

Sp. zn. sukls290426/2023

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1 NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cidofovir Tillomed 75 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2 KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje dihydrát cidofoviru odpovídající 75 mg cidofoviru.

Jedna 5ml injekční lahvička obsahuje dihydrát cidofoviru odpovídající 375 mg cidofoviru.

Pomocné látky

Jeden ml obsahuje 11,4 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3 LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát)

Čirý a bezbarvý roztok.

Rozmezí osmolality (mezi 550 mosmol/l a 650 mosmol/l).

Koncentrát pro infuzní roztok je upraven na hodnotu pH 7,4.

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Cidofovir Tillomed je indikován k léčbě CMV retinitidy u dospělých se syndromem získané imunodeficience (AIDS) a bez poruchy renální funkce. Cidofovir Tillomed se má používat pouze v případech, kdy jsou jiné léky považovány za nevhodné.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být předepsána lékařem se zkušenostmi s léčbou infekce HIV.

Před každým podáním přípravku Cidofovir Tillomed mají být vyšetřeny koncentrace kreatininu v séru a bílkoviny v moči. Cidofovir Tillomed je nutné podávat současně s perorálním probenecidem a intravenózním infuzním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), jak je popsáno níže (viz bod 4.4 pro příslušná doporučení a bod 6.6 pro informace o získání probenecidu).

Dávkování

Dospělí:

Zahajovací léčba:

Doporučená dávka cidofoviru je 5 mg/kg tělesné hmotnosti (podaná jako intravenózní infuze při konstantní rychlosti během 1 hodiny) podávaná jednou týdně dva po sobě následující týdny.

Udržovací léčba:

Začíná po dokončení zahajovací léčby a doporučená udržovací dávka cidofoviru je 5 mg/kg tělesné hmotnosti (podaná jako intravenózní infuze při konstantní rychlosti během 1 hodiny) podávaná jednou za dva týdny. Přerušeni udržovací léčby cidofovirem je nutné zvážit s ohledem na místní doporučení pro léčbu pacientů s infekcí HIV.

Populace starších pacientů:

Bezpečnost a účinnost přípravku Cidofovir Tillomed v léčbě onemocnění CMV u pacientů starších 60 let nebyla stanovena. Protože starší osoby mají často sníženou glomerulární funkci, je zapotřebí věnovat zvláštní pozornost hodnocení funkce ledvin před podáním a během podání přípravku Cidofovir Tillomed.

Porucha funkce ledvin:

Porucha funkce ledvin [clearance kreatininu ≤ 55 ml/min nebo proteinurie 2+ a vyšší (≥ 100 mg/dl)] je kontraindikací pro používání přípravku Cidofovir Tillomed (viz body 4.3 a 4.4).

Porucha funkce jater:

Bezpečnost a účinnost přípravku Cidofovir Tillomed u pacientů s onemocněním jater nebyla stanovena, a proto má být této populaci pacientů podáván s opatrností.

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost přípravku Cidofovir Tillomed u dětí do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Intravenózní podání

Opatření při zacházení s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním:

Při přípravě, podání a likvidaci přípravku Cidofovir Tillomed se doporučuje dodržovat příslušná bezpečnostní opatření, včetně použití příslušného bezpečnostního vybavení. Příprava rekonstituovaného roztoku přípravku Cidofovir Tillomed se má provádět v biologickém bezpečnostním boxu s laminárním prouděním. Pracovníci připravující rekonstituovaný roztok musí mít chirurgické rukavice, bezpečnostní brýle a operační plášť se zavazováním na zádech a s úpletovými manžetami. Pokud se Cidofovir Tillomed dostane do kontaktu s kůží, pečlivě umyjte a řádně opláchněte vodou příslušnou oblast. (Viz bod 6.6.)

Doporučené dávky, frekvence podávání nebo rychlost infuze nesmí být překročeny. Před podáním musí být Cidofovir Tillomed naředěn ve 100 ml infuzního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Celý objem se pacientovi podá intravenózně infuzí, při konstantní rychlosti po dobu 1 hodiny pomocí standardní infuzní pumpy. K minimalizaci potenciální nefrotoxicity je nutné s každou infuzí přípravku Cidofovir Tillomed podat perorální probenecid a intravenózní infuzní roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (viz bod 4.4).

