

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Dit zal een snelle identificatie van nieuwe veiligheidsinformatie mogelijk te maken. U kunt helpen door het melden van bijwerkingen die u kunt krijgen. Zie het einde van hoofdstuk 4 voor informatie over bijwerkingen te melden

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cidofovir Tillomed 75 mg / ml concentraat voor oplossing voor infusie

2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Elke ml bevat 75 mg watervrij cidofovir. Elk flesje bevat 375 mg / 5 ml watervrij cidofovir als werkzaam bestanddeel.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elk flesje ongeveer 2,5 mmol (of 57 mg) natrium per flacon (5 ml) als bestanddeel van de hulpstoffen.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie. Heldere en kleurloze oplossing.

Het concentraat voor oplossing op pH 7,4.

4 Klinische gegevens

4.1 therapeutische indicaties

Cidofovir is geïndiceerd voor de behandeling van CMV retinitis bij volwassenen met acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) zonder nierfunctiestoornis. Het mag alleen worden gebruikt wanneer andere geneesmiddelen ongeschikt worden beschouwd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie moet worden voorgeschreven door een arts met ervaring in de behandeling van HIV-infectie.

Vóór elke toediening van cidofovir moeten serumcreatinine en proteïnewaarden onderzocht. Moet worden toegediend met oraal probenecide en intraveneuze zoutoplossing zoals hieronder beschreven (zie paragraaf 4.4 passende aanbevelingen en onder rubriek 6.6 voor informatie over het verkrijgen van probenecide).

Dosering

volwassenen:

Inductie behandeling. De aanbevolen dosis cidofovir is 5 mg / kg lichaamsgewicht (als intraveneuze infusie met een constante snelheid over 1 uur) eenmaal per week toegediend gedurende twee opeenvolgende weken.

Onderhoud behandeling. Beginnend twee weken na voltooiing van de inductiebehandeling de aanbevolen onderhoudsdosis cidofovir is 5 mg / kg lichaamsgewicht (als intraveneuze infusie met een constante snelheid over 1 uur) toegediend eenmaal per twee weken. Opschorting van de onderhoudsbehandeling met cidofovir dient te worden overwogen in overeenstemming met de lokale aanbevelingen voor de behandeling van HIV-geïnfecteerde patiënten.

Oudere patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van cidofovir is niet vastgesteld voor de behandeling van CMV-aandoeningen bij patiënten ouder dan 60 jaar. Omdat ouderen vaak glomerulaire functie hebben verminderd, moet bijzondere aandacht worden besteed aan de beoordeling van de nierfunctie voor en tijdens de toediening van het geneesmiddel.

Nierinsufficiëntie:

Nierinsufficiëntie [creatinineklaring ≤ 55 ml / min of $\geq 2+$ proteïnurie (≥ 100 mg / dl)] is een contra-indicatie voor het gebruik van cidofovir (zie paragrafen 4.3 en 4.4).

Leverinsufficiëntie:

De veiligheid en werkzaamheid van cidofovir zijn niet vastgesteld bij patiënten met een leverziekte en daarom moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt in deze patiëntenpopulatie.

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van cidofovir bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Het is niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar.

Wijze van toediening

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel:

Adequate voorzorgsmaatregelen waaronder het gebruik van de juiste veiligheidsuitrusting worden aanbevolen voor de voorbereiding, het beheer en de verwijdering van cidofovir. De bereiding van cidofovir gereconstitueerde oplossing worden uitgevoerd in een laminaire stroming bioveiligheidskast. Personeel de voorbereiding van de bereide oplossing moet chirurgische handschoenen, een veiligheidsbril en een gesloten voorzijde chirurgische schort met aansluitende boorden te dragen. Als cidofovir aanraking komt met de huid, wassen membranen en grondig met water. (Zie paragraaf 6.6).

Cidofovir 75 mg / ml concentraat voor oplossing voor infusie is alleen voor intraveneuze infusie. De aanbevolen dosering, frequentie of infusiesnelheid mogen niet worden overschreden. Moet worden verdund in 100 ml 0,9% (normale) zoutoplossing voor toediening. Het volledige volume moet intraveneus worden geïnfuseerd in de patiënt met een constante snelheid gedurende 1 uur met gebruik van een standaard infuuspomp. Om potentiële nefrotoxiciteit, probenecide en intraveneuze zoutoplossing prehydratie minimaliseren worden toegediend met elke cidofovir 75 mg / ml concentraat voor oplossing voor infusie (zie paragraaf 4.4).

