

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a un seguimiento adicional. Esto permitirá una rápida identificación de nueva información de seguridad. Usted puede ayudar a informar sobre cualquier efecto secundario que pueda conseguir. Consulte el final de la sección 4 de la manera de informar los efectos secundarios

1 NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cidofovir Tillomed 75 mg / ml concentrado para solución para perfusión

2 Composición cualitativa y cuantitativa

Cada ml contiene 75 mg anhidro cidofovir. Cada vial contiene 375 mg / 5 ml anhidro cidofovir como la sustancia activa.

Excipientes con efecto conocido:

Cada vial contiene aproximadamente 2,5 mmol (o 57 mg) de sodio por vial (5 ml) como un constituyente de los excipientes.

Para una lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Concentrado para solución para perfusión. Solución transparente e incolora.

El concentrado para solución se ajusta a pH 7,4.

4 DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cidofovir está indicado para el tratamiento de la retinitis por CMV en adultos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y sin disfunción renal. Debe ser utilizado solamente cuando otros medicamentos se consideran inadecuadas.

4.2 Posología y forma de administración

La terapia debe ser prescrito por un médico con experiencia en el manejo de la infección por VIH.

Antes de cada administración de cidofovir, los niveles de creatinina y proteína en la orina en suero deben ser investigadas. Debe ser administrado con probenecid oral y solución salina intravenosa como se describe a continuación (véase la sección 4.4 para las recomendaciones apropiadas, y en la sección 6.6 para obtener información sobre la obtención de probenecid).

Posología

adultos:

El tratamiento de inducción. La dosis recomendada de cidofovir es 5 mg / kg de peso corporal (dada como una infusión intravenosa a una velocidad constante durante 1 hora), administrado una vez por semana durante dos semanas consecutivas.

El tratamiento de mantenimiento. A partir de dos semanas después de la finalización del tratamiento de inducción, la dosis de mantenimiento recomendada de cidofovir es 5 mg / kg de peso corporal (dada como una infusión intravenosa a una velocidad constante durante 1 hora), administrado una vez cada dos semanas. Suspensión del tratamiento de mantenimiento con cidofovir debe considerarse de acuerdo con las recomendaciones locales para el manejo de pacientes infectados por el VIH.

Poblacion vieja:

La seguridad y eficacia de cidofovir no se han establecido para el tratamiento de la enfermedad por CMV en pacientes mayores de 60 años de edad. Dado que los individuos de edad avanzada con frecuencia han reducido la función glomerular, en particular se debe prestar atención a la evaluación de la función renal antes y durante la administración del medicamento.

Insuficiencia renal:

Insuficiencia renal [aclaramiento de creatinina ≤ 55 ml / min o $\geq 2+$ proteinuria (≥ 100 mg / dl)] es una contraindicación para el uso de cidofovir (ver secciones 4.3 y 4.4).

Insuficiencia hepática:

La seguridad y eficacia de cidofovir no han sido establecidas en pacientes con enfermedad hepática y por lo tanto se deben utilizar con precaución en esta población de pacientes.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de cidofovir en niños menores de 18 años de edad. No se dispone de datos. No se recomienda para su uso en niños menores de 18 años de edad.

Metodo de ADMINISTRACION

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar el medicamento:

Se recomiendan las precauciones adecuadas, incluyendo el uso de equipo de seguridad apropiado para la preparación, administración y disposición de cidofovir. La preparación de la solución reconstituida cidofovir debe hacerse en una cabina de seguridad biológica de flujo laminar. Personal que prepara la solución reconstituida debe llevar guantes quirúrgicos, gafas de seguridad y un traje de tipo quirúrgico cerrado por delante con los puños de punto. Si cidofovir en contacto con la piel, las membranas de lavado y enjuague con agua. (Véase la sección 6.6.)

