

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Cidofovir Tillomed 75 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml obsahuje dihydrát cidofoviru zodpovedajúci 75 mg cidofoviru.

Jedna 5 ml injekčná liekovka obsahuje dihydrát cidofoviru zodpovedajúci 375 mg cidofoviru.

Pomocná látka so známym účinkom

Jeden ml obsahuje 11,4 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát)

Číry a bezfarebný roztok.

Rozsah osmolarity (medzi 550 mOsmol/l a 650 mOsmol/l).

Koncentrát na infúzny roztok je upravený na pH 7,4.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Cidofovir Tillomed je indikovaný dospelým na liečbu CMV (cytomegalovírusovej) retinitídy so syndrómom získanej imunitnej nedostatočnosti (*acquired immunodeficiency syndrome*, AIDS), ktorí nemajú porušené obličkové funkcie. Liek sa má podávať len vtedy, keď sa iné lieky považujú za nevhodné.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má naordinovať lekár so skúsenosťami s liečením HIV infekcie.

Pred každým podaním cidofoviru sa majú vyšetriť hladiny kreatinínu v sére a proteínov v moči. Liek sa musí podávať s perorálnym probenecidom a intravenóznym infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) tak, ako je uvedené nižšie (pozri príslušné odporúčania v časti 4.4 a informáciu o zaobstaraní probenecidu v časti 6.6).

Dávkovanie

Dospelí:

Úvodná liečba:

Odporúčaná dávka cidofoviru je 5 mg/kg telesnej hmotnosti (podaná vo forme intravenózneho infúzie konštantnou rýchlosťou počas 1 hodiny), ktorá sa podáva raz za týždeň počas dvoch po sebe nasledujúcich týždňov.

Udržiavacia liečba:

Po uplynutí dvoch týždňov od ukončenia úvodnej liečby sa odporúča udržiavacia dávka cidofoviru 5 mg/kg telesnej hmotnosti (podaná vo forme intravenózneho infúzie konštantnou rýchlosťou počas

1 hodiny), ktorá sa podáva raz za dva týždne. Prerušenie udržiavacej liečby cidofovirom sa má posúdiť v súlade s lokálnymi odporúčaniami pre liečbu pacientov s infekciou HIV.

Staršie osoby:

Bezpečnosť a účinnosť cidofoviru nebola stanovená pre liečbu CMV ochorenia u pacientov starších ako 60 rokov. Keďže staršie osoby majú často zníženú glomerulárnu filtráciu, treba venovať špeciálnu pozornosť vyhodnocovaniu obličkových funkcií pred a počas podávania tohto lieku.

Renálna insuficiencia:

Renálna insuficiencia [klírens kreatinínu ≤ 55 ml/min alebo $\geq 2+$ proteinúria (≥ 100 mg/dl)] je kontraindikáciou pre použitie cidofoviru (pozri časti 4.3 a 4.4).

Hepatálna insuficiencia:

Bezpečnosť a účinnosť cidofoviru nebola stanovená u pacientov s ochorením pečene, a preto sa má u tejto skupiny pacientov používať s opatrnosťou.

Pediatrická populácia:

Bezpečnosť a účinnosť cidofoviru u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podania

Intravenózne použitie

Opatrenia, ktoré sa majú prijať pred zaobchádzaním alebo podaním lieku:

Pri príprave, podávaní a likvidácii cidofoviru sa odporúča dodržiavať primerané preventívne opatrenia vrátane použitia vhodných ochranných prostriedkov. Príprava rekonstituovaného roztoku cidofoviru sa má vykonávať v biologickom bezpečnostnom boxe s laminárnym prúdením vzduchu. Zamestnanci, ktorí pripravujú rekonstituovaný roztok, majú používať chirurgické rukavice, ochranné okuliare a spredu zapínateľný chirurgický plášť so zapnutými manžetami. Ak dôjde ku kontaktu cidofoviru s kožou, dôkladne ju umyte a opláchnite prúdom vody (pozri časť 6.6).

Odporúčaná dávka, frekvencia ani rýchlosť infúzie sa nesmie prekročiť. Liek sa musí pred podaním zriediť v 100 ml infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Celý objem sa má podávať pacientom infúziou konštantnou rýchlosťou počas 1 hodiny pomocou štandardnej infúznej pumpy. Na minimalizáciu potenciálnej nefrotoxicity je nutné s každou infúziou Cidofoviru Tillomed podať perorálny probenecid a infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (pozri časť 4.4).

