

ZUSAMMENFASSUNG DER PRODUKTEIGENSCHAFTEN

ZUSAMMENFASSUNG DER PRODUKTEIGENSCHAFTEN

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dadurch wird eine schnelle Identifizierung neuer Sicherheitsinformationen ermöglichen. Sie können durch die Berichterstattung Nebenwirkungen Ihnen helfen können. Finden Sie am Ende des Abschnitts 4, wie Nebenwirkungen zu berichten

1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cidofovir Tillomed 75 mg / ml Infusionslösungskonzentrat

2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder ml enthält 75 mg wasserfreies Cidofovir. Jedes Fläschchen enthält 375 mg / 5 ml wasserfreies Cidofovir als Wirkstoff.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jedes Fläschchen enthält ca. 2,5 mmol (oder 57 mg) Natrium pro Phiole (5 ml) als Bestandteil der Hilfsstoffe.

Eine vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3 PHARMAZEUTISCHES FORMBLATT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare und farblose Lösung.

Das Konzentrat für die Lösung wird auf pH 7,4 eingestellt.

4 Klinische Angaben

4.1 Therapeutische Hinweise

Cidofovir ist für die Behandlung von CMV-Retinitis bei Erwachsenen mit erworbener Immunschwäche (AIDS) und ohne Störung der Nierenfunktion gekennzeichnet. Es sollte nur verwendet werden, wenn andere Arzneimittel als ungeeignet angesehen werden.

4.2 Dosierung und Art der Verabreichung

Die Therapie sollte in der Behandlung der HIV-Infektion erfährt von einem Arzt verschrieben werden.

Vor jeder Verabreichung von Cidofovir sollte Serumkreatinin und Urinproteinspiegel untersucht werden. Es muss mit oralen Probenecid und intravenöser Kochsalzlösung verabreicht werden, wie unten (siehe 4.4 für entsprechende Empfehlungen Abschnitt und unter Abschnitt 6.6 für Informationen über Probenecid zu erhalten) beschrieben.

Dosierung

Erwachsene:

Induktionstherapie. Die empfohlene Dosis von Cidofovir ist 5 mg / kg Körpergewicht einmal pro Woche für zwei aufeinanderfolgende Wochen verabreicht (als intravenöse Infusion mit einer konstanten Rate über 1 Stunde gegeben).

Die Erhaltungstherapie. Beginnend zwei Wochen nach der Beendigung der Induktionstherapie, die empfohlene Erhaltungsdosis von Cidofovir beträgt 5 mg / kg Körpergewicht (angegeben als intravenöse Infusion mit einer konstanten Rate über 1 Stunde) verabreicht einmal alle zwei Wochen. Die Aussetzung der Erhaltungstherapie mit Cidofovir sollte mit dem lokalen Empfehlungen für die Behandlung von HIV-infizierten Patienten entsprechend berücksichtigt werden.

Ältere Bevölkerung:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cidofovir nicht für die Behandlung von CMV-Erkrankung bei Patienten über 60 Jahre etabliert. Da ältere Menschen häufig reduziert haben glomeruläre Funktion, sollte besondere Aufmerksamkeit vor und des Arzneimittels während der Verabreichung zur Bewertung der Nierenfunktion zu bezahlen.

Niereninsuffizienz:

Niereninsuffizienz [Kreatinin-Clearance ≤ 55 ml / min oder $\geq 2+$ Proteinurie (≥ 100 mg / dl)] ist eine Kontraindikation für die Verwendung von Cidofovir (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Leberinsuffizienz:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cidofovir wurden bei Patienten mit Lebererkrankungen etabliert und sollte daher mit Vorsicht in dieser Patientenpopulation verwendet werden.

Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cidofovir bei Kindern unter 18 Jahren wurden bisher nicht nachgewiesen. Es sind keine Daten verfügbar. Es ist nicht für die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren empfohlen.

Verabreichungsverfahren

Vorsichtsmaßnahmen Vor der Inbetriebnahme oder der Anwendung des Arzneimittels zu entnehmen:

Angemessene Vorkehrungen einschließlich der Verwendung von geeigneten Sicherheitsausrüstungen für die Herstellung, Verwaltung und Entsorgung von Cidofovir empfohlen. Die Herstellung von Cidofovir fertige Lösung sollte in einer laminaren Strömung biologischer Sicherheitswerkbank durchgeführt werden. Personal, um die gebrauchsfertige Lösung vorbereiten soll OP-Handschuhe, Schutzbrille und einen geschlossenen Front chirurgischer Kittel mit Strickbündchen tragen. Wenn Cidofovir in Kontakt mit der Haut, waschen Membranen und gründlich mit Wasser spülen. (Siehe Abschnitt 6.6.)