Cidofovir 75 mg / ml concentrado para solución para infusión es para infusión intravenosa solamente. La dosis, frecuencia o velocidad de infusión recomendada no deben sobrepasarse. Se debe diluir en 100 mililitros 0,9% (normal) de solución salina antes de la administración. Todo el volumen debe ser infundido por vía intravenosa en el paciente a una velocidad constante durante un periodo de 1 hora mediante el uso de una bomba de infusión estándar. Para minimizar la nefrotoxicidad potencial, probenecid oral y prehidratación solución salina intravenosa debe administrarse con cada Cidofovir 75 mg / ml concentrado para solución para perfusión (ver sección 4.4).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

administración Cidofovir está contraindicado en pacientes que no pueden recibir probenecid u otro sulfa que contiene la medicación (véase la sección 4.4 Prevención de la nefrotoxicidad).

Cidofovir está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

La administración concomitante de cidofovir y otros agentes potencialmente nefrotóxicos está contraindicado (ver sección 4.4).

inyección intraocular directa de cidofovir está contraindicado; inyección directa puede estar asociada con una disminución significativa en la presión intraocular y el deterioro de la visión

4.4 Advertencias y precauciones de uso

Cidofovir 75 mg / ml concentrado para solución para infusión se formula para infusión intravenosa única y no debe ser administrado por otros métodos incluyendo la inyección intraocular o tópica. Se debe infundirse solamente en las venas con un flujo sanguíneo adecuado para permitir la dilución y distribución rápida.

La seguridad y eficacia de cidofovir no se ha demostrado en enfermedades distintas de la retinitis por CMV en adultos con SIDA.

Insuficiencia renal / Hemodiálisis

El tratamiento con cidofovir no debe iniciarse en pacientes con depuración de creatinina ≤ 55 ml / min, o $\geq 2+$ proteinuria (≥ 100 mg / dl), ya que las dosis de inducción y mantenimiento óptimas para pacientes con no se conocen insuficiencia renal moderada a severa. La eficacia y seguridad de cidofovir en tales condiciones no han sido establecidas.

Hemodiálisis de alto flujo se ha demostrado reducir los niveles séricos de cidofovir en aproximadamente un 75%. La fracción de la dosis extraída durante la hemodiálisis es $51,9 \pm 11,0\%$.

nefrotoxicidad

nefrotoxicidad dependiente de la dosis es la principal toxicidad limitante de la dosis relacionada con la administración de cidofovir (ver sección 4.8). La seguridad de cidofovir no ha sido evaluada en pacientes que reciben otros agentes conocidos potencialmente nefrotóxicos (por ejemplo, tenofovir, aminoglicósidos, anfotericina B, foscarnet, pentamidina intravenosa, adefovir y vancomicina).

Cidofovir no se debe administrar simultáneamente con los medicamentos que contienen fumarato de tenofovir disoproxil debido al riesgo de síndrome de Fanconi (ver sección 4.5).

Se recomienda suspender agentes potencialmente nefrotóxicos al menos 7 días antes de iniciar el cidofovir.

Los pacientes tratados en 3,0 mg / kg, 5,0 mg / kg o 10 mg / kg sin probenecid concomitante desarrollado evidencia de daño celular tubular proximal, incluyendo glucosuria, y disminuye en fosfato en suero, ácido úrico y bicarbonato, y elevaciones de la creatinina sérica. Los signos de nefrotoxicidad fueron parcialmente reversible en algunos pacientes. El uso concomitante de probenecid es esencial para reducir la nefrotoxicidad pronunciada de cidofovir en una medida que da como resultado un balance beneficio / riesgo aceptable de la terapia de cidofovir.

Prevención de la nefrotoxicidad

La terapia debe ir acompañada de la administración de probenecid oral y adecuada prehidratación solución salina intravenosa (ver sección 6.6 para obtener información sobre la obtención de probenecid) con cada dosis cidofovir. Todos los ensayos clínicos pertinentes a la evaluación de la eficacia clínica se realizaron con probenecid concomitante con cidofovir. Dos gramos de probenecid se deben administrar 3 horas antes de la dosis cidofovir y un gramo administrado a 2 y de nuevo a las 8 horas después de la finalización de la infusión de cidofovir 1 hora (para un total de 4 gramos). Con el fin de reducir el potencial de náuseas y / o vómitos asociados con la administración de probenecid, los pacientes deben ser alentados a comer comida antes de cada dosis de probenecid. El uso de un anti-emético puede ser necesario.