4.3 Contra

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Toediening van cidofovir is gecontraïndiceerd bij patiënten die geen probenecide of andere sulfa met medicatie krijgen (zie rubriek 4.4 Preventie van nefrotoxiciteit).

Cidofovir is gecontraïndiceerd bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdige toediening van cidofovir en andere potentieel nefrotoxische middelen gecontraïndiceerd (zie paragraaf 4.4).

Direct intra-oculaire injectie van cidofovir is gecontra-indiceerd; directe injectie kan worden geassocieerd met een significante afname in intraoculaire druk en zichtswijziging

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Cidofovir 75 mg / ml concentraat voor oplossing voor infusie geformuleerd alleen intraveneuze infusie en mag niet door andere werkwijzen zoals intraoculaire injectie of topicaal worden toegediend. Het moet worden toegediend in venen met adequate bloedtoevoer naar snelle verdunning en distributie mogelijk te maken.

De veiligheid en werkzaamheid van cidofovir is niet aangetoond in andere dan CMV-retinitis bij volwassenen met aids ziekten.

Nierinsufficiëntie / Hemodialyse

De behandeling met cidofovir mag niet worden geïnitieerd bij patiënten met creatinineklaring ≤ 55 ml / min of $\geq 2+$ proteïnurie (≥ 100 mg / dl), de optimale inductie en onderhoudsdoses voor patiënten met matige tot ernstige nierfunctiestoornis niet bekend. De werkzaamheid en veiligheid van cidofovir in dergelijke omstandigheden is niet vastgesteld.

Hoge flux hemodialyse is aangetoond dat de serumspiegels van cidofovir met ongeveer 75% verminderen. De fractie van de geëxtraheerde tijdens hemodialyse dosis is $51,9 \pm 11,0\%$.

nefrotoxiciteit

Dosisafhankelijke nefrotoxiciteit is de belangrijkste dosis beperkende toxiciteit met betrekking tot toediening van cidofovir (zie paragraaf 4.8). De veiligheid van cidofovir is niet geëvalueerd bij patiënten die andere bekende potentieel nefrotoxische agentia (bijvoorbeeld tenofovir, aminoglycosiden, amfotericine B, foscarnet, intraveneus pentamidine, adefovir en vancomycine).

Cidofovir mag niet gelijktijdig worden toegediend met geneesmiddelen die tenofovirdisoproxilfumaraat vanwege het risico van Fanconi-syndroom (zie paragraaf 4.5).

Het wordt aanbevolen om potentieel nefrotoxische stoffen stop te zetten ten minste 7 dagen vóór het begin van cidofovir.

Patiënten behandeld met 3,0 mg / kg, 5,0 mg / kg of 10 mg / kg zonder probenecide aanwijzingen gevonden proximale tubulaire celschade, waaronder glucosurie, en verlaagt het serumfosfaat, urinezuur en bicarbonaat en verhogingen van serum creatinine. De tekenen van nefrotoxiciteit werden gedeeltelijk omkeerbaar bij sommige patiënten. Gelijktijdig gebruik van probenecide is essentieel voor het verminderen van de duidelijke nefrotoxiciteit van cidofovir tot een niveau dat resulteert in een aanvaardbare baten / risicoverhouding van cidofovirbehandeling.

Preventie van nefrotoxiciteit

Therapie gepaard moet gaan met toediening van oraal probenecide en adequate intraveneuze zoutoplossing prehydratatie (zie hoofdstuk 6.6 voor informatie over het verkrijgen van probenecide) met iedere dosis cidofovir. Alle klinische proeven om de klinische werkzaamheid evaluatie relevant werden uitgevoerd met behulp van probenecide gelijktijdig met cidofovir. Twee gram probenecide worden toegediend 3 uur vóór de dosis cidofovir en één gram toegediend op 2 en opnieuw 8 uur na voltooiing van de infusie cidofovir 1 uur (in totaal 4 g). Om de kans op misselijkheid en / of braken geassocieerd met de toediening van probenecide te verminderen, moeten patiënten worden aangemoedigd om voedsel te eten voorafgaand aan iedere dosis probenecide. Het gebruik van een anti-emeticum nodig zijn.

