

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament est soumis à une surveillance supplémentaire. Cela permettra une identification rapide de nouvelles informations de sécurité. Vous pouvez aider en signalant les effets secondaires que vous pouvez obtenir. Voir la fin de l'article 4 pour savoir comment signaler les effets secondaires

1 NOM DU MÉDICAMENT

Cidofovir Tillomed 75 mg / ml Concentré pour solution pour perfusion

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 75 mg de cidofovir anhydre. Chaque flacon contient 375 mg / 5 ml de cidofovir anhydre en tant que substance active.

Excipients à effet notoire:

Chaque flacon contient environ 2,5 mmol (ou 57 mg) de sodium par flacon (5 ml) en tant que constituant des excipients.

Pour une liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3 FORMULAIRE PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion. Solution limpide et incolore.

Le concentré de solution est ajustée à un pH de 7,4.

4 DONNEES CLINIQUES

4.1 indications thérapeutiques

Le cidofovir est indiqué pour le traitement de la rétinite à CMV chez les adultes atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) et sans dysfonctionnement rénal. Il doit être utilisé que lorsque les autres médicaments sont considérés comme impropres.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être prescrit par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Avant chaque administration de cidofovir, de la créatinine sérique et de protéines d'urine doit être étudiée. Il doit être administré avec probénécide par voie orale et intraveineuse de solution saline tel que décrit ci-dessous (voir rubrique 4.4 pour les recommandations appropriées, et conformément à l'article 6.6 des informations sur l'obtention probénécide).

Posologie

Adultes:

le traitement d'induction. La dose recommandée de cidofovir est de 5 mg / kg de poids corporel (donnée sous forme de perfusion intraveineuse à un débit constant en 1 heure) administré une fois par semaine pendant deux semaines consécutives.

Traitement d'entretien. En commençant deux semaines après la fin du traitement d'induction, la dose d'entretien recommandée de cidofovir est de 5 mg / kg de poids corporel (donnée sous forme de perfusion intraveineuse à un débit constant en 1 heure) administré une fois toutes les deux semaines. Suspension du traitement d'entretien avec le cidofovir doit être examinée conformément aux recommandations locales pour la prise en charge des patients infectés par le VIH.

Population âgée:

L'innocuité et l'efficacité du cidofovir n'a pas été mis en place pour le traitement des infections à CMV chez les patients de plus de 60 ans. Étant donné que les personnes âgées ont souvent réduit la fonction glomérulaire, une attention particulière devrait être accordée à l'évaluation de la fonction rénale avant et pendant l'administration du médicament.

Insuffisance rénale:

Insuffisance rénale [clairance de la créatinine ≤ 55 ml / min ou $\geq 2+$ protéinurie (≥ 100 mg / dl)] est une contre-indication à l'utilisation du cidofovir (voir les sections 4.3 et 4.4).

Insuffisance hépatique:

L'innocuité et l'efficacité de cidofovir n'ont pas été établies chez les patients atteints d'une maladie hépatique et il doit donc être utilisé avec prudence dans cette population de patients.

Population pédiatrique:

L'innocuité et l'efficacité de cidofovir chez les enfants de moins de 18 ans n'a pas été établie. Aucune donnée disponible. Il est déconseillé pour les enfants de moins de 18 ans.

Mode d'administration

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament:

Des précautions adéquates, y compris l'utilisation des équipements de sécurité appropriés sont recommandés pour la préparation, l'administration et l'élimination des cidofovir. La préparation de la solution reconstituée de cidofovir doit être fait dans un flux laminaire enceinte de sécurité biologique. Le personnel qui prépare la solution reconstituée doit porter des gants chirurgicaux, des lunettes de sécurité et une robe avant fermée de type chirurgical avec poignets en tricot. Si les contacts cidofovir la peau, les membranes de lavage et rincer abondamment à l'eau. (Voir la section 6.6.)