Chladené roztoky sa majú pred použitím nechať zohriať na izbovú teplotu.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Podávanie cidofoviru je kontraindikované u pacientov, ktorí nemôžu dostávať probenecid alebo iné lieky obsahujúce sulfónamidy (pozri časť 4.4 Prevencia nefrotoxicity).

Cidofovir je kontraindikovaný u pacientov s renálnou insuficienciou (pozri časť 4.2).

Súbežné podávanie cidofoviru a iných potenciálne nefrotoxických látok je kontraindikované (pozri časť 4.4).

Priama intraokulárna injekcia cidofoviru je kontraindikovaná; priama injekcia môže byť spojená so významným poklesom vnútroočného tlaku a poruchou zraku.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liek sa má infúzne podávať len do žíl s dostatočným prietokom krvi, aby sa zabezpečilo jeho rýchle riedenie a distribúcia.

Bezpečnosť a účinnosť cidofoviru nebola preukázaná pre iné ochorenia ako CMV retinitída u dospelých s AIDS.

Renálna insuficiencia/hemodialýza

U pacientov s klírensom kreatinínu ≤ 55 ml/min alebo proteinúriou $\geq 2+$ (≥ 100 mg/dl) sa liečba cidofovirom nesmie začať, keďže nie sú známe optimálne úvodné a udržiavacie dávky pre pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek. Účinnosť a bezpečnosť cidofoviru sa pri takýchto podmienkach nestanovila.

Ukázalo sa, že vysokoprietoková hemodialýza znižuje sérové hladiny cidofoviru približne o 75 %. Podiel dávky extrahovanej počas hemodialýzy je $51,9 \pm 11,0$ %.

Nefrotoxická

Nefrotoxická závislá od dávky je hlavným toxickým faktorom limitujúcim dávku pri podaní cidofoviru (pozri časť 4.8.). Bezpečnosť cidofoviru sa nehodnotila u pacientov, ktorí užívali iné známe potenciálne nefrotoxické látky (napr. tenofovir, aminoglykozidy, amfotericín B, foskarnet, intravenózne pentamidín, adefovir a vankomycín).

Cidofovir sa nemá podávať súbežne s liekmi obsahujúcimi tenofovir-dizoproxil-fumarát z dôvodu rizika Fanconiho syndrómu (pozri časť 4.5).

Liečbu potenciálne nefrotoxickými liekmi sa odporúča ukončiť aspoň 7 dní pred začatím liečby cidofovirom.

U pacientov liečených cidofovirom v dávke 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg alebo 10,0 mg/kg bez súbežného podania probenecidu vznikli príznaky poškodenia buniek proximálneho tubulu vrátane glykozúrie, poklesu fosfátov v sére, kyseliny močovej a bikarbonátov a zvýšenia kreatinínu v sére. U niektorých pacientov boli prejavy nefrotoxicity čiastočne reverzibilné. Súbežné použitie probenecidu je nevyhnutné na zníženie rizika výraznej nefrotoxicity cidofoviru na úroveň, ktorá vedie k akceptovateľnému pomeru prínosu/rizika liečby cidofovirom.

Prevenia nefrotoxicity

Liečba musí byť spojená s perorálnym podaním probenecidu a dostatočným intravenóznym predhydratovaním infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (pozri časť 6.6 ohľadne informácií o zaobstaraní probenecidu). Všetky klinické skúšania relevantné pre hodnotenie klinickej účinnosti cidofoviru sa uskutočnili pri súbežnom podávaní probenecidu s cidofovirom. Dva gramy probenecidu sa majú podať 3 hodiny pred dávkou cidofoviru a jeden gram probenecidu po 2 hodinách a znovu po 8 hodinách po ukončení 1-hodinovej infúzie cidofoviru (celková dávka 4 gramy). Na zníženie výskytu nauzey a/alebo vracania spojených s podávaním probenecidu treba pacientov poučiť, aby sa pred každou dávkou probenecidu najedli. Môže však byť potrebné použitie antiemetík.