Cidofovir 75 mg / ml für die Herstellung einer Infusionslösungskonzentrat ist nur zur intravenösen Infusion. Die empfohlene Dosis, Häufigkeit oder Infusionsrate nicht überschritten werden darf. Es muss in 100 ml 0,9% (normal) Kochsalzlösung vor der Verabreichung verdünnt werden. Das gesamte Volumen sollte über einen Zeitraum von 1 Stunde unter Verwendung einer Standard-Infusionspumpe mit einer konstanten Rate in den Patienten intravenös infundiert werden. Um potentielle Nephrotoxizität, oral Probenecid und intravenöse Kochsalzlösung Vorhydratation zu minimieren muß mit jeder Cidofovir 75 mg verabreicht werden / ml Lösung Konzentrat zur Infusion (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile in Abschnitt 6.1.

Cidofovir Verabreichung bei Patienten nicht in der Lage kontra Probenecid oder andere Sulfonamide erhalten Medikamente enthalten (siehe Abschnitt 4.4 Prävention von Nephrotoxizität sehen).

Cidofovir ist bei Patienten kontra mit Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2).

Die gleichzeitige Verabreichung von Cidofovir und anderen potentiell nephrotoxischen Wirkstoffen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.4).

Direkte intraokulare Injektion von Cidofovir ist kontraindiziert; direkte Injektion kann mit einer signifikanten Abnahme des intraokularen Drucks und Beeinträchtigung des Sehvermögens in Verbindung gebracht werden

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Cidofovir 75 mg / ml für die Herstellung einer Infusionslösung Konzentrat wird nur für die intravenöse Infusion, formuliert und darf nicht durch andere Methoden, einschließlich intraokulare Injektion oder topisch verabreicht werden. Es sollte nur in Venen mit ausreichendem Blutfluss zu ermöglichen schnelle Verdünnung und Verteilung infundiert werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cidofovir sind bei anderen Erkrankungen als CMV-Retinitis bei Erwachsenen zeigen mit AIDS nicht.

Niereninsuffizienz / Hämodialyse

Die Behandlung mit Cidofovir darf nicht bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 55 ml / min oder $\geq 2+$ Proteinurie (≥ 100 mg / dl), wie die optimalen Initial- und Erhaltungsdosen für Patienten mit moderater bis schwerer Niereninsuffizienz eingeleitet werden, sind nicht bekannt. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Cidofovir in solchen Bedingungen werden nicht nachgewiesen.

High-Flux-Hämodialyse wurde um ungefähr 75% der Serumspiegel von Cidofovir zu reduzieren gezeigt. Der Bruchteil der Dosis während der Hämodialyse extrahiert beträgt $51,9 \pm 11,0\%$.

Nephrotoxizität

Dosisabhängige Nephrotoxizität ist die Haupt dosislimitierende Toxizität in Bezug auf die Verabreichung von Cidofovir (siehe Abschnitt 4.8). Die Sicherheit von Cidofovir wird bei Patienten bewertet worden andere bekannte potentiell nephrotoxischen Substanzen erhalten (zB Tenofovir, Aminoglykoside, Amphotericin B, Foscarnet, intravenöse pentamidine, Adefovir und Vancomycin).

Cidofovir sollte nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln, die Tenofovirdisoproxilfumarat aufgrund des Risikos von Fanconi-Syndrom verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Es wird empfohlen, potentiell nephrotoxischen Wirkstoffen mindestens 7 Tage vor Beginn der Cidofovir einzustellen.

Patienten bei 3,0 mg / kg behandelt, 5,0 mg / kg oder 10 mg / kg Probenecid ohne gleichzeitigen Nachweis der proximalen röhrenförmige Zellschädigung entwickelt, einschließlich Glykosurie und nimmt in Serumphosphat, Harnsäure und Bicarbonat und Erhöhungen der Serum-Kreatinin. Die Zeichen der Nephrotoxizität waren teilweise bei einigen Patienten reversibel. Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid ist von wesentlicher Bedeutung für die ausgeprägte Nephrotoxizität von Cidofovir in einem Ausmaß reduziert wird, die in einem akzeptablen Nutzen / Risiko-Verhältnis von Cidofovir-Therapie führt.

Prävention von Nephrotoxizität

Therapie muß durch Verabreichung von oralen Probenecid und eine ausreichenden intravenöse Kochsalzlösung Vorhydratation (siehe Abschnitt 6.6 für Informationen zur Erlangung von Probenecid) begleitet wird mit jeder Dosis Cidofovir. Alle klinischen Studien relevant für die klinische Wirksamkeit Auswertung wurden unter Verwendung von Probenecid gleichzeitig mit Cidofovir ausgeführt. Zwei Gramm Probenecid sollten 3 Stunden vor der Dosis und Cidofovir eines Gramm bei 2 und nochmals 8 Stunden nach Beendigung der 1-Stunden-Infusion Cidofovir (für insgesamt 4 g) verabreicht, verabreicht werden. Um das Potential für Übelkeit und / oder Erbrechen mit der Verabreichung von Probenecid zu verringern, sollten die Patienten ermutigt werden, essen vor jeder Dosis von Probenecid. Die Verwendung eines anti-Brechkittel erforderlich sein.