Le cidofovir 75 mg / ml Concentré pour solution pour perfusion est seulement pour perfusion intraveineuse. La dose recommandée, la fréquence ou la vitesse de perfusion ne doit pas être dépassé. Il doit être dilué dans 100 ml de 0,9% (normal) une solution saline avant l'administration. Le volume entier doit être administré par voie intraveineuse dans le patient à une vitesse constante sur une période de 1 heure par l'utilisation d'une pompe à perfusion standard. Pour minimiser néphrotoxicité potentiel, probénécide par voie orale et intraveineuse préhydratation saline doit être administré avec chaque cidofovir 75 mg / ml solution à diluer pour perfusion (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients énumérés dans la section 6.1.

L'administration de cidofovir est contre-indiqué chez les patients qui ne peuvent pas recevoir de probénécide ou d'autres médicaments contenant des sulfamides (voir rubrique 4.4 Prévention de la néphrotoxicité).

Le cidofovir est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (voir section 4.2).

L'administration concomitante de cidofovir et d'autres agents potentiellement néphrotoxiques est contre-indiquée (voir rubrique 4.4).

injection intra-oculaire directe du cidofovir est contre-indiqué; injection directe peut être associée à une diminution significative de la pression intra-oculaire et les troubles de la vision

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le cidofovir 75 mg / ml Concentré pour solution pour perfusion est formulée pour une perfusion par voie intraveineuse uniquement et ne doivent pas être administrés par d'autres méthodes, y compris l'injection intra-oculaire ou topique. Il doit être perfusée que dans les veines avec un débit sanguin adéquat pour permettre la dilution et la distribution rapide.

L'innocuité et l'efficacité du cidofovir n'a pas été démontrée dans les maladies autres que la rétinite à CMV chez les adultes atteints du SIDA.

Insuffisance rénale / Hémodialyse

Le traitement par le cidofovir ne doit pas être initié chez les patients présentant une clairance de la créatinine ≤ 55 ml / min, ou $\geq 2+$ protéinurie (≥ 100 mg / dl), comme les doses d'induction et d'entretien optimales pour les patients atteints ne sont pas connus insuffisance rénale modérée à sévère. L'efficacité et la sécurité des cidofovir dans de telles conditions n'a pas été établie.

hémodialyse flux élevé a été montré pour réduire les taux sériques de cidofovir d'environ 75%. La fraction de la dose extraite au cours de l'hémodialyse est de $51,9 \pm 11,0\%$.

néphrotoxicité

néphrotoxicité dose-dépendante est la principale toxicité limitant la dose d'administration de cidofovir (voir section 4.8). La sécurité du cidofovir n'a pas été évalué chez des patients recevant d'autres agents potentiellement néphrotoxiques connus (par exemple le ténofovir, les aminosides, l'amphotéricine B, le foscarnet, la pentamidine intraveineuse, l'adéfovir et vancomycine).

Cidofovir ne doit pas être administré avec des médicaments contenant du fumarate de ténofovir disoproxil en raison du risque de syndrome de Fanconi (voir rubrique 4.5).

Il est recommandé d'arrêter des agents potentiellement néphrotoxiques au moins 7 jours avant de commencer cidofovir.

Les patients traités à 3,0 mg / kg, 5,0 mg / kg ou 10 mg / kg sans probénécide concomitante développé des preuves de lésion des cellules tubulaires proximales, notamment glycosurie, et diminution en phosphate sérique, l'acide urique et de bicarbonate, et les élévations de la créatinine sérique. Les signes de néphrotoxicité ont été partiellement réversibles chez certains patients. L'utilisation concomitante de probénécide est essentielle pour réduire la néphrotoxicité marquée du cidofovir dans une mesure qui aboutit à un rapport bénéfice / risque acceptable de thérapie cidofovir.

Prévention de la néphrotoxicité

Le traitement doit être accompagnée par l'administration de probénécide par voie orale et intraveineuse préhydratation saline appropriée (voir rubrique 6.6 pour des informations sur l'obtention de probénécide) avec chaque dose de cidofovir. Tous les essais cliniques pertinents à l'évaluation de l'efficacité clinique ont été effectués à l'aide probénécide en association avec le cidofovir. Deux grammes de probénécide doivent être administrés 3 heures avant la dose de cidofovir et un gramme administré à deux reprises à 8 heures après la fin de la perfusion de cidofovir 1 heure (pour un total de 4 grammes). Afin de réduire les risques de nausées et / ou vomissements associés à l'administration de probénécide, les patients devraient être encouragés à manger de la nourriture avant chaque dose de probénécide. L'utilisation d'un anti-émétique peut être nécessaire.