Bij patiënten die allergische of overgevoeligheidsreacties symptomen probenecide (bijvoorbeeld huiduitslag, koorts, koude rillingen en anafylaxie), profylactisch of therapeutisch gebruik van een geschikt antihistaminicum en / of paracetamol te ontwikkelen moet worden overwogen.

Toediening van cidofovir is gecontraïndiceerd bij patiënten die geen probenecide krijgen vanwege een klinisch significante overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of geneesmiddel of voor andere sulfa-bevattende geneesmiddelen. Het gebruik van cidofovir zonder probenecide is niet klinisch onderzocht. Een probenecide desensitisatieprogramma wordt niet aanbevolen voor gebruik.

Naast probenecide moeten patiënten in totaal een liter 0,9% (normaal) fysiologische zoutoplossing intraveneus onmiddellijk voorafgaand ontvang iedere infusie cidofovir. Patiënten die extra vloeistof belasting kan verdragen kunnen tot een totaal van 2 liter 0,9% zoutoplossing intraveneus bij elke dosis cidofovir. De eerste liter zoutoplossing worden toegediend gedurende een periode van 1 uur onmiddellijk voor de infusie cidofovir en de tweede liter, indien gegeven, toegediend gedurende een periode van 1-3 uur tegelijk beginnend met de cidofovir infusie of onmiddellijk na de infusie cidofovir .

Cidofovir behandeling worden gestaakt en intraveneuze hydratatie is geboden als serumcreatinine ≥ 44 $\mu\text{mol} / \text{l}$ ($\geq 0,5$ mg / dl), of aanhoudende proteïnurie $\geq 2+$ ontwikkelt. Bij patiënten die $\geq 2+$ proteïnurie, moet intraveneuze hydratatie worden uitgevoerd en de test herhaald. Indien na hydratatie, wordt een $\geq 2+$ proteïnurie nog steeds waargenomen, moet cidofovirbehandeling worden gestaakt. Voortgezette toediening van cidofovir aan patiënten met persistente proteïnurie $\geq 2+$ na intraveneuze hydratatie kan resulteren in verdere aanwijzingen van proximale tubulaire schade, waaronder glycosurie, afname van serum fosfaat, urinezuur en bicarbonaat en verhogingen van serum creatinine.

Onderbreking, en eventueel staken, is nodig voor veranderingen in de nierfunctie. Voor die patiënten die volledig herstellen van cidofovir geassocieerde niertoxiciteit, de voordelen en risico's van de herinvoering van cidofovir is nog niet geëvalueerd.

patiëntenbewaking

Proteïnurie lijkt een vroege en gevoelige indicator van door cidofovir geïnduceerde nefrotoxiciteit. Patiënten die cidofovir moeten hun serumcreatinine en proteïnewaarden bepaald aan monsters verkregen binnen 24 uur vóór de toediening van elke dosis cidofovir. Differentiële witte bloedcellen moeten worden uitgevoerd voorafgaand aan elke dosis cidofovir (zie paragraaf 4.8).

oculaire evenementen

Patiënten die cidofovir dient te worden geadviseerd om regelmatig oogheelkundig onderzoek naar mogelijke optreden van uveïtis / iritis en oculaire hypotonie hebben. Bij uveïtis / iritis cidofovir dient te worden gestaakt als er geen reactie op behandeling met een topisch corticosteroïde of aandoening verergert, of iritis / uveïtis opnieuw optreedt na een succesvolle behandeling.

anders

Cidofovir dient te worden beschouwd als potentieel carcinogeen bij mensen (zie paragraaf 5.3).

Voorzichtigheid moet worden betracht bij de overweging cidofovir behandeling van patiënten met diabetes mellitus als gevolg van het potentieel verhoogd risico op het ontwikkelen van oculaire hypotonie.

Mannelijke patiënten moeten worden geïnformeerd dat cidofovir verminderd testesgewicht en hypospermie bij dieren. Hoewel niet in klinische studies met cidofovir waargenomen, kunnen dergelijke veranderingen optreden in de mens en onvruchtbaarheid veroorzaken. Mannen moeten worden geadviseerd om barrière anticonceptie te gebruiken tijdens en gedurende 3 maanden na de behandeling met cidofovir (zie rubriek 4.6 en 5.3).

De nodige voorzorgen moeten worden gebruikt om overdracht van HIV te voorkomen.