Bei Patienten, die allergische oder Überempfindlichkeits Symptome Probenecid entwickeln (zB Hautausschlag, Fieber, Schüttelfrost und Anaphylaxie), prophylaktische oder therapeutische Verwendung eines geeigneten Antihistaminikum und / oder Paracetamol sollte in Betracht gezogen werden.

Cidofovir Verabreichung bei Patienten nicht in der Lage kontra Probenecid erhalten aufgrund einer klinisch signifikanten Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder Arzneimittel oder andere Sulfonamide haltige Arzneimittel. Die Verwendung von Cidofovir ohne begleitende Probenecid wurde klinisch nicht untersucht worden. Ein Probenecid Desensibilisierung Programm ist nicht zur Verwendung empfohlen.

Zusätzlich zu Probenecid, müssen die Patienten insgesamt einem Liter 0,9% (normale) Salzlösung erhalten intravenös unmittelbar vor jeder Infusion von Cidofovir. Patienten, die die zusätzliche Flüssigkeitsbelastung tolerieren können, können auf insgesamt 2 Liter 0,9% Salzlösung intravenös mit jeder Dosis von Cidofovir empfangen. Der erste Liter Salzlösung sollte sofort über einen Zeitraum von 1 Stunde infundiert wird vor der Infusion Cidofovir, und der zweite Liter, falls gegeben, die über eine gleichzeitig mit der Infusion oder Cidofovir beginnend unmittelbar nach der Infusion von Cidofovir beginnend 1-3 Stunden infundiert .

Cidofovir Therapie sollte abgesetzt werden und intravenöse Hydratisierung wird empfohlen, wenn Serumkreatinin erhöht sich um ≥ 44 & mgr; mol / l ($\geq 0,5$ mg / dl), oder wenn persistent Proteinurie $\geq 2+$ entwickelt. Bei Patienten ausstellenden $\geq 2+$ Proteinurie, sollte die intravenöse Hydratation durchgeführt werden, und der Test wiederholt. Wenn nach der Hydratation, a $\geq 2+$ Proteinurie noch beobachtet wird, sollte Cidofovir-Therapie abgebrochen werden. Fortgesetzte Verabreichung von Cidofovir zu Patienten mit persistierender $\geq 2+$ Proteinurie nach intravenöser Hydratation in weiterem Beweis für proximale Tubuli Verletzungen führen kann, einschließlich Glukosurie, verringert im Serumphosphat, Harnsäure und Bicarbonat und Erhöhungen der Serum-Kreatinin.

Unterbrechung und möglicherweise Abbruch wird für Veränderungen der Nierenfunktion erforderlich. Für die Patienten, die vollständig von Cidofovir assoziierten Nierentoxizität erholen, das Vorteile-Risiko-Verhältnis Cidofovir wieder einzuführen ist noch nicht bewertet worden.

Patientenüberwachung

Proteinurie scheint ein früher und empfindlicher Indikator für Cidofovir-induzierte Nephrotoxizität zu sein. Die Patienten müssen ihre Cidofovir Empfangen Serumkreatinin und Urinproteinspiegel an Proben innerhalb von 24 Stunden vor jeder Dosis von Cidofovir mit der Verabreichung erhalten wurde, bestimmt sind. Differential der weißen Blutkörperchen sollte auch vor jeder Cidofovir-Dosis durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Ocular Veranstaltungen

Patienten, die Cidofovir sollten regelmäßige Follow-up-ophthalmologischen Untersuchungen für möglich, das Auftreten von Uveitis / Iritis und Augen Bulbushypotonie haben beraten. Im Falle von Uveitis / sollte iritis Cidofovir abgebrochen werden, wenn es keine Antwort auf die Behandlung mit einem topischen Kortikosteroid ist oder der Zustand verschlechtert, oder wenn Iritis / Uveitis erneut auftritt nach erfolgreicher Behandlung.

Andere

Cidofovir sollte ein potenzielles Karzinogen beim Menschen (siehe Abschnitt 5.3) in Betracht gezogen werden.

Vorsicht sollte angewandt werden, wenn Cidofovir Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus unter Berücksichtigung aufgrund des möglichen erhöhten Risiko der Entwicklung Augen Bulbushypotonie.

Männliche Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass Cidofovir Gewichtsreduzierung der Hoden und Hypospermie bei Tieren verursacht. Obwohl nicht in klinischen Studien von Cidofovir beobachtet, können solche Veränderungen beim Menschen auftreten und zur Unfruchtbarkeit führen. Männer sollten über Barriere Verhütungsmethoden beraten, während und 3 Monate nach der Behandlung mit Cidofovir (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).