Chez les patients qui développent des symptômes allergiques ou d'hypersensibilité à probénécide (par exemple, une éruption cutanée, fièvre, frissons et anaphylaxie), l'utilisation prophylactique ou thérapeutique d'un antihistaminique approprié et / ou du paracétamol doivent être pris en considération.

L'administration de cidofovir est contre-indiquée chez les patients qui ne peuvent pas recevoir de probénécide en raison d'une hypersensibilité cliniquement significative à la substance active ou médicament ou à d'autres médicaments contenant des sulfamides. Utilisation de cidofovir sans probénécide n'a pas été étudié sur le plan clinique. Un programme de désensibilisation au probénécide n'est pas recommandé pour une utilisation.

En plus de probénécide, les patients doivent recevoir un total d'un litre de solution à 0,9% (normal) d'une solution saline par voie intraveineuse immédiatement avant chaque perfusion de cidofovir. Les patients qui peuvent tolérer la charge fluide supplémentaire peut recevoir jusqu'à un total de 2 litres de 0,9% du sérum physiologique par voie intraveineuse avec chaque dose de cidofovir. Le premier litre de solution saline doit être perfusé sur une période de 1 heure immédiatement avant la perfusion de cidofovir, et le second litre, si elle est donnée, perfusé pendant 1 à 3 heures en commençant en même temps que la perfusion de cidofovir ou de commencer immédiatement après la perfusion de cidofovir .

Le cidofovir thérapie doit être interrompue et l'hydratation par voie intraveineuse est recommandée lorsque la créatinine sérique augmente de $\geq 44 \text{ umol / l}$ ($\geq 0,5 \text{ mg / dl}$), ou si la Protéinurie persistante $\geq 2+$ se développe. Chez les patients présentant $\geq 2+$ protéinurie, l'hydratation par voie intraveineuse doit être réalisée et le test répété. Si, après hydratation, un $\geq 2+$ protéinurie est encore observée, la thérapie cidofovir doit être interrompu. Suite à l'administration de cidofovir aux patients avec persistante $\geq 2+$ protéinurie suivant hydratation par voie intraveineuse peut aboutir à une preuve supplémentaire de la lésion tubulaire proximale, y compris la glycosurie, une diminution de phosphate sérique, l'acide urique et de bicarbonate, et les élévations de la créatinine sérique.

L'interruption, et éventuellement l'arrêt, est requise pour les modifications de la fonction rénale. Pour ceux qui se rétablissent complètement de la toxicité rénale associée à cidofovir, le solde risque d'avantages de réintroduisant cidofovir n'a pas encore été évalué.

le suivi des patients

Protéinurie semble être un indicateur précoce et sensible de la néphrotoxicité induite par le cidofovir. Les patients recevant le cidofovir doivent avoir leurs taux de créatinine sérique et de protéines d'urine déterminées sur des échantillons obtenus dans les 24 heures avant l'administration de chaque dose de cidofovir. devraient également être effectuées différentiel nombre de globules blancs avant chaque dose de cidofovir (voir rubrique 4.8).

événements Ocular

Les patients recevant cidofovir doivent être conseillé d'avoir un suivi régulier des examens ophtalmologiques pour l'apparition éventuelle d'une uvéite / iritis et hypotonie oculaire. En cas de uvéite / iritis cidofovir doit être interrompu en cas d'absence de réponse au traitement par un corticostéroïde topique ou la condition se détériore ou si iritis / uvéite réapparaît après un traitement réussi.

Autre

Cidofovir doit être considéré comme un cancérigène potentiel chez l'homme (voir rubrique 5.3).

Il faut être prudent lors de l'examen de traitement de cidofovir des patients atteints de diabète sucré en raison du risque potentiel accru de développer une hypotonie oculaire.

Les patients masculins doivent être informés que le cidofovir a causé une réduction du poids des testicules et hypospermie chez les animaux. Bien que non observée dans les études cliniques de cidofovir, de tels changements peuvent se produire chez les humains et causer l'infertilité. Les hommes devraient être invités à pratiquer des méthodes contraceptives de barrière pendant et pendant 3 mois après le traitement par le cidofovir (voir sections 4.6 et 5.3).