U pacientov s príznakmi alergie alebo precitlivenosti na probenecid (napr. vyrážka, horúčka, triaška a anafylaxia) treba zvážiť profylaktické alebo terapeutické použitie príslušného antihistaminika a/alebo paracetamolu.

Podanie cidofoviru je kontraindikované u pacientov, ktorí nemôžu užiť probenecid kvôli klinicky závažnej precitlivenosti na toto liečivo alebo liek alebo na iné lieky obsahujúce sulfónamidy (pozri časť 4.3). Použitie cidofoviru bez súbežného podania probenecidu sa klinicky neskúmalo. Použitie desenzibilizačnej kúry probenecidu sa neodporúča.

Okrem probenecidu musia pacienti intravenózne dostať celkovo jeden liter infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) bezprostredne pred každou infúziou cidofoviru. Pacienti, ktorí dokážu tolerovať zvýšený prívod tekutín, môžu dostať intravenózne celkovo až 2 litre infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) s každou dávkou cidofoviru. Prvý liter infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) sa má podať počas 1 hodiny bezprostredne pred infúziou cidofoviru. Druhý liter, ak sa podáva, sa má infúzne podať počas 1 - 3 hodín, pričom infúzia má začať súbežne s infúziou cidofoviru alebo ihneď po ukončení infúzie cidofoviru.

Ak sa zvýši kreatinín v sére o $\geq 44 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 0,5 \text{ mg/dl}$), alebo ak sa vyvinie trvalá proteinúria $\geq 2+$, má sa liečba cidofovirom ukončiť a odporúča sa intravenózna hydratácia. Ak pacienti vykazujú proteinúriu $\geq 2+$, treba ich intravenózne hydratovať a vyšetrenie opakovať. Ak po hydratácii proteinúria $\geq 2+$ stále pretrváva, liečba cidofovirom sa má ukončiť. Pokračovanie podávania cidofoviru u pacientov s pretrvávajúcou proteinúriou $\geq 2+$ aj po intravenóznei hydratácii môže viesť k ďalším príznakom poškodenia proximálnych tubulov vrátane glykozúrie, poklesu fosfátov v sére, kyseliny močovej a bikarbonátov v sére a zvýšenia kreatinínu v sére.

Pri zmenách obličkových funkcií sa vyžaduje liečbu cidofovirom prerušiť, prípadne ukončiť. Pomer prínosu a rizika opätovného podávania cidofoviru u tých pacientov, ktorí sa úplne zotavili z renálnej toxicity spojenej s cidofovirom, sa zatiaľ nevyhodnotil.

Monitorovanie pacientov

Proteinúria sa javí ako včasný a citlivý indikátor nefrotoxicity navodenej cidofovirom. U pacientov, ktorí užívajú cidofovir, sa musí stanoviť hladina kreatinínu v sére a proteínov v moči zo vzoriek získaných do 24 hodín pred podaním každej dávky cidofoviru. Pred každým podaním cidofoviru sa má tiež vyšetriť diferenciálny počet bielych krviniek (pozri časť 4.8).

Očné udalosti

Pacienti, ktorí dostávajú cidofovir, majú byť poučení o potrebe pravidelných kontrolných oftalmologických vyšetrení za účelom odhalenia možného výskytu uveitídy/iritídy a hypotónie oka. V prípade výskytu uveitídy/iritídy sa má liečba cidofovirom ukončiť, ak nedôjde k odpovedi na liečbu lokálnym kortikosteroidom alebo ak sa nález zhorší, alebo ak sa iritída/uveitída znovu objaví po predchádzajúcej úspešnej liečbe.

Iné

Cidofovir sa má u ľudí považovať za potenciálny karcinogén (pozri časť 5.3).

Pri zvažovaní liečby cidofovirom u pacientov s diabetes mellitus je potrebná opatrnosť vzhľadom na potenciálne zvýšené riziko vzniku očnej hypotónie.

Mužskí pacienti majú byť poučení, že cidofovir zapríčinil u zvierat pokles hmotnosti semenníkov a hypospermiu. Aj keď sa tieto zmeny nepozorovali v klinických štúdiách s cidofovirom, môžu sa vyskytnúť u ľudí a zapríčiniť neplodnosť. Mužom má byť odporúčané, aby používali bariérovú antikoncepcnú metódu počas liečby a ešte 3 mesiace po liečbe cidofovirom (pozri časti 4.6 a 5.3).