Entsprechende Vorsichtsmaßnahmen sollten eingesetzt werden, weiterhin die Übertragung von HIV zu verhindern.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält etwa 2,5 mmol (oder 57 mg) Natrium pro Phiole, die in Betracht bei Patienten, die eine natriumarme Diät eingenommen werden sollte.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen

Es besteht die Gefahr, dass die gleichzeitige Behandlung von Cidofovir mit Produkten Tenofoviridisoproxilfumarat enthalten, kann verursacht eine pharmakodynamische Wechselwirkung und erhöht das Risiko von Fanconi-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4).

Probenecid erhöht die AUC von Zidovudin. Patienten, die beide Arzneimittel erhalten, sollten engmaschig auf Zidovudin induzierte hämatologische Toxizität beobachtet.

Für andere Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) verabreicht gleichzeitig mit Probenecid, sollte Bezug für jegliche geeignete Empfehlungen an ihre jeweiligen Verschreibungsinformationen vorgenommen werden.

Wechselwirkungen von Cidofovir / Probenecid und Anti-HIV-Arzneimitteln oder Arzneimitteln verwendeten häufige chronische virale Infektionen in dieser Population zu behandeln, wie HCV- und HBV-related Hepatitis, wird nicht in klinischen Studien untersucht worden.

Probenecid ist bekannt, die Exposition von zahlreichen Substanzen zu erhöhen (zum Beispiel Paracetamol, Acyclovir, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, Aminosalicylsäure, Barbiturate, Benzodiazepine, Bumetanid, Clofibrat, Methotrexat, Famotidin, Furosemid, nichtsteroidale entzündungshemmende Mittel, Theophyllin und Zidovudin).

Wenn daher Cidofovir / Probenecid mit anderen Drogen-co verschreiben, ist es wichtig für die verordnenden Ärzte der aktuellen Probenecid SmPC (oder eine geeignete Arzneimittel Referenzquelle) und die jeweiligen Verschreibungsinformationen der anderen gleichzeitig verabreichten Produkte für die vollständigen Informationen über Arzneimittel zu konsultieren Wechselwirkungen und andere Merkmale dieses Produkts.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Kontrazeption bei Männern und Frauen:

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine wirksame Empfängnisverhütung während und nach der Behandlung mit Cidofovir verwenden. Männer sollten über Barriere Verhütungsmethoden beraten, während und 3 Monate nach der Behandlung mit Cidofovir (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft:

Es sind keine Daten für die Anwendung von Cidofovir bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Cidofovir wird nicht während der Schwangerschaft und bei Frauen von potenziellen nicht Empfängnisverhütung gebärfähigen empfohlen.

Stillen:

Es ist nicht bekannt, ob Cidofovir / Metaboliten in der Muttermilch ausgeschieden werden. Ein Risiko für die

Neugeborene / Kleinkinder können nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Cidofovir abgebrochen werden.

Fruchtbarkeit:

Es gibt keine Studien von Cidofovir auf die Fruchtbarkeit von Männern oder Frauen. Männliche Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass Cidofovir Gewichtsreduzierung der Hoden und Hypospermie bei Tieren verursacht. Obwohl nicht in klinischen Studien von Cidofovir beobachtet, können solche Veränderungen beim Menschen auftreten und zur Unfruchtbarkeit führen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Cidofovir hat einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen. Nebenwirkungen wie Asthenie können während der Cidofovir-Therapie auftreten. Der Arzt wird empfohlen, dieses Problem mit dem Patienten zu besprechen, und basierend auf dem Zustand der Krankheit und die Toleranz von Medikamenten, gibt seine Empfehlung im Einzelfall.

4.8 Unerwünschte Effekte

Die folgende Tabelle listet die Nebenwirkungen durch klinische Studien identifiziert oder nach der Markteinführung nach Organsystem (SOC) und Frequenz. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Bedeutung. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $<1/10$), gelegentlich ($\geq 1 / 1.000$ bis $<1/100$), **Selten** ($\geq 1 / 10.000$ bis $<1 / 1.000$), **sehr selten** ($<1 / 10.000$) oder nicht bekannt (kann aus den verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Nebenwirkungen identifiziert aus der Post-Marketing-Erfahrung sind in Kursivschrift enthalten.