Roztoky uchovávané v chladničce je třeba před použitím nechat zahřát na pokojovou teplotu.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Podávání cidofoviru je kontraindikováno u pacientů, kterým není možno podávat probenecid nebo jiné přípravky obsahující sulfanilamid (viz bod 4.4 Prevence nefrotoxicity).

Cidofovir Tillomed je kontraindikován u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2).

Současné podávání přípravku Cidofovir Tillomed a dalších potenciálně nefrotoxických látek je kontraindikováno (viz bod 4.4).

Přímá intraokulární injekce přípravku Cidofovir Tillomed je kontraindikovaná. Přímá injekce může vést k významnému snížení nitroočního tlaku a poruše zraku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Cidofovir Tillomed smí být podán v infuzi pouze do žil s dostatečným průtokem krve, aby bylo umožněno rychlé naředění a distribuce.

Bezpečnost a účinnost přípravku Cidofovir Tillomed nebyla prokázána pro jiná onemocnění než CMV retinitidu u dospělých s AIDS.

Porucha funkce ledvin/hemodialýza

Terapie přípravkem Cidofovir Tillomed nesmí být zahájena u pacientů s clearance kreatininu ≤ 55 ml/min nebo proteinurií 2+ a vyšší (≥ 100 mg/dl), protože nejsou známy optimální zahajovací a udržovací dávky u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin. Účinnost a bezpečnost cidofoviru u těchto onemocnění nebyla stanovena.

Bylo prokázáno, že při hemodialýze s membránou s vysokou propustností (*high flux*) dochází ke snížení hladin cidofoviru v séru přibližně o 75 %. Během hemodialýzy se odstraní $51,9 \pm 11,0$ % podané dávky.

Nefrotoxicita

Nefrotoxicita závislá na dávce představuje hlavní toxický účinek limitující velikost podané dávky cidofoviru (viz bod 4.8). Bezpečnost cidofoviru nebyla hodnocena u pacientů užívajících jiné látky, o nichž je známo, že jsou potenciálně nefrotoxicke (např. tenofovir, aminoglykosidy, amfotericin B, foskarnet, intravenózní pentamidin, adefovir a vankomycin).

Cidofovir Tillomed se nemá z důvodu rizika Fanconiho syndromu podávat současně s léčivými přípravky s obsahem tenofovir-disoproxyl-fumarátu (viz bod 4.5).

Léčbu potenciálně nefrotoxicými látkami je doporučeno ukončit nejméně 7 dní před zahájením léčby cidofovirem.

U pacientů léčených dávkami 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg nebo 10 mg/kg bez současného podávání probenecidu došlo k poškození buněk proximálních tubulů včetně glykosurie, poklesu hladiny fosfátů, kyseliny močové a bikarbonátů v séru a zvýšení kreatininu v séru. U některých pacientů byly známky nefrotoxicity částečně reverzibilní. Současné podání probenecidu je nezbytné pro zmírnění významné nefrotoxicity cidofoviru na míru, kdy je přijatelný poměr přínosu/rizika léčby cidofovirem.

Prevence nefrotoxicity

Léčba musí být doplněna perorálně podávaným probenecidem a dostatečnou intravenózní prehydratací infuzním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (viz bod 6.6 pro informace o získání probenecidu) před každou dávkou cidofoviru. Všechny klinické studie týkající se klinického hodnocení účinnosti cidofoviru byly prováděny se současným podáváním probenecidu. Tři hodiny před dávkou cidofoviru se podávají 2 g probenecidu a 1 g se podá za 2 a za 8 hodin od ukončení hodinové infuze cidofoviru (celková dávka je tedy 4 g probenecidu). Aby se snížila možnost vzniku nauzey a/nebo zvracení spojených s podáním probenecidu, pacientům je doporučeno najíst se před každou dávkou probenecidu. Může být nezbytné podání antiemetika.

