

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKENSAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

### **1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Cidofovir Tillomed 75 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

### **2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat cidofovir-dihydraat overeenkomend met 75 mg cidofovir. Elke flacon (5 ml) bevat cidofovir-dihydraat overeenkomend met 375 mg cidofovir.

#### Hulpstoffen met bekend effect:

Elke flacon (5 ml) bevat ongeveer 2,5 mmol (57 mg d.w.z. 11,4 mg/ml) natrium als een 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 met pH 7,2-7,6

Osmolariteit: Tussen 550 mOsmol/l en 650 mOsmol/l

### **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. Cidofovir mag alleen worden gebruikt als andere middelen verondersteld worden ontoereikend te zijn.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling dient voorgeschreven te worden door een arts die ervaren is in het behandelen van HIV-infecties.

Voorafgaand aan elke toediening van cidofovir dienen serumcreatinine en de proteïnespiegels in de urine te worden bepaald. Het moet worden toegediend in combinatie met probenecide per os en een intraveneuze fysiologische zoutoplossing zoals hieronder beschreven (zie rubriek 4.4 voor de aangewezen instructies, en onder rubriek 6.6 voor informatie over het verkrijgen van probenecide).

#### Dosering

##### *Volwassenen:*

Startbehandeling. De aanbevolen dosis cidofovir is 5 mg/kg lichaamsgewicht (toegediend over een periode van 1 uur als intraveneuze infusie met een constante infusiesnelheid) éénmaal per week gedurende twee opeenvolgende weken.

Onderhoudsbehandeling. Twee weken na het voltooiën van de startbehandeling begint de onderhoudsbehandeling: de aanbevolen onderhoudsdosis cidofovir is 5 mg/kg lichaamsgewicht (toegediend gedurende 1 uur als intraveneuze infusie met een constante infusiesnelheid) éénmaal per twee weken. Het stopzetten van de onderhoudsbehandeling met cidofovir dient te gebeuren rekeninghoudend met de lokale aanbevelingen bij de behandeling van HIV-patiënten

#### *Oudere patiënten:*

De veiligheid en werkzaamheid van cidofovir in de behandeling van CMV-aandoeningen bij patiënten ouder dan 60 jaar zijn niet vastgesteld. Aangezien oudere personen vaak een verlaagde glomerulaire functie hebben dient extra oplettendheid te worden betracht bij het beoordelen van de nierfunctie voorafgaand aan en gedurende behandeling met het geneesmiddel.

#### *Nierinsufficiëntie:*

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

#### *Leverinsufficiëntie:*

De veiligheid en werkzaamheid van cidofovir bij patiënten met leverziekte zijn niet vastgesteld. Het dient daarom met voorzichtigheid gebruikt te worden bij deze patiëntenpopulatie.

#### *Pediatrische patiënten:*

De veiligheid en werkzaamheid van cidofovir bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Het wordt niet aanbevolen voor het 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 geschikt beschermend materiaal dienen te worden toegepast bij de bereiding, toediening en afvalverwijdering van cidofovir. De bereiding van de gereconstitueerde oplossing van cidofovir dient plaats te vinden in een laminaire airflowkast. Degenen die de gereconstitueerde oplossing bereiden, dienen chirurgische handschoenen, een veiligheidsbril en een chirurgische schort met een gesloten voorkant en met aansluitende boorden te dragen. Indien cidofovir toch in aanraking komt met de huid, dienen de betrokken delen grondig met water te worden gewassen. (Zie rubriek 6.6.) Cidofovir Tillomed 75 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie is uitsluitend bestemd voor intraveneuze infusie. De aanbevolen dosis, frequentie en infusiesnelheid mogen niet worden overschreden. Het moet worden verdund in 100 ml 0,9% (normale) fysiologische zoutoplossing alvorens te worden toegediend. Het gehele volume dient intraveneus bij de patiënt te worden geïnfundeerd met een constante snelheid over een periode van 1 uur met behulp van een standaard infuuspomp. Om mogelijke nefrotoxiciteit zoveel mogelijk te beperken, moeten met elke Cidofovir Tillomed 75 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie -infusie oraal probenecide en intraveneuze prehydratie met fysiologische zoutoplossing worden toegediend (zie rubriek 4.4)

### **4.3 Contra-indicaties**

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

Toediening van cidofovir is gecontra-indiceerd bij patiënten die geen probenecide of andere sulfapreparaten mogen krijgen (zie rubriek 4.4 Preventie van nefrotoxiciteit).