Nebenwirkungen, die möglicherweise oder wahrscheinlich zu Cidofovir basierend auf Erfahrungen aus klinischen Studien und Post-Marketing-Surveillance im Zusammenhang

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
<u>Blut und Lymphsystems</u>	
Sehr gewöhnlich	Neutropenie
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>	
Sehr gewöhnlich	Kopfschmerzen
<u>Augenerkrankungen</u>	
Verbreitet	Iritis, Uveitis, Bulbushypotonie des Auges (siehe Abschnitt 4.4)
<u>Ohr und das Labyrinth Störungen</u>	
Nicht bekannt	<i>Hörgeschädigt</i>
<u>Der Atemwege, des Ohrs und di sorders</u>	
Verbreitet	Kurzatmigkeit
<u>Gastrointestinale Störungen</u>	
Sehr häufig Häufig Nicht bekannt	Übelkeit, Erbrechen Durchfall <i>Bauchspeicheldrüsenentzündung</i>
<u>Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</u>	
Sehr gewöhnlich	Alopezie, Hautausschlag

<u>Nieren und Harnwege</u>	
Sehr gewöhnlich Häufig Gelegentlich	Proteinurie, Kreatinin im Blut (siehe Abschnitt 4.4) erhöht <i>Nierenversagen Fanconi-Syndrom</i> <i>erworben</i>
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden Verwaltung sit e Bedingungen</u>	
Sehr häufig Häufig	Asthenie, Fieber Schüttelfrost

Berichte über Nierenversagen (plus Ereignisse möglicherweise durch Nierenversagen verursacht, zB Kreatinin im Blut erhöht, Proteinurie, Glykosurie) erhielt während der Post-Marketing-Überwachung gehören einige, die tödlich waren. Fälle von akutem Nierenversagen nach nur einem oder zwei Dosen von Cidofovir berichtet.

Die Feststellung eines Glykosurie, Proteinurie / Aminoazidurie, hypouricemia, Hypophosphatämie und / oder Hypokaliämie, sollte für die Berücksichtigung von Cidofovir bezogenen Fanconi-Syndrom veranlassen.

Die folgende Tabelle zeigt Nebenwirkungen, die möglicherweise oder wahrscheinlich auf Probenecid basierend auf Erfahrungen aus klinischen Studien bezogen werden:

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>	
Verbreitet	Kopfschmerzen
<u>Gastrointestinale Störungen</u>	
Sehr gewöhnlich	Übelkeit, Erbrechen
<u>Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</u>	
Sehr gewöhnlich	Ausschlag
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden Verwaltung sit e Bedingungen</u>	
Sehr häufig Häufig	Fieber Asthenie, Schüttelfrost

Zusätzlich Probenecid verursachen kann auch andere Nebenwirkungen, einschließlich Anorexie, gingivale Schmerzen, Rötungen, Alopezie, Schwindel, Anämie und Pollakisurie. Überempfindlichkeitsreaktionen, mit Dermatitis, Pruritus, Urtikaria und selten Anaphylaxie und Stevens-Johnson-Syndrom aufgetreten ist. Es gibt Berichte über Leukopenie, Lebernekrose, nephrotisches Syndrom gewesen und aplastische Anämie. Hämolytische Anämie hat auch aufgetreten ist, und kann mit G6DP Mangel in Verbindung gebracht werden. Wenn daher Probenecid mit Cidofovir zusammen verschreiben, ist es wichtig für die verordnenden Ärzte den aktuellen Probenecid SmPC (oder eine geeignete Arzneimittelreferenzquelle) für die vollständigen Informationen über das Sicherheitsprofil und weitere Merkmale dieses Produkt zu konsultieren.

Berichterstattung über vermutete Nebenwirkungen

Berichterstattung über vermutete Nebenwirkungen nach der Zulassung des Arzneimittels ist wichtig. Es ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen / Risiko-Verhältnis des Arzneimittels. Fachleute des Gesundheitswesens werden gebeten, alle vermuteten Nebenwirkungen, über die Yellow Card Scheme zu berichten www.mhra.gov.uk/yellowcard .

4.9 Überdosis

Zwei Fälle von Cidofovir Überdosierung wurden berichtet. In beiden Fällen erfolgte die Überdosis während der ersten Induktionsdosis und keine zusätzliche Cidofovir Therapie verabreicht wurde. Ein Patient erhielt eine einzelne Dosis von 16,4 mg / kg und die anderen Patienten erhielten eine einmalige Dosis von 17,3 mg / kg.

Symptome

Einer dieser Patienten trat eine geringfügige vorübergehende Veränderung der Nierenfunktion, während der andere Patient keine Veränderung der Nierenfunktion hatte (siehe Abschnitt 4.4).

Verwaltung

Beiden Patienten wurden ins Krankenhaus und prophylaktische orale Probenecid und kräftige Trink für 3 bis 7 Tage erhalten.

5 Pharmakologische Eigenschaften

5.1 pharmakodynamischen Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppen: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, Nukleoside und Nukleotide mit Ausnahme von Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, ATC-Code: J05AB12

Allgemeines

Cidofovir ist ein Cytidin-Analogon mit *in vitro* und *in vivo* Aktivität gegenüber dem humanen Cytomegalovirus (HCMV). HCMV-Stämme resistent gegen Ganciclovir kann immer noch zu Cidofovir empfindlich sein.