U pacientů, u kterých se vyvinou příznaky alergie nebo hypersenzitivity na probenecid (např. vyrážka, horečka, zimnice a anafylaxe), je třeba zvážit profylaktické nebo terapeutické použití vhodného antihistaminika a/nebo paracetamolu.

U pacientů, kteří nemohou dostávat probenecid vzhledem ke klinicky významné hypersenzitivitě na léčivou látku nebo léčivý přípravek nebo na jiné přípravky obsahující sulfanilamid, je podání cidofoviru kontraindikováno (viz bod 4.3). Používání cidofoviru bez současného podání probenecidu nebylo dosud klinicky zkoušeno. Nedoporučuje se používat program k desenzibilizaci na probenecid.

Kromě probenecidu musí dostat pacienti celkem 1 litr roztoku chloridu sodného 0,9 mg/ml (0,9%) intravenózně bezprostředně před každou infuzí cidofoviru. Pacienti, kteří mohou tolerovat další přísun tekutin, mohou dostat s každou dávkou cidofoviru celkem až 2 litry infuzního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) intravenózně. První litr infuzního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) se podává po dobu 1 hodiny bezprostředně před infuzí cidofoviru a, pokud se podá druhý litr, pak se podává infuze po dobu 1-3 hodin počínaje spolu s infuzí nebo bezprostředně po infuzi cidofoviru.

Pokud koncentrace kreatininu v séru vzroste o $\geq 44 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 0,5 \text{ mg/dl}$) nebo pokud se objeví přetrvávající proteinurie 2+ a vyšší, léčba cidofovirem má být přerušena a je doporučeno provést intravenózní hydrataci. Pacienty s proteinurií 2+ a vyšší je nutné hydratovat a vyšetření se poté zopakuje. Pokud i po hydrataci přetrvává proteinurie 2+ a vyšší, léčba cidofovirem musí být ukončena. Pokud se u pacientů s proteinurií 2+ a vyšší, která přetrvává i po intravenózní hydrataci, pokračuje v léčbě cidofovirem, může to vést k dalšímu poškození buněk proximálních tubulů, včetně glykosurie, poklesu fosfátů, kyseliny močové a bikarbonátů v séru a zvýšení kreatininu v séru.

Při změnách funkce ledvin je třeba léčbu přerušit a případně i ukončit. U pacientů, kteří se plně uzdravili z nefrotoxicity způsobené cidofovirem, nebyl dosud hodnocen poměr přínosu a rizika nového zahájení léčby cidofovirem.

Sledování pacienta

Zdá se, že proteinurie je časným a citlivým indikátorem nefrotoxicity vyvolané cidofovirem. Pacientům léčeným cidofovirem musí být prováděna vyšetření kreatininu v séru a bílkoviny v moči ze vzorků odebraných během 24 hodin před podáním každé dávky cidofoviru. Před každou dávkou cidofoviru je nutné rovněž vyšetřit diferenciální počet bílých krvinek (viz bod 4.8).

Oční příhody

Pacientům dostávajícím cidofovir má být doporučeno docházet na pravidelné oční vyšetření kvůli možnému výskytu uveitidy/iritidy a oční hypotonie. V případě uveitidy/iritidy je nutné cidofovir vysadit, nereaguje-li pacient na léčbu topickými kortikosteroidy nebo se onemocnění zhoršuje, případně pokud se uveitida/iritida po úspěšné léčbě znovu objeví.

Jiné

Cidofovir je nutné považovat za potenciální kancerogen u člověka (viz bod 5.3).

Je třeba opatrnosti při zvažování léčby cidofovirem u pacientů s diabetem mellitem, a to vzhledem k potenciálně zvýšenému riziku rozvoje oční hypotonie.

Mužům je nutné sdělit, že cidofovir způsobil u zvířat pokles hmotnosti varlat a hypospermii. I když tento nálezný nebyl v klinických studiích s cidofovirem pozorován, mohou se tyto změny u člověka objevit a způsobit tak neplodnost. Mužům je nutné doporučit používat během léčby cidofovirem a 3 měsíce po léčbě bariérovou metodu antikoncepce (viz body 4.6 a bod 5.3).