En los pacientes que desarrollan síntomas alérgicos o de hipersensibilidad a probenecid (por ejemplo, erupción cutánea, fiebre, escalofríos y anafilaxia), el uso profiláctico o terapéutico de un antihistamínico y / o paracetamol apropiado debe ser considerado.

administración Cidofovir está contraindicado en pacientes que no pueden recibir probenecid debido a una hipersensibilidad clínicamente significativa al principio activo o medicamento o para otros medicamentos sulfa que contiene. El uso de cidofovir sin probenecid concomitante no se ha investigado clínicamente. Un programa de desensibilización probenecid, no se recomienda para su uso.

Además de probenecid, los pacientes deben recibir un total de un litro de solución (normal) de solución salina al 0,9% por vía intravenosa inmediatamente antes de cada infusión de cidofovir. Los pacientes que pueden tolerar la carga de fluido adicional pueden recibir hasta un total de 2 litros de 0,9% de solución salina por vía intravenosa con cada dosis de cidofovir. La primera litros de solución salina debe ser infundida durante un período de 1 hora inmediatamente antes de la infusión de cidofovir, y el segundo litro, si se da, infundida durante un período de 1-3 horas de comenzar simultáneamente con la infusión de cidofovir o comenzando inmediatamente después de la infusión de cidofovir .

terapia Cidofovir debe interrumpirse y se recomienda hidratación intravenosa si la creatinina en suero aumenta en ≥ 44 $\mu\text{mol} / \text{L}$ ($\geq 0,5$ mg / dL), o si persistente \geq proteinuria 2+ desarrolla. En los pacientes que presentan $\geq 2+$ proteinuria, hidratación intravenosa se debe realizar y el ensayo repetido. Si después de la hidratación, una proteinuria $\geq 2+$ se observa todavía, la terapia con cidofovir debe interrumpirse. Continúa administración de cidofovir a pacientes con persistente $\geq 2+$ proteinuria después de la hidratación intravenosa puede resultar en una prueba más de la lesión tubular proximal, incluyendo glucosuria, la disminución de fosfato en suero, ácido úrico y bicarbonato, y elevaciones de la creatinina sérica.

Interrupción y, posiblemente, la suspensión, se requiere para cambios en la función renal. Para aquellos pacientes que se recuperan completamente de la toxicidad renal asociada cidofovir, aún no se ha evaluado el balance beneficios-riesgos de reintroducción de cidofovir.

La monitorización del paciente

Proteinuria parece ser un indicador temprano y sensible de la nefrotoxicidad inducida por cidofovir. Los pacientes que recibieron cidofovir deben tener sus niveles de creatinina y proteína en la orina de suero determinados en muestras obtenidas dentro de las 24 horas anteriores a la administración de cada dosis de cidofovir. recuento de glóbulos blancos diferenciales también se deben realizar antes de cada dosis de cidofovir (ver sección 4.8).

eventos oculares

Los pacientes que recibieron cidofovir debe aconsejar a someterse a exámenes oftalmológicos regulares de seguimiento para su posible aparición de uveítis / iritis e hipotonía ocular. En el caso de la uveítis / cidofovir iritis debe interrumpirse si no hay respuesta al tratamiento con un corticosteroide tópico o la condición empeora, o si iritis / uveítis vuelve a aparecer después de un tratamiento exitoso.

Otro

Cidofovir debe considerarse como un carcinógeno potencial en los seres humanos (véase la sección 5.3).

Se debe tener precaución al considerar el tratamiento con cidofovir de los pacientes con diabetes mellitus debido al potencial riesgo aumentado de desarrollar hipotonía ocular.