Je potrebné pokračovať v primeraných opatreniach zameraných na prevenciu prenosu HIV.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 11,4 mg sodíka na 1 ml, čo zodpovedá 0,57 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Existuje riziko, že súbežná liečba cidofoviru s liekmi obsahujúcimi tenofovir-dizoproxil-fumarát môže spôsobiť farmakodynamickú interakciu a zvýšiť riziko Fanconiho syndrómu (pozri časť 4.4).

Probenecid zvyšuje AUC zidovudínu. Pacienti, ktorí užívajú oba lieky, majú byť starostlivo monitorovaní vzhľadom na zidovudínom indukovanú hematologickú toxicitu.

V prípade iných nukleozidových inhibítoroch reverznej transkriptázy (*nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NRTI), ktoré sa podávajú súbežne s probenecidom, sa majú vziať do úvahy ich jednotlivé informácie pri predpisovaní na oboznámenie sa s príslušnými odporúčaniami. Interakcie cidofoviru/probenecidu a anti-HIV liekov alebo liekov používaných na liečbu bežných chronických vírusových infekcií v tejto populácii, ako napríklad hepatitídy vyvolanej HCV a HBV, sa v klinických skúšaní neskúmali.

Je známe, že probenecid zvyšuje expozíciu mnohých liečiv (napr. paracetamolu, acikloviru, inhibítorov angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, kyseliny aminosalicylvej, barbiturátov, benzodiazepínov, bumetanidu, klofibrátu, metotrexátu, famotidínu, furosemidu, nesteroidových antiflogistík, teofylínu a zidovudínu).

Preto pri súbežnom predpisovaní cidofoviru/probenecidu s inými liekmi je dôležité, aby sa lekári predpisujúci probenecid oboznámili s jeho aktuálnym Súhrnom charakteristických vlastností lieku (alebo s vhodným referenčným dokumentom o lieku) a príslušnými informáciami o predpisovaní iných súčasne podávaných liekov za účelom získania úplných informácií týkajúcich sa liekových interakcií a ďalších vlastností daného lieku.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien

Vzhľadom na genotoxický potenciál cidofoviru (pozri časť 5.3), ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a až do šiestich mesiacov po liečbe cidofovirom.

Mužom sa odporúča používať účinnú antikoncepciu a nesploďiť dieťa počas liečby a až do troch mesiacov po liečbe cidofovirom.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití cidofoviru u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Cidofovir sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa cidofovir/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Laktácia má byť počas liečby cidofovirom ukončená.

Fertilita

Nie sú k dispozícii štúdie vplyvu cidofoviru na fertilitu u mužov alebo žien. Mužskí pacienti majú byť poučení, že cidofovir zapríčinil u zvierat pokles hmotnosti semenníkov a hypospermiu. Aj keď sa tieto zmeny nepozorovali v klinických štúdiách s cidofovirom, môžu sa vyskytnúť u ľudí a zapríčiniť neplodnosť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Cidofovir má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby cidofovirom sa môžu vyskytnúť nežiaduce reakcie, ako je asténia. Lekárovi sa odporúča, aby prediskutoval tento problém s pacientom a podľa stavu ochorenia a znášanlivosti lieku poskytol individuálne odporúčania.

4.8 Nežiaduce účinky

Nižšie uvedená tabuľka uvádza nežiaduce reakcie zistené v klinických skúšaníach alebo v rámci dohľadu po uvedení lieku na trh, zoradené podľa triedy orgánových systémov (*system organ class*, SOC) a frekvencie výskytu. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), *zriedkavé* ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), *veľmi zriedkavé* ($< 1/10\,000$) alebo neznáme (z dostupných údajov). Nežiaduce reakcie zaznamenané na základe skúseností po uvedení lieku na trh sú uvedené kurzívou.