Je nutné nadále dodržovat veškerá opatření k zabránění přenosu HIV.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 11,4 mg sodíku v jednom ml, což odpovídá 0,57 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Existuje riziko, že souběžná léčba přípravkem Cidofovir Tillomed a přípravky obsahujícími tenofovir-disoproxyl-fumarát vyvolá farmakodynamickou interakci a zvýší riziko vzniku Fanconioho syndromu (viz bod 4.4).

Probenecid zvyšuje AUC zidovudinu. Pacienty užívající oba léky je nutné důkladně sledovat, zda se u nich neobjeví známky hematologické toxicity vyvolané zidovudinem.

Pokud mají být souběžně s probenecidem podávány jiné NRTI přípravky (nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy) je nutné se podívat do jejich informací o přípravku a vyhledat příslušná doporučení.

V klinických studiích nebyly hodnoceny interakce cidofoviru/probenecidu a přípravků proti HIV nebo přípravků užívaných k léčbě běžných chronických virových infekcí u této skupiny pacientů, jako je hepatitida vyvolaná HCV a HBV.

O probenecidu je známo, že zvyšuje expozici mnoha látek (např. paracetamolu, acikloviru, inhibitorů ACE, kyseliny aminosalicylové, barbiturátů, benzodiazepinů, bumetanidu, klofibrátu, methotrexátu, famotidinu, furosemidu, NSAID, teofylinu a zidovudinu).

Při současném předepsání cidofoviru/probenecidu a dalších přípravků je proto nutné se seznámit s aktuální verzí SmPC probenecidu (nebo jiným vhodným zdrojem) a příslušnou informací pro předepisování dalších souběžně podávaných přípravků, pro získání úplných informací týkajících se lékových interakcí a jiných vlastností těchto přípravků.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikontrace u mužů a žen:

Z důvodu genotoxického potenciálu cidofoviru (viz bod 5.3) mají ženy ve fertilním věku během léčby cidofovirem a po dobu šesti měsíců po jejím ukončení používat účinná antikoncepční opatření.

Mužům se doporučuje používat účinná antikoncepční opatření a nepočít dítě během léčby cidofovirem a po dobu tří měsíců po jejím ukončení.

Těhotenství:

Údaje o podávání cidofoviru těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Cidofovir Tillomed se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení:

Není známo, zda se cidofovir/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby cidofovirem přerušeno.

Fertilita:

Neexistují žádné studie vlivu cidofoviru na fertilitu mužů a žen. Mužům je nutné sdělit, že cidofovir způsobil u zvířat pokles hmotnosti varlat a hypospermii. I když tento nálezný nebyl v klinických studiích s cidofovirem pozorován, mohou se tyto změny u člověka objevit a způsobit tak neplodnost.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Cidofovir má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Během léčby cidofovirem se mohou objevit nežádoucí účinky jako je astenie. Je doporučeno, aby lékař projednal toto riziko s pacientem a na základě stavu jeho onemocnění a snášenlivosti léku mu dal příslušná individuální doporučení.

4.8 Nežádoucí účinky

V tabulce níže je uveden seznam nežádoucích účinků zaznamenaných během klinických studií nebo sledování po uvedení přípravku na trh podle tříd orgánových systémů a četnosti. V

každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Četnosti jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit). Nežádoucí účinky zaznamenané po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny kurzívou.