Los pacientes varones deben saber que cidofovir causada reducida peso de los testículos y hipospermia en animales. Aunque no se ha observado en estudios clínicos de cidofovir, dichos cambios pueden ocurrir en seres humanos y causar infertilidad. Hombres Se debe aconsejar a practicar métodos anticonceptivos de barrera durante y durante 3 meses después del tratamiento con cidofovir (ver las secciones 4.6 y 5.3).

precauciones apropiadas deben continuar a ser empleado para prevenir la transmisión del VIH.

excipientes

Este medicamento contiene aproximadamente 2,5 mmol (o 57 mg) de sodio por vial que debe ser tenido en cuenta en pacientes con una dieta controlada de sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Existe el riesgo de que el tratamiento concomitante de cidofovir con productos que contienen tenofovir disoproxil fumarato puede dar lugar a una interacción farmacodinámica y aumentar el riesgo de síndrome de Fanconi (ver sección 4.4).

El probenecid aumenta la AUC de la zidovudina. Los pacientes que reciben ambos medicamentos deben ser estrechamente monitorizados para zidovudina inducida por toxicidad hematológica.

Para otros inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI) administrados de forma concomitante con probenecid, se debe hacer referencia a su respectiva información de prescripción para las recomendaciones apropiadas.

Las interacciones de cidofovir / probenecid y productos medicinales o medicamentos utilizados para tratar infecciones virales crónicas comunes en esta población, tales como VHC y HBVrelated hepatitis anti-VIH, no se han investigado en los ensayos clínicos.

El probenecid se sabe que aumenta la exposición de muchas sustancias (por ejemplo, paracetamol, aciclovir, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ácido aminosalicílico, barbitúricos, benzodiazepinas, bumetanida, clofibrato, metotrexato, famotidina, furosemida, antiinflamatorio no esteroideo agentes, teofilina, y zidovudina).

Por lo tanto, cuando se co-prescripción de cidofovir / probenecid con otros fármacos, es importante para los prescriptores a consultar la corriente SmPC probenecid (o una fuente de medicamento de referencia apropiado) y la respectiva información de prescripción de los demás productos administrados conjuntamente para obtener información completa sobre drogas interacciones y otras características de ese producto.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Las mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres:

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y después del tratamiento con cidofovir.

Hombres Se debe aconsejar a practicar métodos anticonceptivos de barrera durante y durante 3 meses después del tratamiento con cidofovir (ver sección 4.4).

El embarazo:

No existen datos sobre el uso de cidofovir en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Cidofovir no se recomienda durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Amamantamiento:

Se desconoce si cidofovir / metabolitos se excretan en la leche humana. Un riesgo para el

recién nacidos / niños no pueden ser excluidas. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con cidofovir.

Fertilidad:

No hay estudios de cidofovir en la fertilidad de hombres o mujeres. Los pacientes varones deben saber que cidofovir causada reducida peso de los testículos y hipospermia en animales. Aunque no se ha observado en estudios clínicos de cidofovir, dichos cambios pueden ocurrir en seres humanos y causar infertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Cidofovir tiene una influencia insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Las reacciones adversas tales como astenia pueden ocurrir durante la terapia de cidofovir. Se aconseja al médico para discutir este tema con el paciente, y basado en la condición de la enfermedad y la tolerancia de la medicación, dar su recomendación en el caso individual.

4.8 Efectos indeseables

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas identificados a través de ensayos clínicos o vigilancia poscomercialización por órganos y sistemas (SOC) y la frecuencia. Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), *raras* ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), *muy raras* ($<1/10.000$) o *no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas identificadas durante la experiencia post-comercialización se incluyen en cursiva.

Las reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con cidofovir basado en la experiencia de ensayos clínicos y la vigilancia posterior a la comercialización