Les précautions appropriées doivent continuer à être utilisés pour prévenir la transmission du VIH.

excipients

Ce médicament contient environ 2,5 mmol (ou 57 mg) de sodium par flacon qui doit être pris en compte par les patients suivant un régime pauvre en sel.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Il existe un risque que le traitement concomitant de cidofovir avec des produits contenant du fumarate de ténofovir disoproxil peut donner lieu à une interaction pharmacodynamique et augmenter le risque de syndrome de Fanconi (voir rubrique 4.4).

Le probénécide augmente l'ASC de la zidovudine. Les patients recevant les deux médicaments doivent être étroitement surveillés pour la zidovudine induite par la toxicité hématologique.

Pour d'autres inhibiteurs de transcriptase inverse nucléosidiques (NRTI) administrés de manière concomitante avec le probénécide, la référence devrait être faite à leur information respective pour prescrire les recommandations appropriées.

Les interactions de cidofovir / probénécide et des médicaments anti-VIH ou des médicaments utilisés pour traiter les infections virales chroniques courantes dans cette population, comme l'hépatite HBVrelated et HCV, n'a pas été étudié dans des essais cliniques.

Le probénécide est connu pour augmenter l'exposition de nombreuses substances (par exemple, le paracétamol, l'acyclovir, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'acide aminosalicyle, les barbituriques, les benzodiazépines, le bumétanide, le clofibrate, le méthotrexate, la famotidine, furosémide, les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens, la théophylline et zidovudine).

Par conséquent, en cas de co-prescription cidofovir / probénécide avec d'autres médicaments, il est important prescripteur de consulter le courant probénécide SmPC (ou une source de référence de médicament approprié) et les informations de prescription respectives des autres produits co-administrés pour tous renseignements concernant la drogue les interactions et les autres caractéristiques de ce produit.

4.6 La fertilité, la grossesse et l'allaitement

Les femmes en âge de procréer / Contraception chez les hommes et les femmes:

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant et après le traitement par le cidofovir. Les hommes devraient être invités à pratiquer des méthodes contraceptives de barrière pendant et pendant 3 mois après le traitement par le cidofovir (voir rubrique 4.4).

Grossesse:

Il n'y a pas de données concernant l'utilisation de cidofovir chez les femmes enceintes. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Cidofovir n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer de ne pas utiliser la contraception.

Allaitement maternel:

On ne sait pas si cidofovir / métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour la

les nouveau-nés / nourrissons ne peuvent pas être exclus. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par le cidofovir.

La fertilité:

Il n'y a aucune étude de cidofovir sur la fertilité des hommes ou des femmes. Les patients masculins doivent être informés que le cidofovir a causé une réduction du poids des testicules et hypospermie chez les animaux. Bien que non observée dans les études cliniques de cidofovir, de tels changements peuvent se produire chez les humains et causer l'infertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Cidofovir a une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les effets indésirables tels que asthénie peuvent survenir pendant le traitement par le cidofovir. Le médecin est conseillé de discuter de cette question avec le patient, et en fonction de l'état de la maladie et la tolérance des médicaments, donner sa recommandation dans le cas individuel.

4.8 Effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables identifiés lors des essais cliniques ou la surveillance post-commercialisation par classe de systèmes d'organes (SOC) et la fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$), **peu fréquent** ($\geq 1 / 1.000$, $<1/100$), **Rare** ($\bullet 1/10\ 000$ à $<1 / 1.000$), **très rare** ($<1 / 10.000$) ou **indéterminée** (ne peut être estimée à partir des données disponibles). Les effets indésirables identifiés après commercialisation sont inclus en italique.