Nežádoucí účinky s možnou nebo pravděpodobnou souvislostí s podáváním cidofoviru, získané na základě zkušeností z klinických studií a sledování po uvedení přípravku na trh

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté	Neutropenie
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Bolest hlavy
Poruchy oka	
Časté	Iritida, uveitida, oční hypotonie (viz bod 4.4)
Poruchy ucha a labyrintu	
Není známo	<i>Zhoršení sluchu</i>
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Časté	Dušnost
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Nauzea, zvracení
Časté	Průjem
Není známo	<i>Pankreatitida</i>
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté	Alopecie, vyrážka

Poruchy ledvin a močových cest	
Velmi časté	Proteinurie, zvýšená hladina kreatininu v krvi (viz bod 4.4)
Časté	<i>Selhání ledvin</i>
Méně časté	<i>Získaný Fanconiho syndrom</i>
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	Astenie, horečka
Časté	Zimnice

Při sledování po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy selhání ledvin (a příhody možná způsobené selháním ledvin, např. zvýšená hladina kreatininu v krvi, proteinurie, glykosurie), z nichž některé byly fatální. Byly hlášeny případy akutního selhání ledvin po pouze jedné nebo dvou dávkách cidofoviru.

Při jakémkoliv nález glykosurie, proteinurie/aminoacidurie, hypourikemie, hypofosfatemie a/nebo hypokalemie má být okamžitě vzat v úvahu Fanconiho syndrom související s podáním cidofoviru.

V následující tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky s možnou nebo pravděpodobnou souvislostí s podáváním probenecidu, získané na základě zkušeností z klinických studií:

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky
Poruchy nervového systému	
Časté	Bolest hlavy
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Nauzea, zvracení

Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Velmi časté	Vyrážka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	Horečka
Časté	Astenie, zimnice

Probenecid může dále způsobit jiné nežádoucí účinky jako anorexii, bolest dásní, zrudnutí, alopecii, závrať, anémii a polakisurii. Objevily se hypersenzitivní reakce s dermatitidou, svěděním, kopřivkou a vzácně s anafylaxií a Stevensovým-Johnsonovým syndromem. Byly hlášeny i leukopenie, nekróza jater, nefrotický syndrom a aplastická anémie. Objevila se též hemolytická anémie, která může souviset s deficitem G6DP. Při současném předepsání cidofoviru a probenecidu je proto nutné se seznámit s aktuální verzí SmPC probenecidu (nebo jiným vhodným zdrojem) pro získání úplných informací o bezpečnostním profilu a ostatních vlastnostech tohoto přípravku.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím

webového formuláře:

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

email: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Byly popsány dva případy předávkování cidofovirem. V obou případech došlo k předávkování během první zahajovací dávky a nebyla pak podána již žádná další dávka cidofoviru. Jeden pacient dostal jednorázovou dávku 16,4 mg/kg a druhý pacient dostal jednorázovou dávku 17,3 mg/kg.

Příznaky

U jednoho pacienta se vyskytly mírné přechodné změny funkce ledvin, zatímco u druhého pacienta nebyly žádné změny funkce ledvin pozorovány (viz bod 4.4).

Léčba

Oba pacienti byli hospitalizováni a dostali profylakticky perorální probenecid a byli intenzivně hydratováni po dobu 3 až 7 dní.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci; nukleosidy a nukleotidy, kromě inhibitorů reverzní transkriptázy, ATC kód: J05AB12

Obecně

Cidofovir je analog cytidinu s aktivitou proti lidskému cytomegaloviru (HCMV) *in vitro* a *in vivo*. Kmeny HCMV, které jsou rezistentní na ganciklovir mohou být ještě citlivé na cidofovir.

Mechanismus účinku

Cidofovir potlačuje replikaci HCMV selektivní inhibicí syntézy virové DNA. Biochemická data podporují selektivní inhibici DNA polymeráz HSV-1, HSV-2 a HCMV cidofovir-difosfátem, což je aktivní intracelulární metabolit cidofoviru.

Cidofovir-difosfát inhibuje tyto virové polymerázy v koncentracích, které jsou 8-600násobně nižší než koncentrace potřebné k inhibici lidských buněčných polymeráz alfa, beta a gama. Inkorporace cidofoviru do virové DNA má za následek snížení rychlosti syntézy virové DNA.

Cidofovir vstupuje do buněk pomocí tekuté fáze endocytózy a je fosforylován na cidofovir-monofosfát a následně na cidofovir-difosfát. Protrahované antivirové účinky cidofoviru souvisí s poločasy jeho metabolitů. Cidofovir-difosfát přetrvává uvnitř buněk s poločasem 17-65 hodin. Sloučenina cidofovir-fosfát-cholin má poločas 87 hodin.