Wirkmechanismus

Cidofovir unterdrückt die HCMV-Replikation durch selektive Hemmung der viralen DNA-Synthese. Biochemische Daten unterstützen selektive Hemmung von HSV-1, HSV-2 und HCMV-DNA-Polymerasen durch Cidofovir Diphosphat, die aktive intrazelluläre Metaboliten von Cidofovir.

Cidofovir Diphosphat hemmt diese viralen Polymerasen bei Konzentrationen, die niedriger sind 8- bis 600fold als die benötigte menschliche zelluläre DNA-Polymerasen, alpha, beta, gamma und zu hemmen. Der Einbau von Cidofovir in virale DNA zu einer Reduktion in der Rate der viralen DNA-Synthese.

Cidofovir tritt Zellen durch Flüssigkeitsphasen-Endozytose und phosphoryliert zu Cidofovir Monophosphat und anschließend Cidofovir Diphosphat. Längere antivirale Wirkung von Cidofovir werden auf die Halbwertszeit seiner Metaboliten im Zusammenhang; Cidofovir-Diphosphat bleibt innen

Zellen mit einer Halbwertszeit von 17-65 Stunden und einer Cidofovir-Phosphat-Cholin-Addukt hat eine Halbwertszeit von 87 Stunden.

Die antivirale Aktivität

Cidofovir aktiv *in vitro* gegen HCMV, ein Mitglied der Familie der Herpesviridae. Die antivirale Aktivität in Konzentrationen deutlich unter denen gesehen, die zum Zelltod führen.

Das *in vitro* Empfindlichkeit gegenüber Cidofovir ist in der folgenden Tabelle dargestellt:

Cidofovir Hemmung der Virusvermehrung in Kultur Virus	
Zelle	IC ₅₀ (µM)
Wildtyp-CMV-Isolate	0,7 (± 0,6)
Ganciclovir-resistenten CMV-Isolaten	7,5 (± 4,3)
Foscarnet-resistenten CMV-Isolaten	0,59 (± 0,07)

in vivo Aktivität gegen HCMV wurde mit kontrollierten klinischen Studien von Cidofovir für die Behandlung von CMV-Retinitis bei AIDS-Patienten bestätigt, die für die Patienten auf Cidofovir statistisch signifikante Verzögerungen in der Zeit zu CMV-Retinitis Progression gezeigt, wenn die Patienten im Vergleich zur Kontrolle. Die mediane Zeit bis Retinitis Progression in den beiden Wirksamkeitsstudien (GS-GS-93-106 und 93-105) wurden die 120 Tage und nicht für die Behandlungsgruppen gegenüber 22 Tagen und 21 Tagen für die unbehandelten (latente Behandlung) erreicht Arme , beziehungsweise.

In der Studie GS-93-107 bei Patienten durchgeführt, die nach der Behandlung mit anderen Mitteln Rückfall erlitten hatten, war die mediane Zeit bis zum Fortschreiten der Retinitis 115 Tage.

virale Resistenz

folgende *in vitro* Auswahl von Ganciclovir-resistenter HCMV-Isolaten, Kreuzresistenz zwischen Ganciclovir und Cidofovir wurde mit Ganciclovir-selektierten Mutationen in dem HCMV-DNA-Polymerase-Gen zu sehen, aber nicht mit Mutationen in dem UL97-Gen. Keine Kreuzresistenz zwischen Foscarnet und Cidofovir wurde mit Foscarnet-selektierten Mutanten gesehen. Cidofovir-selektierten Mutanten hatten eine Mutation in der DNA-Polymerase-Gen und waren kreuzresistent gegenüber Ganciclovir, aber anfällig für Foscarnet.

5.2 pharmakokinetischen Eigenschaften

Der Hauptweg der Elimination von Cidofovir war durch renale Ausscheidung der unveränderten Substanz durch eine Kombination von glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, 80 bis 100% der intravenösen Dosis im Urin über 24 Stunden als unverändertes Cidofovir zurückgewonnen. Keine Metaboliten von Cidofovir wurden im Serum oder Urin von Patienten nachgewiesen.

Am Ende einer einstündigen Infusion von Cidofovir 5 mg / kg bei gleichzeitiger oraler Probenecid verabreicht werden, die mittlere (± SD) Serumkonzentration von Cidofovir betrug 19,6 (± 7,18) & mgr; g / ml. Die Mittelwerte der gesamten Serum-Clearance, Verteilungsvolumen im stationären Zustand und terminalen Eliminationshalbwertszeit waren 138 (± 36) ml / h / kg, 388 (± 125) ml / kg und 2,2 (± 0,5) h, jeweils . Dosisunabhängige Kinetik wurde mit Einzeldosen von Cidofovir im Dosisbereich von 3 bis 7,5 mg / kg gegeben demonstriert.

in vitro Proteinbindung

in vitro Protein von Cidofovir an Plasma oder Serumproteinbindung betrug 10% oder weniger über den Cidofovir Konzentrationsbereich 0,25 bis 25 & mgr; g / ml

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Vorklinischen Tierstudien gezeigt, dass Nephrotoxizität war die wichtigste dosislimitierende Toxizität von Cidofovir. Der Nachweis für eine Wirkung für nephroprotektive Probenecid in einer Studie von 52 Wochen gezeigt wurde in Cynomolgus-Affen durchgeführt Cidofovir 2,5 mg / kg einmal wöchentlich intravenös mit 1 g Probenecid oral gegeben.