Excipients

Dit geneesmiddel bevat ongeveer 2,5 mmol (of 57 mg) natrium per flacon die geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is een risico dat gelijktijdige behandeling met cidofovir met producten die tenofovirdisoproxilfumaraat kunnen leiden tot een farmacodynamische interactie geven en het risico van Fanconi-syndroom (zie paragraaf 4.4).

Probenecide verhoogt de AUC van zidovudine. Patiënten die beide geneesmiddelen moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op zidovudine geïnduceerde hematologische toxiciteit.

Voor andere nucleoside reverse transcriptaseremmers (NRTI) gelijktijdige toediening met probenecide, wordt verwezen naar de respectievelijke voorschriftinformatie voor passende aanbevelingen.

Interacties van cidofovir / probenecide en anti-HIV geneesmiddelen of geneesmiddelen waarmee voorkomende virale infecties bij deze populatie, zoals HCV hepatitis en HBV-related behandeling niet zijn onderzocht in klinische studies.

Probenecide is bekend dat de blootstelling van veel stoffen (bijvoorbeeld paracetamol, aciclovir, angiotensine omzettende enzymremmers, aminosalicylzuur, barbituraten, benzodiazepinen, bumetanide, clofibraat, methotrexaat, famotidine, furosemide, niet-steroïde anti-inflammatoire middelen, theofylline en zidovudine).

Wanneer derhalve samen voorschrijven cidofovir / probenecide met andere geneesmiddelen, is het belangrijk dat artsen de huidige probenecide SPC (of een geschikt geneesmiddel referentiebron) en de respectievelijke voorschrijfinformatie andere gelijktijdig toegediende producten voor volledige informatie betreffende geneesmiddel raadplegen interacties en andere kenmerken van dat product.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen / Anticonceptie voor mannen en vrouwen:

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en na de behandeling met cidofovir. Mannen moeten worden geadviseerd om barrière anticonceptie te gebruiken tijdens en gedurende 3 maanden na de behandeling met cidofovir (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap:

Er zijn geen gegevens over het gebruik van cidofovir bij zwangere vrouwen. Dierstudies hebben reproductieve toxiciteit (zie paragraaf 5.3).

Cidofovir wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vruchtbare vrouwen die geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding:

Het is niet bekend of cidofovir / metabolieten worden uitgescheiden in de melk. Een risico voor de pasgeborenen / zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met cidofovir.

Vruchtbaarheid:

Er zijn geen studies van cidofovir op de vruchtbaarheid van mannen of vrouwen. Mannelijke patiënten moeten worden geïnformeerd dat cidofovir verminderd testesgewicht en hypospermie bij dieren. Hoewel niet in klinische studies met cidofovir waargenomen, kunnen dergelijke veranderingen optreden in de mens en onvruchtbaarheid veroorzaken.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het gebruik van machines

Cidofovir heeft een verwaarloosbare invloed op het vermogen om te rijden en machines. Bijwerkingen zoals asthenie kunnen optreden tijdens cidofovir. De arts wordt geadviseerd om deze kwestie met de patiënt te bespreken, en op basis van de toestand van de ziekte en de tolerantie van de medicatie, zijn aanbeveling te geven in het individuele geval.

4.8 Ongewenste effecten

In de onderstaande tabel staan de bijwerkingen geïdentificeerd door middel van klinische studies of post-marketing surveillance per orgaansysteem (SOC) en frequentie. Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Zijn gedefinieerd als: *zeer vaak* ($\geq 1/10$), *vaak* ($\geq 1/100 < 1/10$), *soms* ($\geq 1 / 1.000$ tot $< 1/100$), *zelden* ($\bullet 1 / 10.000$ tot $< 1 / 1.000$), *zeer zelden* ($< 1 / 10.000$) of niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens). Bijwerkingen die uit post-marketing ervaring, zijn cursief aangegeven.

Bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd zijn aan cidofovir op basis van klinische studies en post-marketing surveillance

Orgaansysteem	bijwerkingen
<u>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</u>	
Heel gewoon	neutropenie
Aandoeningen van het zenuwstelsel	
Heel gewoon	Hoofdpijn
Oogaandoeningen	
Gemeenschappelijk	Iritis, uveïtis, hypotonie van het oog (zie paragraaf 4.4)
En ooraandoeningen	
Niet bekend	<i>Slechthorend</i>
<u>Ademhalingsstelsel, de borstkas en mediastinumaandoeningen di sorders</u>	
Gemeenschappelijk	kortademigheid
Gastro-intestinale stoornissen	
Zeer vaak Vaak Niet bekend	Misselijkheid, braken Diarree <i>pancreatitis</i>
<u>Huid- en bindweefselaandoeningen</u>	
Heel gewoon	Alopecia, huiduitslag

Nier- en urinewegaandoeningen	
Heel gewoon Vaak Soms	Proteïnurie, bloedcreatinine verhoogd (zie paragraaf 4.4) <i>Nierfalen syndroom van Fanconi</i> <i>verworven</i>
<u>Algemene aandoeningen en administratie sit e voorwaarden</u>	
Zeer vaak Vaak	Astenie, koorts Koude rillingen

Verslagen van nierfalen (plus gebeurtenissen mogelijk veroorzaakt door nierfalen, bijvoorbeeld verhoogd creatinine in bloed, proteïnurie, glycosurie) ontving tijdens post-marketing surveillance omvatten enkele fataal waren. Gevallen van acuut nierfalen zijn gemeld na slechts één of twee doses van cidofovir.

De bevinding van elke glycosurie, proteïnurie / aminoacidurie, hypo-uricemie, hypofosfatemie en / of hypokaliëmie, moeten vragen voor de behandeling van cidofovir gerelateerde syndroom van Fanconi.

De volgende tabel bevat bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd zijn aan probenecide op basis van klinische studies:

Orgaansysteem	bijwerkingen
Aandoeningen van het zenuwstelsel	
Gemeenschappelijk	Hoofdpijn
Gastro-intestinale stoornissen	
Heel gewoon	Misselijkheid, braken
<u>Huid- en bindweefselaandoeningen</u>	
Heel gewoon	Uitslag
<u>Algemene aandoeningen en administratie sit e voorwaarden</u>	
Zeer vaak Vaak	Koorts asthenie, koude rillingen

Daarnaast probenecide ook andere bijwerkingen waaronder anorexia, pijn aan het tandvlees, blozen, alopecia, duizeligheid, bloedarmoede, en pollakisurie veroorzaken. Overgevoeligheidsreacties, met dermatitis, pruritus, urticaria en zelden, anafylaxie en Stevens-Johnson-syndroom hebben voorgedaan. Er zijn meldingen van leukopenie, levernecrose, nefrotisch syndroom en aplastische anemie geweest. Hemolytische anemie is ook voorgekomen, en kan worden geassocieerd met G6DP deficiëntie. Wanneer derhalve samen voorschrijven probenecide en cidofovir, is het belangrijk dat artsen de huidige SPC probenecide (of een geschikte geneesmiddel referentiebron) raadplegen voor volledige informatie over het veiligheidsprofiel en andere kenmerken van dat product.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

vermoedelijke bijwerkingen Rapportage na toestemming van het geneesmiddel is belangrijk. Het maakt het mogelijk voortdurend toezicht op de baten / risicobalans van het geneesmiddel. Professionals in de gezondheidszorg wordt verzocht eventuele vermoedelijke bijwerkingen via het Yellow Card Scheme melden www.mhra.gov.uk/yellowcard.

4.9 Overdose

Twee gevallen van cidofovir overdosering gemeld. In beide gevallen, de overdosis zich in de eerste inductiedosis en geen extra cidofovirbehandeling werd toegediend. Eén patiënt kreeg een enkele dosis van 16,4 mg / kg en de andere patiënt kreeg een enkele dosis 17,3 mg / kg.

symptomen

Eén van deze patiënten een geringe voorbijgaande verandering in de nierfunctie, terwijl de andere patiënt had geen verandering in de nierfunctie (zie rubriek 4.4).

Beheer

Beide patiënten werden in het ziekenhuis opgenomen en ontvingen profylactisch oraal probenecide en een krachtige hydratatie gedurende 3 tot 7 dagen.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, nucleosiden en nucleotiden met uitzondering van reverse transcriptaseremmers, ATC-code: J05AB12

Algemeen

Is cidofovir een cytidine-analoog met *in vitro* en *in vivo* activiteit tegen humaan cytomegalovirus (HCMV). HCMV-stammen die resistent zijn tegen ganciclovir kunnen nog gevoelig zijn voor cidofovir.