Antivirový účinek

Cidofovir je *in vitro* účinný proti HCMV, který patří do čeledi *Herpesviridae*. Antivirová účinnost je pozorována v koncentracích významně pod těmi, které způsobují smrt buněk.

Citlivost na cidofovir *in vitro* je uvedena v následující tabulce:

Inhibice množení viru cidofovirem v buněčné kultuře	
Virus	IC ₅₀ (μM)
divoký typ izolátů CMV	0,7 (± 0,6)
izoláty CMV rezistentní na ganciklovir	7,5 (± 4,3)
izoláty CMV rezistentní na foskarnet	0,59 (± 0,07)

Aktivita *in vivo* proti HCMV byla potvrzena v kontrolovaných klinických studiích s cidofovirem v léčbě CMV retinitidy u pacientů s AIDS, které prokázaly statisticky významné opoždění v době progresu CMV retinitidy u pacientů léčených cidofovirem v porovnání s kontrolní skupinou pacientů. Medián doby do progresu retinitidy ve dvou studiích účinnosti (studie GS-93-106 a GS-93-105) byl 120 dní, případně nedošlo k progresi, u léčených ramen oproti 22 a 21 dnům v neléčených ramenech (odložená léčba).

Ve studii GS-93-107, která byla prováděna u pacientů s relapsem po léčbě jinými látkami, byl medián doby do progresu retinitidy 115 dní.

Virová rezistence

Po *in vitro* selekci izolátů HCMV rezistentních na ganciklovir byla pozorována zkřížená rezistence mezi ganciklovirem a cidofovirem u ganciklovirem selektovaných mutací genu HCMV DNA polymerázy, avšak nikoliv u mutací genu UL97. U foskarnetem selektovaných mutací nebyla pozorována žádná zkřížená rezistence mezi foskarnetem a cidofovirem. Cidofovirem selektované mutanty měly mutaci genu DNA polymerázy a byla u nich zkřížená rezistence na ganciklovir, byly však citlivé na foskarnet.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hlavní cestou eliminace cidofoviru bylo renální vylučování nezměněného léku kombinací glomerulární filtrace a tubulární sekrece. U pacientů s normální funkcí ledvin se 80-100 % intravenózně podané dávky dostalo do moče během 24 hodin jako nezměněný cidofovir. V séru nebo moči pacientů nebyly zjištěny žádné metabolity cidofoviru.

Na konci hodinové infuze cidofoviru v dávce 5 mg/kg podaného současně s perorálním probenecidem byla průměrná (\pm SD) sérová koncentrace cidofoviru 19,6 (\pm 7,18) μ g/ml. Průměrná hodnota celkové sérové clearance byla 138 (\pm 36) ml/h/kg, průměrná hodnota distribučního objemu v ustáleném stavu byla 388 (\pm 125) ml/kg a průměrná hodnota terminálního eliminačního poločasu byla 2,2 (\pm 0,5) h. U jednorázově podaných dávek cidofoviru podávaného v dávkovacím rozmezí 3-7,5 mg/kg byla prokázána kinetika nezávislá na dávce.

Vazba na bílkoviny *in vitro*

Vazba cidofoviru *in vitro* na bílkoviny plazmy nebo séra byla 10% nebo menší v rozmezí koncentrací cidofoviru 0,25-25 μ g/ml.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické studie u zvířat prokázaly, že nefrotoxicita byla hlavním toxickým projevem, který omezoval dávku cidofoviru. Důkaz nefroprotektivního účinku probenecidu byl podán v 52týdenní studii provedené u opic makaka jávského, kterým byl podáván cidofovir v dávce 2,5 mg/kg jednou týdně intravenózně spolu s perorálním probenecidem v dávce 1 g.