Les effets indésirables possiblement ou probablement liés à cidofovir basé sur l'expérience des essais cliniques et la surveillance post-commercialisation

Système organe	Effets indésirables
Troubles du système sanguin et lymphatique	
Très commun	neutropénie
Affections du système nerveux	
Très commun	Mal de tête
Troubles oculaires	
Commun	Iritis, uvéite, hypotonie de l'oeil (voir rubrique 4.4)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Pas connu	<i>malentendants</i>
Respiratoires, thoraciques et médiastinales et sordres	
Commun	Dyspnée
Problèmes gastro-intestinaux	
Très fréquent Non connu	Nausées, vomissements Diarrhée <i>pancréatite</i>
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	
Très commun	Alopécie, éruption cutanée

Troubles rénaux et urinaires	
Très commun	Protéinurie, augmentation de la créatininémie (voir rubrique 4.4)
Peu fréquent	<i>L'insuffisance rénale syndrome de Fanconi acquis</i>
Troubles généraux et d'administration sit conditions e	
Très fréquent	Asthénie, fièvre Frissons

Rapports d'insuffisance rénale (plus des événements pouvant être causés par une insuffisance rénale, par exemple augmentation de la créatininémie, protéinurie, glycosurie) a reçu au cours de la surveillance post-commercialisation comprennent certains ont été mortels. Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés après seulement une ou deux doses de cidofovir.

La conclusion de tout glycosurie, protéinurie / aminoaciduria, hypouricémie, hypophosphatémie et / ou hypokaliémie, devrait inciter à l'examen du syndrome de Fanconi lié cidofovir.

Le tableau suivant présente les effets indésirables possiblement ou probablement liés à probénécide basé sur l'expérience des essais cliniques:

Système organe	Effets indésirables
Affections du système nerveux	
Commun	Mal de tête
Problèmes gastro-intestinaux	
Très commun	Nausées Vomissements
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	
Très commun	Téméraire
Troubles généraux et d'administration sit conditions e	
Très fréquent	Fièvre Asthénie, frissons

De plus probénécide peut également causer d'autres effets indésirables, y compris l'anorexie, la douleur gingivale, bouffées de chaleur, l'alopecie, le vertige, l'anémie et la pollakiurie. Des réactions d'hypersensibilité, avec la dermatite, prurit, urticaire et, rarement, anaphylaxie, et le syndrome de Stevens-Johnson ont eu lieu. Il y a eu des rapports de leucopénie, nécrose hépatique, le syndrome néphrotique, et l'anémie aplastique. Une anémie hémolytique a également eu lieu, et peut être associé à un déficit en G6PD. Par conséquent, en cas de co-prescription avec probénécide cidofovir, il est important de consulter le prescripteur actuel probénécide SmPC (ou une source de référence appropriée des médicaments) pour une information complète sur le profil de sécurité et d'autres caractéristiques de ce produit.

La déclaration des effets indésirables soupçonnés

Signaler les cas présumés effets indésirables après l'autorisation du médicament est important. Il permet une surveillance continue du rapport bénéfice / risque du médicament. Les professionnels de santé sont invités à signaler tout effet indésirable présumé via le Yellow Card Scheme www.mhra.gov.uk/yellowcard.

4.9 dose excessive

Deux cas de surdosage de cidofovir ont été signalés. Dans les deux cas, le surdosage est survenu au cours de la première dose d'induction et le traitement n'a pas supplémentaire a été administré. Un patient a reçu une dose unique de 16,4 mg / kg et l'autre patient a reçu une dose unique de 17,3 mg / kg.

Symptômes

L'un de ces patients ont présenté un changement transitoire mineur dans la fonction rénale, tandis que l'autre patient avait aucun changement dans la fonction rénale (voir rubrique 4.4).

La gestion

Les deux patients ont été hospitalisés et ont reçu probénécide par voie orale prophylactique et hydratation vigoureuse pendant 3 à 7 jours.

5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: Antiviraux à usage systémique, nucléosides et nucléotides à l'exclusion des inhibiteurs de la transcriptase inverse, code ATC: J05AB12

Général

Cidofovir est un analogue de cytidine *in vitro* et *in vivo* activité contre le cytomégalovirus humain (HCMV). souches résistantes à HCMV ganciclovir peuvent être sensibles à cidofovir.

Mécanisme d'action

Cidofovir supprime la réplication HCMV par l'inhibition sélective de la synthèse de l'ADN viral. support de données Biochemical inhibition sélective de HSV-1, HSV-2 et les polymérase d'ADN de HCMV par cidofovir diphosphate, le métabolite intracellulaire actif du cidofovir.