Clasificación de órganos del sistema	Reacciones adversas
<u>La sangre y del sistema linfático</u>	
Muy común	neutropenia
Trastornos del sistema nervioso	
Muy común	Dolor de cabeza
trastornos oculares	
Común	Iritis, uveítis, hipotonía del ojo (ver sección 4.4)
Trastornos del oído y del laberinto	
No conocida	<i>Personas con discapacidad auditiva</i>
<u>Respiratorios, torácicos y del mediastino di sorders</u>	
Común	disnea
Desórdenes gastrointestinales	
Muy frecuente no conocida	Náuseas, vómitos Diarrea <i>pancreatitis</i>
<u>De la piel y del tejido subcutáneo</u>	
Muy común	Alopecia, erupción cutánea

trastornos renales y urinarios	
Muy común	La proteinuria, creatinina en sangre aumentó (ver sección 4.4) <i>insuficiencia renal síndrome de Fanconi</i> <i>adquirido</i>
Poco frecuentes	
<u>Trastornos generales y sentarse administración</u> condiciones e	
Muy frecuente	Astenia, escalofríos fiebre

Informes de la insuficiencia renal (más eventos posiblemente causado por insuficiencia renal, por ejemplo, la creatinina en sangre aumentó, proteinuria, glucosuria) recibido durante la vigilancia posterior a la comercialización incluir algunos que eran fatales. Los casos de insuficiencia renal aguda se han reportado después de sólo una o dos dosis de cidofovir.

El hallazgo de cualquier glucosuria, proteinuria / aminoaciduria, hipouricemia, hipofosfatemia y / o hipopotasemia, debe incitar a la consideración del síndrome de Fanconi relacionado con cidofovir.

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con probenecid basado en la experiencia de ensayos clínicos:

Clasificación de órganos del sistema	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	
Común	Dolor de cabeza
Desórdenes gastrointestinales	
Muy común	Náuseas vómitos
<u>De la piel y del tejido subcutáneo</u>	
Muy común	Erupción
<u>Trastornos generales y sentarse administración condiciones e</u>	
Muy frecuente	Astenia Fiebre, escalofríos

Además probenecid también puede causar otras reacciones adversas, incluyendo anorexia, dolor gingival, enrojecimiento, alopecia, mareos, anemia, y polaquiuria. Las reacciones de hipersensibilidad, con dermatitis, prurito, urticaria y, raramente, anafilaxia y síndrome de Stevens-Johnson han ocurrido. Ha habido informes de leucopenia, necrosis hepática, síndrome nefrótico, y anemia aplásica. anemia hemolítica también ha ocurrido, y puede ser asociada con la deficiencia G6DP. Por lo tanto, cuando se co-prescripción de probenecid con cidofovir, es importante para los prescriptores a consultar la corriente SmPC probenecid (o una fuente de referencia de fármaco apropiada) para obtener información completa sobre el perfil de seguridad y otras características de ese producto.

La notificación de sospechas de reacciones adversas

Informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite el monitoreo continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se les pide a los profesionales sanitarios para reportar cualquier sospecha de reacción adversa través del esquema de la tarjeta amarilla www.mhra.gov.uk/yellowcard .

4.9 Sobredosis

Se han reportado dos casos de sobredosis cidofovir. En ambos casos, la sobredosis se produjo durante la primera dosis de inducción y se administró ningún tratamiento cidofovir adicional. Un paciente recibió una única dosis de 16,4 mg / kg y el otro paciente recibió una dosis única de 17,3 mg / kg.

Los síntomas

Uno de estos pacientes experimentaron un cambio transitorio menor de edad en la función renal, mientras que el otro paciente no tenía cambio en la función renal (ver sección 4.4).

administración

Ambos pacientes fueron hospitalizados y recibieron por vía oral profiláctica probenecid y la hidratación vigorosa durante 3 a 7 días.

5 Propiedades farmacológicas

5.1 propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico, nucleósidos y nucleótidos excluyendo inhibidores de transcriptasa inversa, código ATC: J05AB12

General

El cidofovir es un análogo de citidina con *in vitro* y *en vivo* actividad contra citomegalovirus humano (HCMV). cepas HCMV resistentes a ganciclovir todavía pueden ser susceptibles a cidofovir.