Kancerogeneze

Ve 26týdenní studii hodnotící toxicitu intravenózně podávaného cidofoviru byl pozorován významně zvýšený výskyt adenokarcinomu mléčné žlázy u samic potkanů a karcinomu Zymbalovy žlázy u samců i samic potkanů, a to při subterapeutických plazmatických koncentracích cidofoviru. V separátní studii vedlo podávání subkutánních injekcí cidofoviru jednou týdně po dobu 19 po sobě jdoucích týdnů k rozvoji adenokarcinomu mléčné žlázy u samic potkanů v již tak nízkých dávkách jako 0,6 mg/kg/týden. V obou studiích byly tumory pozorovány během 3 měsíců podávání léku. U opic makaka jávského, kterým byl podáván cidofovir intravenózně jednou týdně po dobu 52 týdnů v dávkách až 2,5 mg/kg/týden, nebyly pozorovány žádné tumory.

Mutagenita a reprodukční toxicita

Studie prokázaly, že cidofovir je klastogenní *in vitro* v dávce 100 μ g/ml a embryotoxický u potkanů a králíků.

Při podávání cidofoviru v dávkách až 5 mg/kg/plotnu nebyla pozorována žádná mutagení odpověď, a to v přítomnosti i při chybění metabolické aktivace jaterní frakcí S-9 potkanů, při mikrobiálních analýzách u *Salmonella typhimurium* na bodové mutace nebo mutace způsobující posun čtecího rámce (Amesův test) a u *Escherichia coli* na reverzní mutace.

U myši, které dostaly vysokou toxickou intraperitoneální dávku cidofoviru (\geq 2 000 mg/kg), byl *in vivo* pozorován vzestup tvorby polychromatofilních erytrocytů s mikrojádry.

Cidofovir indukoval chromozomální aberace u lidských lymfocytů periferní krve *in vitro* bez metabolické aktivace (frakce S-9). Při 4 testovaných koncentracích cidofoviru (12,5-100 μ g/ml) vzrostlo procento poškozených metafází a počet aberací na buňku, a to v závislosti na koncentraci.

Mužům je nutné sdělit, že cidofovir způsobil u zvířat pokles hmotnosti varlat a hypospermii. Po intravenózních injekcích cidofoviru podávaných samcům potkanů po dobu 13 po sobě jdoucích týdnů v dávkách až 15 mg/kg/týden nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu nebo celkovou reprodukci. U samic potkanů, kterým byl podáván cidofovir intravenózně 1x týdně v dávkách 1,2 mg/kg/týden nebo vyšších po dobu až 6 týdnů před pářením a po dobu 2 týdnů po páření, byla pozorována snížená velikost vrhu a snížený počet živě narozených mláďat na vrh a zvýšená časná resorpce na vrh. Ve studiích perinatálního a postnatálního vývoje, ve kterých samice potkanů dostávaly subkutánní injekce cidofoviru jednou denně v dávkách až 1,0 mg/kg/den od 7. dne gestace až do 21. dne po vrhu (přibližně 5 týdnů) nebyly pozorovány žádné účinky na životaschopnost, růst, chování, pohlavní zrání nebo reprodukční kapacitu potomků. Denní intravenózní podávání cidofoviru březím samicím

potkanů v dávkách 1,5 mg/kg/den a březím samicím králíků v dávkách 1,0 mg/kg/den v období organogeneze vedlo ke snížení tělesné hmotnosti plodů. U králíků došlo v dávkách 1 mg/kg/den k významnému zvýšení incidence vnějších anomálií, anomálií měkkých tkání a kosterních anomálií. Tyto dávky byly rovněž toxické pro matku. Dávky, u kterých nebyl pozorován embryotoxický vliv, byly u potkanů 0,5 mg/kg/den a u králíků 0,25 mg/kg/den.

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydroxid sodný (pro úpravu pH)
Kyselina chlorovodíková (koncentrovaná) (pro úpravu pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Doba použitelnosti naředěného léčivého přípravku:

Chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného roztoku připraveného dle doporučení byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C. Z mikrobiologického hlediska musí být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po naředění před použitím jsou odpovědností uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, pokud k naředění nedošlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C. Chraňte před chladem nebo mrazem.