Le cidofovir diphosphate inhibe ces polymerases virales à des concentrations qui sont de 8 à 600fold inférieures à celles nécessaires pour inhiber l'ADN cellulaire humain polymerases alpha, bêta et gamma. L'incorporation de cidofovir dans les résultats d'ADN viral dans la réduction du taux de la synthèse de l'ADN viral.

Le cidofovir pénètre dans les cellules par endocytose en phase fluide et est phosphorylée à cidofovir monophosphate et ensuite à cidofovir diphosphate. effets antiviraux prolongés de cidofovir sont liés aux demi-vies de ses métabolites; diphosphate de cidofovir persiste à l'intérieur

les cellules avec une demi-vie de 17-65 heures et un produit d'addition-choline phosphate cidofovir a une demi-vie de 87 heures.

L'activité antivirale

Cidofovir est actif *in vitro* contre HCMV, un membre de la famille des herpèsvirus. L'activité antivirale est observée à des concentrations nettement inférieures à celles qui entraînent la mort cellulaire.

le *in vitro* sensibilité à cidofovir est représentée dans le tableau suivant:

l'inhibition de cidofovir de la multiplication du virus dans le virus de la culture cellulaire	
	IC ₅₀ (uM)
isolats de CMV de type sauvage	0,7 (± 0,6)
Les isolats de CMV résistant à ganciclovir	7,5 (± 4,3)
Les isolats de CMV foscarnet résistant	0.59 (± 0,07)

in vivo activité contre HCMV a été confirmée par des études cliniques contrôlées de cidofovir pour le traitement de la rétinite à CMV chez les patients atteints du SIDA, qui a démontré des retards statistiquement significatifs dans le temps jusqu'à la progression de la rétinite à CMV chez les patients recevant cidofovir par rapport aux patients du groupe contrôle. Les temps médians jusqu'à progression de la rétinite dans les deux études d'efficacité (GS-GS-93-106 et 93-105), ont été de 120 jours et non atteints pour les groupes de traitement par rapport à 22 jours et 21 jours pour les bras non traités (traitement différé) , respectivement.

Dans l'étude GS-93-107 menée chez des patients ayant rechuté après un traitement avec d'autres agents, le temps médian jusqu'à la progression de la rétinite était de 115 jours.

La résistance virale

Suivant *in vitro* sélection de ganciclovir résistant isole l'HCMV, une résistance croisée entre le ganciclovir et le cidofovir a été observée avec les mutations de ganciclovir sélectionnées dans le gène de l'ADN polymérase du HCMV, mais pas avec des mutations dans le gène UL97. Aucune résistance croisée entre le foscarnet et le cidofovir a été vu avec des mutants sélectionnés au foscarnet. mutants cidofovir sélectionnés avaient une mutation dans le gène de l'ADN polymérase et ont été une résistance croisée à ganciclovir, mais sensibles à foscarnet.

5.2 propriétés pharmacocinétiques

La principale voie d'élimination de cidofovir est par excrétion rénale du médicament inchangé par une combinaison de filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Chez les patients ayant une fonction rénale normale, 80 à 100% de la dose par voie intraveineuse a été récupérée dans les urines pendant 24 heures en tant que cidofovir inchangé. Aucun métabolite de cidofovir ont été détectés dans le sérum ou l'urine des patients.

A la fin d'une perfusion d'une heure de cidofovir 5 mg / kg administrés par voie orale avec le probénécide concomitant, la moyenne (± SD) de la concentration sérique cidofovir était de 19,6 (± 7,18) ng / ml. Les valeurs moyennes de la clairance sérique total, le volume de distribution à l'état d'équilibre et de l'élimination demi-vie terminale était de 138 (± 36) ml / h / kg, 388 (± 125) ml / kg et 2,2 (± 0,5) h, respectivement . cinétique indépendants de la dose ont été démontrés avec des doses uniques de cidofovir données sur la gamme de dose de 3 à 7,5 mg / kg.

In vitro liaison protéique

In vitro protéine de liaison du cidofovir à plasma ou d'une protéine sérique était de 10% ou moins sur la plage de concentration de cidofovir 0,25 à 25 ug / ml

5.3 Données de sécurité précliniques

Des études précliniques chez l'animal ont montré que la néphrotoxicité a été la principale toxicité limitant la dose de cidofovir. La preuve d'un effet néphroprotecteur pour probénécide a été montrée dans une étude de 52 semaines menée chez des singes cynomolgus administrés cidofovir 2,5 mg / kg une fois par semaine par voie intraveineuse avec 1 g de probénécide administré par voie orale.