Werkinsmechanisme

Cidofovir onderdrukt HCMV-replicatie door selectieve remming van virale DNA-synthese. Biochemische gegevens ondersteunen selectieve remming van HSV-1, HSV-2 en HCMV DNA polymerasen van cidofovirdifosfaat de actieve intracellulaire metaboliet van cidofovir.

Cidofovirdifosfaat remt deze virale polymerasen bij concentraties die 8 tot lager dan die nodig is om menselijke cellulaire DNA-polymerasen alfa, bèta en gamma remmen 600fold. Opname van cidofovir in viraal DNA heeft een vermindering van de snelheid van virale DNA-synthese.

Cidofovir gaat cellen binnen door endocytose in de vloeistoffase en wordt gefosforyleerd tot cidofovirmonofosfaat en vervolgens cidofovirdifosfaat. Langdurige antivirale effecten van cidofovir houden verband met de halfwaardetijden van de metabolieten; cidofovirdifosfaat blijft binnen

cellen met een halfwaardetijd van 17-65 uren en een cidofovir fosfaat-choline adduct heeft een halfwaardetijd van 87 uur.

antivirale activiteit

Is cidofovir actief *in vitro* tegen HCMV, een lid van de herpesviridae familie. Antivirale activiteit wordt gezien bij concentraties aanzienlijk geringer dan die welke celdood veroorzaken.

De *in vitro* gevoeligheid voor cidofovir is weergegeven in onderstaande tabel:

Cidofovir remming van de vermenigvuldiging van het virus in celkweek	
Virus	IC ₅₀ (M)
wildtype CMV isolaten	0,7 (± 0,6)
ganciclovir resistente CMV isolaten	7,5 (± 4,3)
foscarnet-resistente CMV isolaten	0,59 (± 0,07)

in vivo activiteit tegen HCMV werd bevestigd met gecontroleerde klinische studies van cidofovir voor de behandeling van CMV-retinitis bij patiënten met aids, die statistisch significante vertraging in de tijd naar CMV retinitis progressie aangetoond bij patiënten die cidofovir in vergelijking met patiënten te controleren. De mediane tijd tot retinitis progressie in de twee werkzaamheid studies (GS-93-106 en GS-93-105), waren 120 dagen en niet bereikt voor de behandeling armen vs. 22 dagen en 21 dagen voor de onbehandelde (uitgestelde behandeling) wapens respectievelijk.

In studie GS-93-107 uitgevoerd bij patiënten die na behandeling met andere middelen hadden een recidief, de mediane tijd tot retinitis progressie was 115 dagen.

virale resistentie

Volgend op *in vitro* selectie van ganciclovir resistente HCMV-isolaten kruisresistentie tussen ganciclovir en cidofovir werd gezien met ganciclovir-geselecteerde mutaties in het HCMV DNA polymerase gen, maar niet met mutaties in het UL97 gen. Geen kruisresistentie tussen foscarnet en cidofovir werd gezien met foscarnet-geselecteerde mutanten. Cidofovir geselecteerde mutanten hadden een mutatie in het DNA polymerase gen en werden kruis-resistent tegen ganciclovir, maar gevoelig voor foscarnet.

5.2 farmacokinetische eigenschappen

De belangrijkste eliminatieroute cidofovir was renale uitscheiding van onveranderd geneesmiddel door een combinatie van glomerulaire filtratie en tubulaire uitscheiding. Bij patiënten met normale nierfunctie, 80 tot 100% van de intraveneuze dosis teruggevonden in de urine gedurende 24 uur onveranderd cidofovir. Er zijn geen metabolieten van cidofovir zijn ontdekt in serum of urine van patiënten.

Na afloop van één uur infusie van cidofovir 5 mg / kg toegediend bij gelijktijdig oraal probenecide was de gemiddelde (± SD) serumconcentratie cidofovir 19,6 (± 7,18) ng / ml. De gemiddelde waarden van totaal serum klaring, distributievolume in steady-state en terminale eliminatie halfwaardetijd was respectievelijk 138 (± 36) ml / h / kg, 388 (± 125) ml / kg en 2,2 (± 0,5) h. . Dosisonafhankelijke kinetiek werd gedemonstreerd met enkelvoudige doses cidofovir gegeven over het dosisbereik 3-7,5 mg / kg.