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Skleněná injekční lahvička s brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s plastovým odtrhovacím víčkem. Balení obsahuje jednu injekční lahvičku o objemu 5 ml.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pro jednorázové použití

Způsob přípravy a podání

Před podáním zkontrolujte vizuálně injekční lahvičky s přípravkem Cidofovir Tillomed, zda neobsahují viditelné částice a zda není změněna barva přípravku.

Pomocí injekční stříkačky se za aseptických podmínek přeneše odpovídající dávka cidofoviru z injekční lahvičky do infuzního vaku obsahujícího 100 ml infuzního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a důkladně se promíchá. Celý objem se má podávat intravenózně pacientovi konstantní rychlostí po dobu 1 hodiny pomocí standardní infuzní pumpy. Podávání má provádět zdravotnický pracovník s dostatečnými zkušenostmi v péči o pacienty s AIDS. Roztoky uchovávané v chladničce se mají před použitím nechat ohřát na pokojovou teplotu.

Roztoky musí být číré a prakticky bez viditelných částic.

Chemická a fyzikální stabilita přípravku Cidofovir Tillomed smíchaného s infuzním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) byla prokázána ve skleněných lahvích, v infuzních vacích složených z polyvinylchloridu (PVC) nebo z kopolymeru etylen/propylen a u setů pro i.v. podávání s ventilem na bázi PVC. Jiné typy hadiček i.v. setů a infuzních vaků nebyly zkoumány.

Nebyla zkoumána kompatibilita s Ringerovým roztokem, Ringerovým roztokem s laktátem nebo bakteriostatickými infuzními tekutinami.

Opatření, která je třeba přijmout před manipulací s léčivým přípravkem nebo jeho podáním:

Při přípravě, podání a likvidaci přípravku Cidofovir Tillomed se doporučuje dodržovat příslušná bezpečnostní opatření, včetně použití příslušného bezpečnostního vybavení. Příprava rekonstituovaného roztoku přípravku Cidofovir Tillomed se má provádět v biologickém bezpečnostním boxu s laminárním prouděním. Pracovníci připravující rekonstituovaný roztok musí mít chirurgické rukavice, bezpečnostní brýle a operační plášť se zavazováním na zádech a s úpletovými manžetami. Pokud se Cidofovir Tillomed dostane do kontaktu s kůží, pečlivě umyjte a řádně opláchněte vodou příslušnou oblast. (viz bod 6.6.).

Doporučená dávka, frekvence podání ani rychlost infuze nesmí být překročeny. Před podáním musí být přípravek naředěn ve 100 mililitrech infuzního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Celý objem se má podat pacientovi intravenózně konstantní rychlostí po dobu 1 hodiny pomocí standardní infuzní pumpy. Aby se minimalizovala možná nefrotoxicita, musí být spolu s každou dávkou přípravku Cidofovir Tillomed podán perorální probenecid a infuzní roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (viz bod 4.4).

Manipulace a likvidace

Při přípravě, podání a likvidaci cidofoviru se doporučuje používat odpovídající bezpečnostní opatření, včetně použití vhodného ochranného vybavení. Příprava rekonstituovaného roztoku cidofoviru má probíhat v biologickém bezpečnostním boxu s laminárním prouděním. Pracovníci připravující rekonstituovaný roztok musí mít chirurgické rukavice, ochranné brýle a chirurgický plášť se zavazováním na zádech a s úpletovými manžetami. Pokud cidofovir přijde do kontaktu s kůží, je třeba postižená místa důkladně omýt a opláchnout vodou. Přebytný cidofovir a veškerý použitý materiál při přípravě a podání roztoku musí být umístěn do nepropustné a propíchnutí odolné nádoby pro následnou likvidaci. Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Částečně použité injekční lahvičky musí být zlikvidovány.

7 DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Tillomed Malta Ltd.

Tower Business Centre, 2nd Floor, Tower Street, Swatar

Birkirkara, BKR4013

Malta

8 REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

42/549/23-C

9 DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 12. 2025

10 DATUM REVIZE TEXTU

11. 12. 2025