Carcinogenesis

Dans une étude de toxicité par voie intraveineuse de 26 semaines, une augmentation significative de l'incidence des adénocarcinomes mammaires a été observée chez les rats femelles et des carcinomes de la glande de Zymbal chez les rats mâles et femelles à des taux plasmatiques infrathérapeutiques de cidofovir. Dans une étude séparée, les injections sous-cutanées, une fois par semaine de cidofovir pendant 19 semaines consécutives ont donné lieu à des adénocarcinomes mammaires chez des rats femelles à des doses aussi faibles que 0,6 mg / kg / semaine. Dans les deux études, les tumeurs ont été observées dans les 3 mois suivant l'administration. Aucune tumeur n'a été observée chez les singes cynomolgus cidofovir par voie intraveineuse une fois par semaine pendant 52 semaines à des doses allant jusqu'à 2,5 mg / kg / semaine.

Mutagène et toxicologie de la reproduction

Des études ont montré que le cidofovir est clastogène *in vitro* à 100 ug / ml et est embryotoxique chez le rat et le lapin.

Aucune réponse mutagène a été provoquée par le cidofovir, à des doses allant jusqu'à 5 mg / plaque, en présence et en absence d'activation métabolique par le foie de rat fraction S-9, dans des essais impliquant microbiennes *Salmonella typhimurium* pour des substitutions de paires de bases ou de mutations du cadre de lecture (Ames) et *Escherichia coli* pour les mutations inverses.

Une augmentation de la formation des érythrocytes polychromatiques à micronoyaux a été observée *in vivo* chez les souris recevant une dose intrapéritoneale élevée, toxique de cidofovir (≥ 2000 mg / kg).

aberrations chromosomiques induites par le cidofovir dans les lymphocytes du sang périphérique humain *in vitro* sans activation métabolique (fraction S-9). Lors des 4 niveaux de cidofovir (12,5 à 100 pg / ml) testés, le pourcentage de métaphases endommagées et nombre d'aberrations par cellule a augmenté d'une manière dépendante de la concentration.

Les patients masculins doivent être informés que le cidofovir a causé une réduction du poids des testicules et hypospermie chez les animaux. Aucun effet néfaste sur la fertilité ou la reproduction générale ont été observés après injection intraveineuse une fois par semaine de cidofovir chez les rats mâles pendant 13 semaines consécutives à des doses allant jusqu'à 15 mg / kg / semaine. Des rats femelles par voie intraveineuse une fois par semaine dosées à 1,2 mg / kg / semaine ou plus pour un maximum de 6 semaines avant l'accouplement et pendant 2 semaines après l'accouplement ont diminué la taille des portées et des naissances vivantes par portée et une augmentation des résorptions précoces par portée. Péri- et études sur le développement post-natal dans lequel les rats femelles ont reçu des injections sous-cutanées de cidofovir une fois par jour à des doses allant jusqu'à 1,0 mg / kg / jour à partir du jour 7 de la gestation au jour 21 post-partum (environ 5 semaines) ont donné lieu à aucun effet néfaste sur la viabilité, la croissance, le comportement, maturation sexuelle ou la capacité de reproduction chez les enfants. l'administration intraveineuse quotidienne de cidofovir pendant la période d'organogenèse a conduit à des poids corporels fœtaux réduits lorsqu'ils sont administrés à des rats enceintes à 1,5 mg / kg / jour et à des lapins enceintes à 1,0 mg / kg / jour. Une incidence fœtale augmentation significative du tissu extérieur, doux et anomalies squelettiques est survenue chez le lapin à 1,0 mg / kg / jour, ce qui est aussi toxique pour les mères. Les doses sans effet observable pour embryotoxicité étaient de 0,5 mg / kg / jour chez les rats et 0,25 mg / kg / jour chez les lapins des tissus mous et des anomalies squelettiques chez les lapins à raison de 1,0 mg / kg / jour, ce qui est aussi toxique pour les mères. Les doses sans effet observable pour embryotoxicité étaient de 0,5 mg / kg / jour chez les rats et 0,25 mg / kg / jour chez les lapins des tissus mous et des anomalies squelettiques chez les lapins à raison de 1,0 mg / kg / jour, ce qui est aussi toxique pour les mères. Les doses sans effet ob