In vitro eiwitbinding

In vitro eiwitbinding van cidofovir aan plasma of serum eiwit was 10% of minder via cidofovir concentratie 0,25 tot 25 ug / ml

5.3 Preklinische veiligheidsgegevens

Preklinische dierstudies aangetoond dat nefrotoxiciteit de belangrijkste dosis-limiterende toxiciteit van cidofovir. Bewijs nefroprotectief effect van probenecide werd aangetoond in een 52 weken durende studie bij cynomolgus apen toegediend cidofovir 2,5 mg / kg eenmaal per week intraveneus met 1 g probenecide oraal toegediend.

carcinogenese

In een intraveneuze toxiciteitsstudie van 26 weken werd een significante toename van de incidentie van mammaire adenocarcinoom waargenomen bij vrouwelijke ratten en kliercarcinomen Zymbal in mannelijke en vrouwelijke ratten bij subtherapeutische plasmaspiegels van cidofovir. In een afzonderlijke studie, eenmaal per week subcutaan injecties van cidofovir gedurende 19 opeenvolgende weken resulteerde in mammaire adenocarcinoom in vrouwelijke ratten bij doses van slechts 0,6 mg / kg / week. In beide studies werden tumoren waargenomen binnen 3 maanden na toediening. Geen tumoren werden waargenomen bij cynomolgusapen intraveneus cidofovir eenmaal per week gedurende 52 weken bij doses tot 2,5 mg / kg / week.

Mutageniciteit en reproductieve toxicologie

Studies hebben aangetoond dat cidofovir clastogeen *in vitro* 100 ug / ml en embryotoxisch bij ratten en konijnen.

Geen mutagene respons met cidofovir bij doses tot 5 mg / plaat in aanwezigheid en afwezigheid van metabole activatie uit rattenlever S-9 fractie in microbiële assays waarbij *Salmonella typhimurium* voor basenpaarsubstituties of frameshift mutaties (Ames) en *Escherichia coli* voor omgekeerde mutaties.

Een toename van de micronucleaire polychromatische erythrocyten werd waargenomen *in vivo* bij muizen die een hoge, toxische intraperitoneale dosis cidofovir (≥ 2000 mg / kg).

Cidofovir geïnduceerde chromosomale afwijkingen in humane perifere bloedlymfocyten *in vitro* zonder metabole activatie (S-9 fractie). Op de 4 niveaus van cidofovir (12,5 tot 100 ug / ml) getest, het percentage beschadigde metafasen en het aantal afwijkingen per cel verhoogd op een concentratie-afhankelijke wijze.

Mannelijke patiënten moeten worden geïnformeerd dat cidofovir verminderd testesgewicht en hypospermie bij dieren. Er werden geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid of algemene voortplanting werden gezien na eenmaal per week intraveneuze injecties van cidofovir in mannelijke ratten gedurende 13 opeenvolgende weken bij doses tot 15 mg / kg / week. Vrouwelijke ratten die eenmaal per week met 1,2 mg / kg / week of hoger voor maximaal 6 weken voorafgaand aan de paring en gedurende 2 weken na de paring had worpgrootte en levendgeborenen per worp en verhoogde vroege resorpties per worp gedaald. Peri- en postnatale ontwikkeling studies waarin vrouwelijke ratten ontvingen subcutane injecties van cidofovir eenmaal daags in doses tot 1,0 mg / kg / dag vanaf dag 7 van de dracht tot en met dag 21 na de bevalling (ongeveer 5 weken) resulteerde in geen nadelige effecten op de levensvatbaarheid, de groei, gedrag, seksuele rijping of reproductieve capaciteit bij de nakomelingen. Dagelijkse intraveneuze toediening van cidofovir tijdens de organogenese tot verminderde foetale lichaamsgewicht bij toediening aan zwangere ratten bij 1,5 mg / kg / dag aan zwangere konijnen met 1,0 mg / kg / dag. Trad een significante toename incidentie van externe, zacht weefsel en skeletafwijkingen zich in konijnen met 1,0 mg / kg / dag, wat ook matернаal toxisch was. De niet-waarneembaar effect doses voor embryotoxiciteit waren 0,5 mg / kg / dag bij ratten en 0,25 mg / kg / dag bij konijnen zacht weefsel en skeletafwijkingen zich in konijnen met 1,0 mg / kg / dag, wat ook matернаal toxisch was. De niet-waarneembaar effect doses voor embryotoxiciteit waren 0,5 mg / kg / dag bij ratten en 0,25 mg / kg / dag bij konijnen zacht weefsel en skeletafwijkingen zich in konijnen met 1,0 mg / kg / dag, wat ook matернаal toxisch was. De niet-waarneembaar effect doses voor embryotoxiciteit waren 0,5 mg / kg / dag bij ratten en 0,25 mg / kg / dag bij konijnen