Mecanismo de acción

Cidofovir suprime la replicación de HCMV por inhibición selectiva de la síntesis de ADN viral. Bioquímica de soporte de datos inhibición selectiva de HSV-1, HSV-2 y ADN polimerasas HCMV por difosfato de cidofovir, el metabolito intracelular activo de cidofovir.

difosfato de cidofovir inhibe estas polimerasas virales a concentraciones que son de 8 a 600fold menores que las necesarias para inhibir humano celular ADN polimerasas alfa, beta y gamma. Incorporación de cidofovir en resultados de ADN viral en reducciones en la tasa de síntesis de ADN viral.

Cidofovir entra en las células por endocitosis en fase fluida y se fosforila para el monofosfato de cidofovir y posteriormente a difosfato de cidofovir. efectos antivirales prolongados de cidofovir están relacionadas con las vidas medias de sus metabolitos; difosfato de cidofovir persiste dentro

células con una vida media de 17-65 horas y un aducto-colina fosfato cidofovir tiene una vida media de 87 horas.

La actividad antiviral

Cidofovir está activo *in vitro* frente a CMVH, un miembro de la familia Herpesviridae. La actividad antiviral se ve a concentraciones significativamente inferiores a aquellos que causan la muerte celular.

los *in vitro* sensibilidad a cidofovir se muestra en la siguiente tabla:

inhibición Cidofovir de la multiplicación del virus en cultivo celular Virus	
	IC ₅₀ (M)
aislados de CMV de tipo salvaje	0,7 (± 0,6)
aislados de CMV resistentes al ganciclovir	7,5 (± 4,3)
aislados de CMV foscarnet resistente	0,59 (± 0,07)

En vivo actividad contra HCMV se confirmó con estudios clínicos controlados de cidofovir para el tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes con SIDA, que demostró retrasos estadísticamente significativas en el tiempo para CMV progresión de la retinitis para los pacientes en cidofovir, en comparación con los pacientes control. Los tiempos medios de progresión retinitis en los dos estudios de eficacia (GS-93-106 y GS-93-105), eran 120 días y no alcanzaron para los brazos de tratamiento frente a 22 días y 21 días para los brazos (tratamiento diferido) no tratados , respectivamente.

En el ensayo GS-93-107 realizado en pacientes que habían recaído tras el tratamiento con otros agentes, el tiempo medio hasta la progresión de la retinitis fue de 115 días.

La resistencia viral

Siguiendo *in vitro* selección de ganciclovir resistente HCMV aísla, resistencia cruzada entre ganciclovir y cidofovir fue visto con mutaciones seleccionadas ganciclovir en el gen de la polimerasa de ADN de HCMV pero no con mutaciones en el gen UL97. No resistencia cruzada entre foscarnet y cidofovir fue visto con mutantes seleccionado foscarnet. mutantes seleccionados cidofovir presentaron una mutación en el gen de la ADN polimerasa y eran resistencia cruzada a ganciclovir, pero susceptible a foscarnet.

5.2 propiedades farmacocinéticas

La principal vía de eliminación de cidofovir fue por excreción renal del fármaco inalterado por una combinación de filtración glomerular y secreción tubular. En pacientes con función renal normal, de 80 a 100% de la dosis intravenosa se recuperó en la orina durante 24 horas como cidofovir sin cambios. No hay metabolitos de cidofovir se han detectado en el suero o en la orina de los pacientes.

Al final de una infusión de una hora de cidofovir 5 mg / kg administrados con probenecid oral concomitante, la media (± SD) de concentración en suero de cidofovir fue 19,6 (± 7,18) g / ml. Los valores medios de aclaramiento sérico total, volumen de distribución en estado de equilibrio y la eliminación vida media terminal eran 138 (± 36) ml / h / kg, 388 (± 125) ml / kg y 2,2 (± 0,5) h, respectivamente . cinética de dosis-independientes se demostraron con dosis únicas de cidofovir determinado para el intervalo de dosis de 3 a 7,5 mg / kg.