Nežiaduce reakcie možno alebo pravdepodobne súvisiace s cidofovirom vychádzajúce zo skúseností z klinických skúšaní a z dohľadu nad liekmi po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté	neutropénia
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	bolesť hlavy
Poruchy oka	
Časté	iritída, uveitída, hypotónia oka (pozri časť 4.4)
Poruchy ucha a labyrintu	
Neznáme	<i>porucha sluchu</i>
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté	dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	nauzea, vracanie
Časté	hnačka
Neznáme	<i>pankreatitída</i>
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté	alopécia, vyrážka
Poruchy obličiek a močových ciest	
Veľmi časté	proteinúria, zvýšený kreatinín v krvi (pozri časť 4.4)
Časté	<i>renálne zlyhanie</i>
Menej časté	<i>získaný Fanconiho syndróm</i>
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	asténia, horúčka
Časté	triaška

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady zlyhania obličiek (ako aj príhody možno zapríčinené zlyhaním obličiek, napr. zvýšenie kreatinínu v krvi, proteinúria, glykozúria), pričom niektoré z nich boli smrteľné. Hlásené boli prípady akútneho zlyhania obličiek už po jednej alebo dvoch dávkach cidofoviru.

V prípade akéhokoľvek nálezu glykozúrie, proteinúrie/aminoacidúrie, hypourikémie, hypofosfatémie a/alebo hypokaliémie sa má okamžite predpokladať Fanconiho syndróm v súvislosti s cidofovirom.

Nasledujúca tabuľka uvádza nežiaduce reakcie zo skúseností z klinických skúšaní, ktoré možno alebo pravdepodobne súvisia s probenecidom:

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Poruchy nervového systému	
Časté	bolesť hlavy
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	nauzea, vracanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté	vyrážka
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	horúčka
Časté	asténia, triaška

Okrem uvedeného môže probenecid zapríčiniť aj iné nežiaduce reakcie vrátane anorexie, bolesti d'asiem, návalov tepla, alopecie, závratov, anémie a polakizúrie. Vyskytli sa reakcie z precitlivenosti vrátane dermatitídy, pruritu, urtikárie a zriedkavo anafylaxia a Stevensov-Johnsonov syndróm. Boli hlásené prípady leukopénie, nekrózy pečene, nefrotického syndrómu a aplastickej anémie. Vyskytla sa aj hemolytická anémia, ktorá môže súvisieť s deficitom G6DP. Preto je pri súbežnom predpisovaní probenecidu s cidofovirom dôležité, aby sa lekári predpisujúci probenecid oboznámili s jeho

aktuálnym Súhrnom charakteristických vlastností lieku (alebo s vhodným referenčným dokumentom o lieku) za účelom získania úplných informácií o bezpečnostnom profile lieku a o ďalších vlastnostiach tohto lieku.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Boli hlásené dva prípady predávkovania cidofovirom. V oboch prípadoch sa predávkovanie vyskytlo počas prvej úvodnej dávky a ďalšia liečba cidofovirom nebola podávaná. Jeden pacient dostal jednorazovú dávku 16,4 mg/kg a druhý pacient dostal jednorazovú dávku 17,3 mg/kg.

Príznaky

U jedného z týchto pacientov sa zaznamenali ľahké prechodné zmeny v obličkových funkciách, zatiaľ čo druhý pacient nemal žiadne zmeny v obličkových funkciách (pozri časť 4.4).

Manažment

Obaja pacienti boli hospitalizovaní a dostali profylaktickú liečbu perorálnym probenecidom a intenzívnu hydratáciu počas 3 až 7 dní.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, nukleozidy a nukleotidy s výnimkou inhibítorov reverznej transkriptázy, ATC kód: J05AB12

Všeobecná charakteristika

Cidofovir je analóg cytidínu, s *in vitro* a *in vivo* aktivitou proti ľudskému cytomegalovírusu (*human cytomegalovirus*, HCMV). Kmene HCMV rezistentné na ganciklovir môžu byť ešte citlivé na cidofovir.

Mechanizmus účinku

Cidofovir potláča replikáciu HCMV tým, že selektívne inhibuje syntézu vírusovej DNA. Biochemické údaje nasvedčujú, že cidofovírium-difosfát, aktívny intracelulárny metabolit cidofoviru, selektívne inhibuje DNA-polymerázy HSV-1, HSV-2 a HCMV.

Cidofovírium-difosfát inhibuje tieto vírusové polymerázy v koncentráciách 8- až 600-krát nižších než sú koncentrácie potrebné na inhibíciu ľudských bunkových DNA-polymeráz alfa, beta a gama. Zabudovanie cidofoviru do vírusovej DNA spôsobuje zníženie rýchlosti syntézy vírusovej DNA.