Cidofovir is gecontra-indiceerd bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdige toediening van cidofovir en andere potentieel nefrotoxische stoffen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.4).

Directe intraoculaire injectie van cidofovir is gecontra-indiceerd; directe injectie kan samengaan met significante verlaging van de intraoculaire druk en visusstoornissen.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Cidofovir Tillomed 75 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie is alleen ontworpen voor intraveneuze infusie en mag niet via andere methoden, zoals intraoculaire injectie, of topisch worden toegediend. Het mag alleen worden geïnfundeerd in venen met adequate bloedstroming met het oog op snelle verdunning en distributie.

De veiligheid en werkzaamheid van cidofovir zijn niet aangetoond bij andere ziekten dan CMV-retinitis bij volwassenen met AIDS.

##### Nierinsufficiëntie/Hemodialyse

Behandeling met cidofovir dient niet te worden ingesteld bij patiënten met creatinineklaring  $\leq 55$  ml/min) of  $\geq 2+$  proteïnurie ( $\geq 100$  mg/dl), aangezien de optimale start- en onderhoudsdoses voor patiënten met matige tot ernstige nierfunctiestoornissen niet bekend zijn. De werkzaamheid en veiligheid van cidofovir zijn in geval van zulke aandoeningen niet vastgesteld.

Het is aangetoond dat high flux hemodialyse de serumspiegels van cidofovir met ongeveer 75% vermindert. De fractie van de dosis die tijdens hemodialyse wordt geëxtraheerd is  $51,9 \pm 11,0\%$ .

##### Nefrotoxiciteit

Dosis-afhankelijke nefrotoxiciteit is de belangrijkste dosis-limiterende toxiciteit die gerelateerd is aan de toediening van cidofovir (zie rubriek 4.8). De veiligheid van cidofovir is niet geëvalueerd bij patiënten die andere stoffen kregen waarvan bekend is dat ze mogelijk nefrotoxisch zijn (bijv. tenofovir, aminoglycosiden, amfotericine B, foscarnet, intraveneus pentamidine, adefovir en vancomycine).

Cidofovir dient niet gelijktijdig te worden toegediend met geneesmiddelen die tenofovirdisoproxilfumaraat bevatten vanwege het risico op Fanconi syndroom (zie rubriek 4.5)

Het wordt aanbevolen om ten minste 7 dagen vóór het starten met cidofovir het gebruik van potentieel nefrotoxische stoffen te staken.

Bij patiënten die behandeld werden met 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg of 10 mg/kg zonder gelijktijdig gebruik van probenecide, zijn aanwijzingen gevonden voor proximale tubulaire beschadiging, waaronder glycosurie, vermindering van serumfosfaat, urinezuur en bicarbonaat en stijging van serumcreatinine. De verschijnselen van nefrotoxiciteit waren bij sommige patiënten gedeeltelijk reversibel. Gelijktijdig gebruik van probenecide is essentieel voor het verminderen van de duidelijke nefrotoxiciteit van cidofovir tot een niveau dat resulteert in een aanvaardbare baten/risico verhouding voor de cidofovirbehandeling.

##### Preventie van nefrotoxiciteit

De behandeling dient gepaard te gaan met de toediening van oraal probenecide en prehydratatie met een daarvoor geschikte intraveneuze fysiologische zoutoplossing (zie rubriek 6.6 voor informatie over het verkrijgen van probenecide) met iedere dosis cidofovir. Bij alle klinische werkzaamheidsstudies werd probenecide toegediend samen met cidofovir. Twee gram probenecide dient 3 uur vóór de dosis cidofovir te worden toegediend en één gram 2 uur en opnieuw 8 uur na het voltooien van de cidofovir infusie van 1 uur (in totaal 4 gram). Om de kans op misselijkheid en/of braken, die samengaat met inname van probenecide te

verminderen, dient aan patiënten te worden aangeraden voedsel in te nemen vóór iedere dosis. Daarnaast kan het toedienen van een anti-emeticum nodig zijn.