In vitro enlace proteico

In vitro unión de cidofovir a la proteína de plasma o suero de proteína fue del 10% o menos del intervalo de concentración cidofovir 0,25 a 25 g / ml

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios preclínicos en animales demostraron que la nefrotoxicidad fue la principal toxicidad limitante de la dosis de cidofovir. La evidencia de un efecto nefroprotectora para probenecid se demostró en un estudio de 52 semanas realizado en monos cynomolgus administrados cidofovir 2,5 mg / kg una vez por semana por vía intravenosa con 1 g de probenecid por vía oral.

carcinogénesis

En un 26-semanas estudio de toxicidad por vía intravenosa, un aumento significativo en la incidencia de adenocarcinomas de mama se observó en ratas hembras y de carcinomas de la glándula de Zymbal en ratas macho y hembra a niveles plasmáticos subterapéuticos de cidofovir. En un estudio separado, inyecciones subcutáneas una vez por semana de cidofovir durante 19 semanas consecutivas resultaron en adenocarcinomas mamarios en ratas hembras a dosis tan bajas como 0,6 mg / kg / semana. En ambos estudios, se observaron tumores en los 3 meses de la administración. No se observaron tumores en monos cynomolgus cidofovir administrados por vía intravenosa una vez por semana durante 52 semanas a dosis de hasta 2,5 mg / kg / semana.

Mutagenicidad y toxicología reproductiva

Los estudios han demostrado que el cidofovir es clastogénico *in vitro* a 100 mg / ml y es embriotóxico en ratas y conejos.

No respuesta mutagénica se obtuvo por cidofovir a niveles de dosis de hasta 5 mg / placa, en presencia y ausencia de activación metabólica por hígado de rata S-9 fracción, en ensayos microbianos que implican *Salmonella typhimurium* para las sustituciones de pares de bases o mutaciones de desplazamiento del marco (Ames) y *Escherichia coli* para las mutaciones inversas.

Se observó un aumento en la formación de eritrocitos policromáticos micronucleados *en vivo*

en ratones que recibieron una dosis alta, tóxico intraperitoneal de cidofovir (≥ 2.000 mg / kg).

Cidofovir inducida aberraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica humana *in vitro*

sin activación metabólica (S-9 fracción). En los 4 niveles cidofovir (12.5 a 100 mg / ml) ensayados, el porcentaje de metafases dañadas y número de aberraciones por celular aumentó de una manera dependiente de la concentración.

Los pacientes varones deben saber que cidofovir causada reducida peso de los testículos y hipospermia en animales. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad o reproducción en general se observaron después de las inyecciones intravenosas una vez semanales de cidofovir en ratas macho durante 13 semanas consecutivas en dosis de hasta 15 mg / kg / semana. Las ratas hembra dosifican por vía intravenosa una vez por semana a 1,2 mg / kg / semana o más alto para hasta 6 semanas antes del apareamiento y durante 2 semanas después de apareamiento habían disminuido tamaño de las camadas y nacidos vivos por camada y el aumento de resorciones tempranas por camada. Peri y estudios de desarrollo post-natal en el que las ratas hembras recibieron inyecciones subcutáneas de cidofovir una vez al día en dosis de hasta 1,0 mg / kg / día desde el día 7 de gestación hasta el día 21 después del parto (aproximadamente 5 semanas) dio lugar a efectos adversos sobre la viabilidad, crecimiento, comportamiento, la maduración sexual o capacidad reproductiva en la descendencia. administración intravenosa diaria de cidofovir durante el período de organogénesis llevó a pesos corporales fetales reducidos cuando se administra a ratas preñadas a 1,5 mg / kg / día y para conejos embarazadas en 1,0 mg / kg / día. Una incidencia significativamente mayor fetal de tejido externa, suave y anomalías esqueléticas se produjo en conejos a 1,0 mg / kg / día, que también era tóxica para la madre. Las dosis no-observable-efecto para embriotoxicidad eran 0,5 mg / kg / día en ratas y 0,25 mg / kg / día en conejos tejido blando y anomalías esqueléticas se produjeron en conejos a 1,0 mg / kg / día, que también era tóxica para la madre. Las dosis no-observable-efecto para embriotoxicidad eran 0,5 mg / kg / día en ratas y 0,25 mg / kg / día en conejos tejido blando y anomalías esqueléticas se produjeron en conejos a 1,0 mg / kg / día, que también era tóxica para la madre. Las dosis no-observable-efecto para embriotoxicidad eran 0,5 mg / kg / día en ratas y 0,25 mg / kg / día en conejos

6 FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

hidróxido de sodio (para pH - ajuste) Ácido clorhídrico
(para pH - ajuste) Agua para preparaciones inyectables

6.2 incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos o diluyentes excepto con los mencionados en la sección 6.6

6.3 Duracion

2 años.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente.