Cidofovir prechádza do buniek vo fluidnej fáze endocytózy a fosforyluje sa na cidofovírium-monofosfát a následne na cidofovírium-difosfát. Predĺžený antivírusový účinok cidofoviru súvisí s polčasmi jeho metabolitov; difosfát cidofoviru pretrváva v bunkách s polčasom 17 - 65 hodín a fosfato-cholínová zlúčenina cidofoviru má polčas 87 hodín.

Antivírusový účinok

Cidofovir je *in vitro* účinný proti HCMV, ktorý patrí do čeľade *Herpesviridae*. Antivírusový účinok sa pozoruje pri koncentráciách signifikantne nižších než sú tie, ktoré spôsobujú bunkovú smrť.

In vitro citlivosť na cidofovir je uvedená v nasledujúcej tabuľke:

Inhibícia množenia vírusu v bunkovej kultúre účinkom cidofoviru
--

Vírus	IC ₅₀ (μM)
izoláty divokého typu CMV	0,7 (± 0,6)
CMV izoláty rezistentné na ganciklovir	7,5 (± 4,3)
CMV izoláty rezistentné na foskarnet	0,59 (± 0,07)

In vivo aktivita proti HCMV sa potvrdila v kontrolovaných klinických štúdiách s cidofovirom v liečbe CMV retinitídy u pacientov s AIDS, ktoré dokázali štatisticky významné predĺženie času do progresie CMV retinitídy u pacientov užívajúcich cidofovir v porovnaní s kontrolnými pacientami. Medián času do progresie retinitídy v dvoch štúdiách účinnosti (GS-93-106 a GS-93-105) bol v ramenách s liečbou 120 dní resp. sa nedosiahol, oproti 22 resp. 21 dňom v ramenách bez liečby (s odloženou liečbou), v uvedenom poradí.

V štúdi GS-93-107 vykonanej na pacientoch s relapsom po liečbe inými liekmi bol medián času do progresie retinitídy 115 dní.

Vírusová rezistencia

Po *in vitro* selekcii izolátov HCMV rezistentných na ganciklovir sa pozorovala skrížená rezistencia medzi ganciklovirom a cidofovirom u mutácií vyvolaných ganciklovirom na géne HCMV DNA-polymerázy, nie však u mutácií na géne UL97. U mutácií selektovaných foskarnetom sa nepozorovala žiadna skrížená rezistencia medzi foskarnetom a cidofovirom. Mutanty selektované cidofovirom mali mutáciu na géne pre DNA-polymerázu a skríženú rezistenciu voči ganciklovirom, boli však citlivé na foskarnet.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hlavná cesta eliminácie cidofoviru je vylučovanie nezmeneného liečiva obličkami, kombináciou glomerulárnej filtrácie a tubulárnej sekrécie. U pacientov s normálnou funkciou obličiek sa 80 až 100 % intravenózne dávky cidofoviru vylúčilo v moči do 24 hodín v nezmenenej forme. V sére ani v moči pacientov sa nezistili žiadne metabolity cidofoviru.

Na konci jednodňovej infúzie cidofoviru v dávke 5 mg/kg, podávanej súbežne s probenecidom perorálne, bola priemerná (± SD) koncentrácia cidofoviru v sére 19,6 (± 7,18) μg/ml. Priemerná hodnota celkového sérového klírensu bola 138 (± 36) ml/h/kg, distribučného objemu v rovnovážnom stave 388 (± 125) ml/kg a terminálneho eliminačného polčasu 2,2 (± 0,5) h. Kinetika nezávislá od dávky sa dokázala pre jednorazové dávky cidofoviru v stanovenom rozsahu dávok 3 až 7,5 mg/kg.

In vitro väzba na bielkoviny

In vitro väzba cidofoviru na plazmatické alebo sérové bielkoviny bola 10 % alebo menej v rozsahu koncentrácií cidofoviru 0,25 až 25 μg/ml.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické štúdie na zvieratách preukázali, že nefrotoxicita bola hlavnou dávkou limitujúcou toxicitou cidofoviru. Dôkaz o nefroprotektívnom účinku probenecidu poskytla 52-týždňová štúdia vykonaná na makakoch dlhochvostých, ktorým sa cidofovir intravenózne podával raz týždenne v dávke 2,5 mg/kg spolu s probenecidom 1 g podávaným perorálne.