6 Farmaceutische gegevens

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumhydroxide (voor pH - aanpassing)
Zoutzuur (voor pH - aanpassing) Water voor
injectie

6.2 onverenigbaarheden

Dit geneesmiddel mag niet gemengd met andere geneesmiddelen of oplosmiddelen behalve die in rubriek 6.6

6.3 houdbaarheid

2 jaar.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt worden.

Chemische en fysische stabiliteit is aangetoond tot 24 uur bij 2-8 ° C als bijmenging onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden. Opslag na 24 uur of invriezen wordt niet aanbevolen. Gekoelde oplossingen moeten worden opgewarmd tot kamertemperatuur voor gebruik.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 ° C. Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het verdunde geneesmiddel, zie paragraaf 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ml glazen flesjes met een nominaal 5 ml vulvolume duidelijk. De houder / afsluitende onderdelen omvatten: type I duidelijk zeer resistent borosilicaat glazen flacons, donkergrijs broombutylrubber stop en aluminium verzegeling met een afscheurbaar kunststof lus. Elke verpakking bevat een 5 ml flesje.

Cidofovir 75 mg / ml concentraat voor oplossing voor infusie wordt geleverd in injectieflacons voor eenmalig gebruik. Gedeeltelijk gebruikte flacons moeten worden weggegooid

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Wijze van bereiding en toediening

Cidofovir 75 mg / ml concentraat voor oplossing voor infusie injectieflacons moet visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring voor toediening.

Met een spuit van aseptisch welke dosis cidofovir van de flacon naar een infusiezak met 100 ml 0,9% (normale) zoutoplossing en meng. Het volledige volume moet intraveneus worden geïnfuseerd in de patiënt met een constante snelheid gedurende 1 uur met gebruik van een standaard infuuspomp. Het moet worden toegediend door beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg voldoende ervaring in de behandeling van AIDS-patiënten.

De chemische en fysische stabiliteit van Cidofovir 75 mg / ml concentraat voor oplossing voor infusie vermengd met zoutoplossing is aangetoond in glazen flessen, in infuuszakken bestaande uit polyvinylchloride (PVC) of ethyleen / propyleencopolymeer en PVC gebaseerde geventileerde IV toediening sets. Andere soorten IV set buizen en infuuszakken zijn niet onderzocht.

Compatibiliteit met Ringer-oplossing, heeft Ringer's lactaat-oplossing of bacteriostatische infusievloeistoffen niet geëvalueerd.

Behandeling en verwijdering

Adequate voorzorgsmaatregelen waaronder het gebruik van de juiste veiligheidsuitrusting worden aanbevolen voor de voorbereiding, het beheer en de verwijdering van cidofovir. De bereiding van cidofovir gereconstitueerde oplossing worden uitgevoerd in een laminaire stroming bioveiligheidskast. Personeel de voorbereiding van de bereide oplossing moet chirurgische handschoenen, een veiligheidsbril en een gesloten voorzijde chirurgische schort met aansluitende boorden te dragen. Als cidofovir aanraking komt met de huid, wassen membranen en

Met veel water spoelen. Overmaat cidofovir en andere materialen in het mengsel bereiding en toediening dienen in een lekvrije, naalddichte afvalcontainer geplaatst. Ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Het verkrijgen van probenecide

Probenecide wordt niet geleverd met cidofovir en moet worden verkregen via de registratiehouder van probenecide. In geval van moeilijkheden bij het verkrijgen van probenecide de lokale vertegenwoordiger van de registratiehouder cidofovir 75 mg / ml concentraat voor oplossing voor infusie moet worden voor informatie (zie ook rubrieken 4.2 en 4.4).

7 REGISTRATIEHOUDER

Tillomed Laboratories Limited

220 Butterfield

grote Marlings

Luton, LU2 8DL

Verenigd Koninkrijk

8 NUMMER (S)

PL 11311/0587

9 Datum van eerste vergunning / hernieuwing van de vergunning

2016/10/06

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

2017/11/10