Estabilidad química y física en uso ha sido demostrada durante hasta 24 horas a 2-8°C cuando la dilución se lleva a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas. No se recomienda el almacenamiento más allá de 24 horas o de congelación. soluciones refrigerados se debe permitir que se calentara a temperatura ambiente antes de su uso.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No almacenar por encima de 25 ° C. No refrigerar o congelar.

Para condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de 5 ml de vidrio transparente con un volumen de llenado nominal de 5 ml. Los componentes contenedor / cierre incluyen: Tipo I borrar viales altamente resistentes de vidrio de borosilicato, gris tapones de caucho de bromobutilo oscuras, y sellos de aluminio con un flip off lengüeta de plástico. Cada envase contiene un vial de 5 ml.

Cidofovir 75 mg / ml concentrado para solución para infusión se suministra en viales de un solo uso. Los viales parcialmente utilizado, debe desecharse

6.6 Instrucciones de uso

Método de preparación y administración

Cidofovir 75 mg / ml concentrado para solución para viales de infusión debe ser inspeccionado visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración.

Con una jeringa, transferir, bajo condiciones asépticas la dosis apropiada de cidofovir desde el vial a una bolsa de infusión que contiene solución salina 100 ml 0,9% (normal), y mezclar bien. Todo el volumen debe ser infundido por vía intravenosa en el paciente a una velocidad constante durante un periodo de 1 hora mediante el uso de una bomba de infusión estándar. Debe ser administrado por profesionales sanitarios con experiencia suficiente en el cuidado de pacientes con SIDA.

La estabilidad química y física de Cidofovir 75 mg / ml concentrado para solución para infusión se mezcla con solución salina se ha demostrado en botellas de vidrio, en bolsas de infusión compuestas de cualquiera de cloruro de polivinilo (PVC) o copolímero de etileno / propileno, y en PVC administración ventilado IV basado conjuntos. No se han estudiado otros tipos de tubos IV de infusión y bolsas.

La compatibilidad con solución de Ringer, no se ha evaluado la solución de Ringer lactato o líquidos bacteriostáticos de perfusión.

Manipulación y eliminación

Se recomiendan las precauciones adecuadas, incluyendo el uso de equipo de seguridad apropiado para la preparación, administración y disposición de cidofovir. La preparación de la solución reconstituida cidofovir debe hacerse en una cabina de seguridad biológica de flujo laminar. Personal que prepara la solución reconstituida debe llevar guantes quirúrgicos, gafas de seguridad y un traje de tipo quirúrgico cerrado por delante con los puños de punto. Si cidofovir en contacto con la piel, las membranas de lavado y

enjuagar a fondo con agua. El exceso de cidofovir y todos los demás materiales utilizados en la preparación mezcla y administración deben ser colocados en una prueba de fugas, recipiente a prueba de perforaciones para su eliminación. Cualquier material del producto o residuos no utilizada debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

La obtención de probenecid

Probenecid no se suministra con el cidofovir y debe ser obtenido a través del titular de la autorización de comercialización de probenecid. Sin embargo, en caso de dificultad en la obtención de probenecid el representante local del titular de la autorización de comercialización de Cidofovir 75 mg / ml concentrado para solución para infusión debe contactarse para obtener información (ver también secciones

4.2 y 4.4).

7 Titular de la autorización

Tillomed Laboratories Limited

220 Butterfield

grandes Marlings

Luton, LU2 8DL

Reino Unido

8 NÚMERO (S)

PL 11311/0587

9 FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

06/10/2016

10 FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

11/10/2017