Karcinogenéza

V 26-týždňovej štúdiu intravenózne toxicity došlo k signifikantnému zvýšeniu výskytu adenokarcinómu prsnej žľazy u samíc potkanov a karcinómu Zymbalovej žľazy u samcov a samíc potkanov pri subterapeutických plazmatických hladinách cidofoviru. V samostatnej štúdiu viedlo podávanie cidofoviru vo forme subkutánnej injekcie raz týždenne počas 19 po sebe nasledujúcich týždňov k vzniku adenokarcinómu prsnej žľazy u samíc potkanov v takých nízkych dávkach ako 0,6 mg/kg/týždeň. V oboch štúdiách sa pozoroval vznik nádorov počas 3 mesiacov podávania lieku. U makakov dlhochvostých, ktorým sa podával cidofovir intravenózne raz týždenne počas 52 týždňov v dávkach až do 2,5 mg/kg/týždeň, sa nepozoroval vznik žiadnych nádorov.

Mutagenita a reprodukčná toxicita

Štúdie dokázali, že cidofovir je klastogénny *in vitro* pri 100 µg/ml a je embryotoxický u potkanov a králikov.

Žiadna mutagénna odpoveď nevznikla pri dávkach cidofoviru až do 5 mg/kultivačnú platňu v prítomnosti aj neprítomnosti metabolickej aktivácie pomocou frakcie S-9 potkanej pečene, v mikrobiálnych testoch zahŕňajúcich *Salmonella typhimurium* pre substitúciu báзовých párov alebo mutácií s posunom čítacieho rámca (Amesov test) a *Escherichia coli* pre reverzné mutácie.

Zvýšená tvorba mikrojadrových polychromatických erytrocytov sa pozorovala *in vivo* u myši, ktoré dostávali vysoké toxické dávky cidofoviru intraperitoneálne ($\geq 2\,000$ mg/kg).

Cidofovir indukoval *in vitro* chromozómové aberácie na ľudských lymfocytoch z periférnej krvi bez metabolickej aktivácie (S-9 frakcia). Pri 4 sledovaných hladinách cidofoviru (12,5 až 100 µg/ml) sa percento poškodených metafáz a počet aberácií na bunku zvyšovalo v závislosti od koncentrácie. Mužskí pacienti majú byť poučení, že cidofovir zapríčinil u zvierat pokles hmotnosti semenníkov a hypospermiu. Žiadne nežiaduce účinky na fertilitu alebo všeobecne na reprodukciu sa nepozorovali po podávaní cidofoviru intravenózne raz za týždeň u samcov potkanov počas 13 po sebe nasledujúcich týždňov v dávkach až do 15 mg/kg/týždeň. Samice potkanov, ktorým sa intravenózne podával cidofovir raz za týždeň v dávke 1,2 mg/kg/týždeň alebo vyššej počas 6 týždňov pred párením a počas 2 týždňov po párení, mali zníženú veľkosť vrhov a nižší počet živonarodených mláďat vo vrhu a zvýšený počet včasných resorpcií plodov vo vrhu. Peri- a postnatálne vývojové štúdie, v ktorých samice potkanov dostávali subkutánne injekcie cidofoviru raz denne v dávkach až do 1,0 mg/kg/deň od 7. dňa gestácie do 21. dňa po pôrode (približne 5 týždňov), nepotvrdili žiadne nežiaduce účinky na životaschopnosť, rast, správanie, pohlavné dozrievanie alebo reprodukčnú schopnosť mláďat. Denné intravenózne podávanie cidofoviru počas obdobia organogenézy viedlo k zníženiu telesnej hmotnosti plodu, keď sa podával breživým potkanom v dávke 1,5 mg/kg/deň a breživým králikom v dávke 1,0 mg/kg/deň. Signifikantné zvýšenie početnosti fetálnych vonkajších anomálií, anomálií mäkkých tkanív a kostných anomálií sa vyskytlo u králikov pri dávkach 1,0 mg/kg/deň, ktoré boli toxické aj pre samotné brezivé samičky. Dávky bez pozorovateľného účinku na embryotoxicitu boli u potkanov 0,5 mg/kg/deň a 0,25 mg/kg/deň u králikov.