Karzinogenese

In einer 26-wöchigen intravenöse Toxizitätsstudie, eine signifikante Zunahme der Inzidenz von Mamma- Adenokarzinome wurde bei weiblichen Ratten und von Zymbal Drüse Karzinome bei männlichen und weiblichen Ratten bei subtherapeutischen Plasmaspiegeln von Cidofovir gesehen. In einer separaten Studie, einmal wöchentlich subkutane Injektionen von Cidofovir für 19 aufeinander folgende Wochen in Folge Brust Adenokarzinome bei weiblichen Ratten bei Dosen so niedrig wie 0,6 mg / kg / Woche. In beiden Studien wurden die Tumoren innerhalb von 3 Monaten nach der Dosierung beobachtet. Keine Tumore wurden 52 Wochen lang in Dosen bis zu 2,5 mg / kg / Woche in Javaneraffen verabreicht Cidofovir intravenös einmal wöchentlich beobachtet.

Mutagenität und Reproduktionstoxikologie

Studien haben gezeigt, dass Cidofovir klastogen *in vitro* bei 100 ug / ml und ist embryo bei Ratten und Kaninchen.

Keine mutagene Reaktion wurde von Cidofovir in Dosierungen bis zu 5 mg / Platte, in der Gegenwart und Abwesenheit von metabolischer Aktivierung durch Rattenleber-S-9 Fraktion, in mikrobiellen Assays hervorgerufen Einbeziehung *Salmonella typhimurium* für Basenpaar-Substitutionen oder Rasterverschiebungsmutationen (Ames) und *Escherichia coli* für Rückmutationen.

Eine Erhöhung der Bildung von mikro polychromatischen Erythrozyten beobachtet *in vivo*

bei Mäusen eine hohe toxische intraperitoneale Dosis von Cidofovir (≥ 2.000 mg / kg) erhalten.

Cidofovir induzierte Chromosomenaberrationen in menschlichen peripheren Blut-Lymphozyten *in vitro*

ohne Stoffwechselaktivierung (S-9 Fraktion). An den 4 Cidofovir Ebenen (12,5 bis 100 ug / ml) getestet, der Prozentsatz der geschädigten Metaphasen und die Anzahl von Aberrationen pro Zelle in einer konzentrationsabhängigen Weise erhöht.

Männliche Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass Cidofovir Gewichtsreduzierung der Hoden und Hypospermie bei Tieren verursacht. Keine negativen Auswirkungen auf die Fertilität oder allgemeine Reproduktions wurden für 13 aufeinander folgende Wochen in Dosen bis zu 15 mg / kg / Woche bei männlichen Ratten nach einer einmal wöchentliche intravenöse Injektionen von Cidofovir gesehen. Weibliche Ratten für bis zu 6 Wochen vor der Paarung intravenös einmal wöchentlich bei 1,2 mg / kg / Woche oder höher dosierten und für 2 Wochen nach der Paarung hatten verringerte Wurfgrößen und Lebendgeburten pro Wurf und erhöhte Frühresorption pro Wurf. Peri- und postnatale Entwicklung Studien, in denen weibliche Ratten einmal tägliche subkutane Injektionen von Cidofovir erhielten bei Dosen bis zu 1,0 mg / kg / Tag von Tag 7 der Schwangerschaft bis zum Tag 21 nach der Geburt (ca. 5 Wochen) ergaben sich keine negativen Auswirkungen auf die Rentabilität, Wachstum, Verhalten, Geschlechtsreife oder die Fortpflanzungsfähigkeit bei den Nachkommen. Tägliche intravenöse Verabreichung von Cidofovir während der Periode der Organogenese führte zu verringerten fötale Körpergewichte, wenn bei 1,5 mg / kg / Tag an trächtigen Ratten verabreicht und an trächtige Kaninchen mit 1,0 mg / kg / Tag. Eine signifikant erhöhte fötale Inzidenz von externem, Weichteil- und Skelettanomalien trat bei Kaninchen mit 1,0 mg / kg / Tag, die auch maternaltoxischen waren. Die nicht-beobachtbaren-Effekt Dosen für embryo betrugen 0,5 mg / kg / Tag bei Ratten und 0,25 mg / kg / Tag bei Kaninchen Weichteil- und Skelettanomalien traten bei Kaninchen bei 1,0 mg / kg / Tag, die auch maternaltoxischen war. Die nicht-beobachtbaren-Effekt Dosen für embryo betrugen 0,5 mg / kg / Tag bei Ratten und 0,25 mg / kg / Tag bei Kaninchen Weichteil- und Skelettanomalien traten bei Kaninchen bei 1,0 mg / kg / Tag, die auch maternaltoxischen war. Die nicht-beobachtbaren-Effekt Dosen für embryo betrugen 0,5 mg / kg / Tag bei Ratten und 0,25 mg / kg / Tag bei Kaninchen

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid (zur pH - Einstellung) Salzsäure
(zur pH - Einstellung), Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder Verdünnungsmitteln mit Ausnahme der in Abschnitt 6.6 aufgeführten gemischt werden.

