravenózně jednou týdně po dobu 52 týdnů v dávkách až 2,5 mg/kg/týden, nebyly pozorovány žádné nádory.

### Mutagenese a reprodukční toxikologie

Studie prokázaly, že cidofovir je klastogenní *in vitro* při 100  $\mu$ g/ml a je embryotoxický u potkanů a králíků.

Cidofovir nevyvolal žádnou mutagenní odpověď v dávkách do 5 mg/kultivační misku v přítomnosti a nepřítomnosti metabolické aktivace frakce S-9 potkaních jater, v mikrobiálních testech mutagenity s použitím *Salmonella typhimurium* pro substituce párů bází nebo pro posun čtecího rámce (Ames) a *Escherichia coli* pro reverzní mutace.

U myši, které dostaly vysokou intraperitoneální dávku cidofoviru ( $\geq$  2 000 mg/kg), byl *in vivo* pozorován vzestup formace mikronukleárních polychromatických erytrocytů.

Cidofovir indukoval chromozomální aberace u lidských lymfocytů periferní krve *in vitro* bez metabolické aktivace (frakce S-9). Při 4 testovaných koncentracích cidofoviru (12,5-100  $\mu$ g/ml) vzrostlo procento poškozených metafází a počet aberací na buňku, a to v závislosti na koncentraci.

Pacienti mužského pohlaví by měli být informováni, že u zvířat léčených cidofoviem byl pozorován pokles hmotnosti varlat a hypospermie. Po intravenózních injekcích cidofoviru podávaným samcům

potkanů po dobu 13 po sobě jdoucích týdnů v dávkách až 15 mg/kg/týden nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu nebo celkovou reprodukci. U samic potkanů, kterým byl podáván cidofovir intravenózně 1x týdně v dávkách 1,2 mg/kg/týden nebo vyšších po dobu až 6 týdnů před pářením a po dobu 2 týdnů po páření, byla pozorována snížená velikost vrhu a snížený počet živě narozených mláďat na vrh a zvýšená časná resorpce na vrh. Ve studiích perinatálního a postnatálního vývoje, ve kterých samice potkanů dostávaly subkutánní injekce cidofoviru jednou denně v dávkách až 1,0 mg/kg/den od 7. dne gestace až do 21. dne po vrhu (přibližně 5 týdnů) nebyly pozorovány žádné účinky na životaschopnost, růst, chování, pohlavní zralost nebo reprodukční kapacitu potomků. Denní intravenózní podávání cidofoviru březím samicím potkanů v dávkách 1,5 mg/kg/den a březím samicím králíků v dávkách 1 mg/kg/den v období organogeneze vedlo ke snížení tělesné hmotnosti plodů. U králíků došlo v dávkách 1 mg/kg/den k významnému zvýšení incidence vnějších anomálií, anomálií měkkých tkání a kosterních anomálií. Tyto dávky byly rovněž toxické pro matku. Dávky, u kterých nebyl pozorován embryotoxický vliv, byly u potkanů 0,5 mg/kg/den a u králíků 0,25 mg/kg/den.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Hydroxid sodný (pro úpravu pH)  
Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)  
Voda na injekce

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

Roztok po zředění

Fyzikální a chemická stabilita při použití byla prokázána po dobu 36 hodin při teplotě 2-8 °C. Z mikrobiologického hlediska musí být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky skladování po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a neměly by obvykle přesáhnout 24 hodin při teplotě 2–8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Zmrazení se nedoporučuje. Roztoky uchovávané v lednici se před použitím mají ohřát na pokojovou teplotu.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Neskladujte v chladničce. Nezamrazujte.  
Podmínky uchování naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

5ml lahvička z čirého skla. Součástí nádoby a uzavírací systém zahrnují: lahvičky z borosilikátového čirého skla typu I, šedé brombutylové pryžové zátky alisované hliníkové kapsle s plastovým kroužkem. Jedno balení obsahuje jednu 5 ml lahvičku.

Cidofovir Tillomed 75 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok se dodává v injekčních lahvičkách na jedno použití. Částečně použité lahvičky se musí zlikvidovat.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci a jiné zacházení s přípravkem**

Způsob přípravy a podávání

Před podáním zkontrolujte vizuálně injekční lahvičky s přípravkem Cidofovir Tillomed 75 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok, zda neobsahují viditelné částice a zda není změněna barva přípravku.

Za aseptických podmínek přeneste stříkačkou příslušnou dávku cidofoviru z lahvičky do infuzního vaku obsahujícího 100 ml 0,9% fyziologického roztoku a pečlivě promíchejte. Celý objem se pacientovi podá intravenózně infuzí, při konstantní rychlosti po dobu 1 hodiny pomocí standardní infuzní pumpy. Přípravek by měli podávat pouze zdravotničtí pracovníci s dostatečnou zkušeností s péčí o pacienty s AIDS.

Chemická a fyzikální stabilita přípravku Cidofovir 75mg/ml koncentrát pro infuzní roztok smíchaného s fyziologickým roztokem byla prokázána ve skleněných lahvičkách, v infuzních vacích složených z polyvinylchloridu (PVC) nebo z kopolymeru etylen/propylen a u setů pro i.v. podávání s ventilem na bázi PVC. Jiné typy hadiček i.v. setů a infuzních vaků nebyly zkoumány.

Nebyla zkoumána kompatibilita s Ringerovým roztokem, Ringerovým roztokem s laktátem nebo bakteriostatickými infuzními tekutinami.

#### Nakládání s odpady a jejich likvidace

Při přípravě, podání a likvidaci cidofoviru se doporučuje dodržovat příslušná bezpečnostní opatření, včetně použití příslušného bezpečnostního vybavení. Příprava rekonstituovaného roztoku cidofoviru se má provádět v bezpečnostním boxu s laminárním prouděním. Pracovníci připravující rekonstituovaný roztok musí mít chirurgické rukavice, ochranné brýle a chirurgický plášť se zavazováním na zádech a s úpletovými manžetami. Pokud se cidofovir dostane do kontaktu s kůží, pečlivě umyjte a řádně opláchněte vodou příslušnou oblast. Zbylý cidofovir a všechn ostatní materiál použitý při přípravě a podání roztoku musí být pro likvidaci umístěn do nádoby odolné proti prosakování a propíchnutí. Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

#### Získání probenecidu

Probenecid není dodáván s cidofovirem a měl by být získán od držitele rozhodnutí o registraci probenecidu. V případě obtíží se získáním probenecidu je však třeba kontaktovat místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci přípravku Cidofovir 75 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok (viz také body 4.2 a 4.4).

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

TILLOMED PHARMA GMBH  
MITTELSTR. 5/5A  
12529 SCHÖNEFELD  
NĚMECKO

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

34009 550 791 3 2: 5 ml v lahvičce (sklo)

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 28. 12. 2020

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

11/2022

## **11. DOZIMETRIE**

Není relevantní

## **12. POKYNY PRO PŘÍPRAVU RADIOFARMAK**

Není relevantní

---

### **PODMÍNKY PŘEDEPISOVÁNÍ A DODÁVÁNÍ**

Seznam I

Pouze pro nemocniční použití.