6 FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydroxid sodný (na úpravu pH)
kyselina chlorovodíková (koncentrovaná) (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Čas použiteľnosti nariadeného lieku:

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku počas používania bola preukázaná po dobu 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa musí liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností nemajú presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C, pokiaľ sa riedenie neuskutočnilo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Neuchovávať v chladničke alebo mrazničke. Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenená injekčná liekovka s brómbutylovou gumenou zátkou a hliníkovým tesnením s plastovým vyklápacím viečkom. Jedno balenie obsahuje jednu injekčnú liekovku s objemom 5 ml.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Na jednorazové použitie

Spôsob prípravy a podania

Injekčné liekovky Cidofoviru Tillomed sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť pevných častíc a zmeny zafarbenia.

Pomocou injekčnej striekačky sa za aseptických podmienok preniesie vhodná dávka cidofoviru z injekčnej liekovky do infúzneho vaku obsahujúceho 100 ml infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a dôkladne sa premieša. Celý objem sa má podať pacientovi intravenóznou infúziou konštantnou rýchlosťou počas 1 hodiny pomocou štandardnej infúznej pumpy. Podávať ho majú zdravotnícki pracovníci s dostatočnými skúsenosťami so starostlivosťou o pacientov s AIDS. Chladené roztoky sa pred použitím majú nechať zohriať na izbovú teplotu.

Roztoky majú byť číre a prakticky bez častíc.

Chemická a fyzikálna stabilita Cidofoviru Tillomed zmiešaného s infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) sa preukázala v sklenených fľašiach, infúzných vakoch zložených buď z polyvinylchloridu (PVC) alebo etylén/propylénového kopolyméru a v PVC i.v. súpravách s ventilom. Iné typy i.v. súprav s hadičkami a infúzných vakov sa neskúmali.

Kompatibilita s Ringerovým roztokom, s Ringerovým roztokom s laktátom alebo bakteriostatickými infúznymi roztokmi sa nehodnotila.

Opatrenia, ktoré sa majú prijať pred zaobchádzaním alebo podaním lieku:

Pri príprave, podávaní a likvidácii cidofoviru sa odporúča dodržiavať primerané preventívne opatrenia vrátane použitia vhodných ochranných prostriedkov. Príprava rekonstituovaného roztoku cidofoviru sa má vykonávať v biologickom bezpečnostnom boxe s laminárnym prúdením vzduchu. Zamestnanci, ktorí pripravujú rekonstituovaný roztok, majú používať chirurgické rukavice, ochranné okuliare a spredu zapínateľný chirurgický plášť so zapnutými manžetami. Ak dôjde ku kontaktu cidofoviru s kožou, dôkladne ju umyte a opláchnite prúdom vody (pozri časť 6.6).

Odporúčaná dávka, frekvencia ani rýchlosť infúzie sa nesmú prekročiť. Liek sa musí pred podaním zriediť v 100 ml infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Celý objem sa má podávať pacientom infúziou konštantnou rýchlosťou počas 1 hodiny pomocou štandardnej infúznej pumpy. Na minimalizáciu potenciálnej nefrotoxicity je nutné s každou infúziou lieku Cidofovir Tillomed podať perorálny probenecid a infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (pozri časť 4.4).

Manipulácia a likvidácia

Pri príprave, podávaní a likvidácii cidofoviru sa odporúča dodržiavať primerané preventívne opatrenia vrátane použitia vhodných ochranných prostriedkov. Príprava rekonstituovaného roztoku cidofoviru sa má vykonávať v biologickom bezpečnostnom boxe s laminárnym prúdením vzduchu. Zamestnanci, ktorí pripravujú rekonstituovaný roztok, majú používať chirurgické rukavice, ochranné okuliare a spredu zapínateľný chirurgický plášť so zapnutými manžetami. Ak dôjde ku kontaktu cidofoviru s kožou, dôkladne ju umyte a opláchnite prúdom vody. Zvyšky cidofoviru a všetky ostatné materiály použité pri príprave zmesi a jej podaní sa majú uložiť do nepriepustnej a prepichnutiu odolnej nádoby

určenej na likvidáciu. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Čiastočne použité injekčné liekovky sa musia zlikvidovať.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Tillomed Malta Limited
Tower Business Centre 2nd Floor
Tower Street, Swatar
BKR4013 Birkirkara
Malta

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

42/0093/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2026