6.3 Haltbarkeit

zwei Jahre.

Aus mikrobiologischer Sicht muss das Produkt sofort verwendet werden.

Die chemische und physikalische Stabilität der Verwendung wurden für bis zu 24 Stunden bei 2-8 ° C gezeigt, wenn Verdünnung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt wird. Eine Lagerung über 24 Stunden oder Einfrieren wird nicht empfohlen. Kühllösungen sollten auf Raumtemperatur erwärmen vor dem Gebrauch zulässig.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht lagern über 25 ° C. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml Klarglasfläschchen mit 5 ml einer nominalen Füllvolumen. Die Behälter / Verschluss Komponenten umfassen: Typ I klar hochbeständigen Borsilikatglas Phiolen, dunkelgrau Brombutylkautschuk Topfen und Aluminiumkappen mit einem Flip-off Kunststoffflasche. Jede Packung enthält eine 5 ml Phiole.

Cidofovir 75 mg / ml für Lösungskonzentrat zur Infusion in Einwegfläschchen zugeführt wird. Angebrochene Fläschchen verworfen werden sollte

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Verfahren zur Herstellung und Verabreichung

Cidofovir 75 mg / ml für Herstellung einer Infusionslösung Fläschchen Konzentrat visuell sollte für Partikel und Verfärbungen vor der Verabreichung untersucht.

Mit einer Spritze, übertragen unter aseptischen Bedingungen die geeignete Dosis von Cidofovir aus dem Fläschchen zu einem Infusionsbeutel, enthaltend 100 ml 0,9% (normale) Salzlösung, und gut mischen. Das gesamte Volumen sollte über einen Zeitraum von 1 Stunde unter Verwendung einer Standard-Infusionspumpe mit einer konstanten Rate in den Patienten intravenös infundiert werden. Es sollte von medizinischem Fachpersonal ausreichend Erfahrung in der Betreuung von AIDS-Patienten verabreicht werden.

Die chemische und physikalische Stabilität von Cidofovir 75 mg / ml für die Herstellung einer Infusionslösung Konzentrat mit Kochsalzlösung vermischt werden in Glasflaschen, in Infusionsbeuteln bestanden entweder aus Polyvinylchlorid (PVC) oder Ethylen / Propylen-Copolymer und in PVC-Basis belüftete IV-Verabreichung nachgewiesen Sets. Andere Arten von IV-Schlauch und Infusionsbeutel wurden nicht untersucht.

Kompatibilität mit Ringer-Lösung, Ringer-Lactat-Lösung oder bakteriostatische Infusionsflüssigkeiten wird nicht untersucht.

Handhabung und Entsorgung

Angemessene Vorkehrungen einschließlich der Verwendung von geeigneten Sicherheitsausrüstungen für die Herstellung, Verwaltung und Entsorgung von Cidofovir empfohlen. Die Herstellung von Cidofovir fertige Lösung sollte in einer laminaren Strömung biologischer Sicherheitswerkbank durchgeführt werden. Personal, um die gebrauchsfertige Lösung vorbereiten soll OP-Handschuhe, Schutzbrille und einen geschlossenen Front chirurgischer Kittel mit Strickbündchen tragen. Wenn Cidofovir die Haut berührt, Waschmembranen und

Gründlich mit Wasser spülen. Überschüssiges Cidofovir und alle anderen Materialien in der Mischung der Zubereitung und Verabreichung verwendet wird, sollte in einem dicht, pannen sicheren Behälter zur Verfügung gestellt werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Beziehen Probenecid

Probenecid ist nicht mit Cidofovir geliefert und sollte über die Pharmazeutischer von Probenecid erhalten werden. Bei Problemen sollte jedoch bei der Beschaffung von Probenecid mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen von Cidofovir 75 mg / ml Infusionslösungskonzentrat Abschnitte für Informationen (siehe auch kontaktiert werden 4.2 und 4.4).

7 ZULASSUNGSINHABER

Tillomed Laboratories Limited
220 Butterfield
Große Marlings
Luton, LU2 8DL
Großbritannien

8 ZULASSUNGSNUMMER (S)

PL 11311/0587

9 DATUM DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

2016.10.06

10 STAND DER TEXT

2017.11.10