6 PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

hydroxyde de sodium (pour pH - réglage) Acide
chlorhydrique (pour pH - réglage) Eau pour préparations
injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou diluants, sauf ceux mentionnés à l'article 6.6

6.3 Durée de conservation

2 ans.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 2-8 ° C lorsque la dilution est effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées. Stockage au-delà de 24 heures ou le gel n'est pas recommandé. solutions réfrigérées devraient être autorisés à se réchauffer à la température ambiante avant utilisation.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne dépassant pas 25 ° C. Ne pas mettre au réfrigérateur ni au congélateur.

Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Flacons de 5 ml en verre transparent avec un volume de remplissage nominal 5 ml. Les composants récipient / fermeture comprennent: Type I effacer des flacons de verre résistant fortement au borosilicate, un bouchon en caoutchouc bromobutyl gris foncé, et des joints en aluminium avec une bascule de languette en plastique. Chaque paquet contient un flacon de 5 ml.

Le cidofovir 75 mg / ml Concentré pour solution pour perfusion est fourni dans des flacons à usage unique. Les flacons partiellement utilisés doivent être mis au rebut

6.6 Précautions particulières d'élimination

Procédé de préparation et d'administration

Le cidofovir 75 mg / ml, solution à diluer pour des flacons de perfusion doit être inspecté visuellement pour détecter les particules et la décoloration avant l'administration.

Avec une seringue, transférer dans des conditions aseptiques la dose appropriée de cidofovir du flacon à une poche de perfusion contenant une solution saline 100 ml de 0,9% (normal), et bien mélanger. Le volume entier doit être administré par voie intraveineuse dans le patient à une vitesse constante sur une période de 1 heure par l'utilisation d'une pompe à perfusion standard. Il doit être administré par des professionnels de la santé ayant une expérience suffisante dans la prise en charge des malades du SIDA.

La stabilité chimique et physique du cidofovir 75 mg / ml de solution à diluer pour perfusion en mélange avec du sérum physiologique a été démontrée dans des bouteilles en verre, en sachets d'infusion composées soit de chlorure de polyvinyle (PVC) ou un copolymère éthylène / propylène, et dans l'administration ventilé IV à base de PVC ensembles. D'autres types de sacs de tubes IV set et perfusion n'a pas été étudiée.

La compatibilité avec la solution de Ringer, la solution Ringer Lactate ou de liquides de perfusion bactériostatiques n'a pas été évaluée.

Manipulation et élimination

Des précautions adéquates, y compris l'utilisation des équipements de sécurité appropriés sont recommandés pour la préparation, l'administration et l'élimination des cidofovir. La préparation de la solution reconstituée de cidofovir doit être fait dans un flux laminaire enceinte de sécurité biologique. Le personnel qui prépare la solution reconstituée doit porter des gants chirurgicaux, des lunettes de sécurité et une robe avant fermée de type chirurgical avec poignets en tricot. Si les contacts cidofovir la peau, les membranes de lavage et

rincer abondamment à l'eau. L'excès de cidofovir et tous les autres matériaux utilisés dans la préparation de mélange et l'administration doivent être placés dans une étanche, contenant résistant à la perforation pour l'élimination. Tout produit non utilisé ou les déchets doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

L'obtention probénécide

Probénécide est pas fourni avec le cidofovir et doit être obtenue par le titulaire de l'autorisation de commercialisation de probénécide. Toutefois, en cas de difficulté à obtenir probénécide le représentant local du titulaire de l'autorisation de commercialisation de cidofovir 75 mg / ml solution à diluer pour perfusion doit être contactée pour l'information (voir aussi les sections 4.2 et 4.4).

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION

Tillomed Laboratories Limited

220 Butterfield

Great marnages

Luton, LU2 8DL

Royaume-Uni

8 NUMERO D'AUTORISATION (S)

PL 11311/0587

9 DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

06/10/2016

dix DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

10/11/2017