Bij patiënten waarbij allergische of overgevoeligheidssymptomen voor probenecide ontstaan (bijv. uitslag, koorts, koude rillingen en anafylaxe) dient het profylactisch of therapeutisch gebruik van een geschikt antihistaminicum en/of paracetamol te worden overwogen

Toediening van cidofovir is gecontra-indiceerd bij patiënten die geen probenecide mogen hebben vanwege een klinisch belangrijke overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of het geneesmiddel of voor andere sulfapreparaten. Het toedienen van cidofovir zonder probenecide is klinisch niet onderzocht. Een desensibilisatiekuur met probenecide wordt niet aangeraden.

Naast probenecide dienen patiënten in totaal 1 liter 0,9% (normale) fysiologische zoutoplossing intraveneus toegediend te krijgen onmiddellijk voorafgaand aan iedere infusie cidofovir. Patiënten, die de extra vloeistofbelasting aankunnen, mogen met elke dosis cidofovir tot een totaal van 2 liter 0,9% zoutoplossing intraveneus toegediend krijgen. De eerste liter zoutoplossing dient over een periode van 1 uur onmiddellijk voorafgaand aan de infusie cidofovir te worden geïnfundeerde. Als de tweede liter zoutoplossing wordt toegediend, dient deze over een periode van 1 tot 3 uur gelijktijdig met de cidofovir-infusie of onmiddellijk daarna te worden gegeven.

De behandeling met cidofovir dient te worden gestaakt en intraveneuze hydratatie wordt aanbevolen als het serumcreatinine met  $\geq 44$  micromol/l ( $\geq 0,5$  mg/dl) stijgt of als zich een persisterende proteïnurie van  $\geq 2+$  ontwikkelt. Bij patiënten die een proteïnurie vertonen van  $\geq 2+$  dient intraveneuze hydratatie te worden gegeven en dient de test te worden herhaald. Indien na hydratatie de proteïnurie nog steeds  $\geq 2+$  is, dan dient de cidofovirbehandeling te worden stopgezet. Het blijven toedienen van cidofovir aan patiënten met een aanhoudende proteïnurie  $\geq 2+$  na intraveneuze hydratatie kan resulteren in verdere aanwijzingen van proximale tubulaire beschadiging, waaronder glycosurie, vermindering van het serumfosfaat, urinezuur en bicarbonaat en stijging van het serumcreatinine.

Onderbreking, en mogelijk beëindiging, is nodig bij nierfunctieveranderingen. Voor patiënten die volledig herstellen van met cidofovir geassocieerde niertoxiciteit, is de baten-risico verhouding van het hernieuwd gebruik van cidofovir nog niet vastgesteld.

#### Patiëntcontrole

Proteïnurie blijkt een vroege en gevoelige indicator van door cidofovir geïnduceerde nefrotoxiciteit. Patiënten die cidofovir krijgen, moeten hun serumcreatinine en eiwitgehalte in de urine laten bepalen in monsters die binnen 24 uur vóór toediening van iedere dosis cidofovir zijn verkregen. Differentiële tellingen van de witte bloedcellen dienen ook voorafgaand aan iedere dosis cidofovir te worden uitgevoerd (zie rubriek 4.8).

#### Oculaire voorvallen

Patiënten die cidofovir krijgen, dient te worden geadviseerd om regelmatig oogheelkundig onderzoek te laten verrichten in verband met het mogelijke optreden van uveïtis/iritis en oculaire hypotonie. In geval van uveïtis/iritis dient het gebruik van cidofovir te worden gestaakt als er geen reactie is op de behandeling met een lokaal toegediend corticosteroid, als de toestand verslechtert, of als iritis/uveïtis opnieuw optreedt na een succesvolle behandeling.

#### Andere waarschuwingen

Cidofovir zou dienen te worden beschouwd als potentieel carcinogeen bij mensen (zie rubriek 5.3)

Er dient voorzichtigheid te worden betracht bij de overweging van behandeling met cidofovir bij patiënten met diabetes mellitus naar aanleiding van de mogelijk verhoogde kans op het ontstaan van oculaire hypotonie.

Mannelijke patiënten dienen te worden ingelicht over het feit dat cidofovir verminderd testesgewicht en hypospermie bij dieren heeft veroorzaakt. Hoewel dit niet in klinische onderzoeken met cidofovir is waargenomen, kunnen dergelijke veranderingen mogelijk ook bij mensen optreden en onvruchtbaarheid veroorzaken. Mannen dient te worden geadviseerd een barrièremethode van anticonceptie te gebruiken gedurende de behandeling met cidofovir en tot 3 maanden daarna (zie rubrieken 4.6 en 5.3).

Men dient steeds geschikte voorzorgsmaatregelen te blijven treffen om overdracht van HIV te voorkomen.

#### Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 57 mg natrium per flacon (5 ml), overeenkomend met 3% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Het risico bestaat dat gelijktijdige behandeling met cidofovir en producten die tenofovirdisoproxilfumaraat bevatten, leidt tot een farmacodynamische interactie en een verhoging van het risico op Fanconi syndroom (zie rubriek 4.4).

Probenecide verhoogt de AUC van zidovudine. Patiënten die beide geneesmiddelen krijgen, dienen nauwlettend gecontroleerd te worden op door zidovudine geïnduceerde hematologische toxiciteit.

Voor andere NRTI's die gelijktijdig met probenecide toegediend worden, dient te worden verwezen naar hun respectievelijke voorschrijfinformatie voor eventuele van toepassing zijnde aanbevelingen.

Interacties van cidofovir/probenecide en anti-HIV-geneesmiddelen of geneesmiddelen die gebruikt worden om veel voorkomende chronische virale infecties bij deze populatie te behandelen, zoals HCV en HBV gerelateerde hepatitis, zijn niet onderzocht in klinische studies.

Van probenecide is bekend dat het de blootstelling aan veel bestanddelen verhoogt (bijv. paracetamol, aciclovir, angiotensin convertend enzyme (ACE)-remmers, aminosalicylzuur, barbituraten, benzodiazepines, bumetanide, clofibraat, methotrexaat, famotidine, furosemide, niet-steroïde anti-inflammatoire middelen, theofylline en zidovudine).

Daarom is het belangrijk voor voorschrijvers die naast cidofovir/probenecide andere middelen voorschrijven om de vigerende Samenvatting van de productkenmerken van probenecide (of een geschikte referentiebron voor geneesmiddelen) en die van de respectievelijke gelijktijdig toegediende middelen te raadplegen om volledig geïnformeerd te zijn over geneesmiddelinteracties en andere kenmerken van dat product.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie voor mannen en vrouwen:

Aangezien cidofovir mogelijk genotoxisch is (zie rubriek 5.3), moeten vrouwen in de vruchtbare leeftijd effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met cidofovir en gedurende zes maanden na beëindiging van de behandeling.

Mannen wordt aangeraden effectieve anticonceptie te gebruiken en geen kind te verwekken tijdens de behandeling met cidofovir en gedurende drie maanden na beëindiging van de behandeling.

##### Zwangerschap:

Er zijn geen gegevens over het gebruik van cidofovir bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Cidofovir wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

#### Borstvoeding:

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

#### Vruchtbaarheid:

Er zijn geen studies gedaan met cidofovir met betrekking tot de vruchtbaarheid van mannen en vrouwen. Mannelijke patiënten dienen te worden ingelicht over het feit dat cidofovir verminderd testesgewicht en hypospermie bij dieren heeft veroorzaakt. Hoewel dit niet in klinische onderzoeken met cidofovir is waargenomen, kunnen dergelijke veranderingen mogelijk ook bij mensen optreden en onvruchtbaarheid veroorzaken.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Cidofovir heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Tijdens de behandeling met cidofovir kunnen bijwerkingen zoals asthenie voorkomen. De arts wordt aangeraden dit met de patiënt te bespreken en zijn aanbeveling te geven, aangepast aan het individuele geval, afhankelijk van de ziekte-toestand van de patiënt en de tolerantie voor het geneesmiddel.

### **4.8 Bijwerkingen**

De onderstaande tabel vermeldt de bijwerkingen die in klinische studies of via postmarketing surveillance volgens systeem/orgaanklasse en frequentie vastgesteld werden. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), Zeldzaam ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ), Zeer zeldzaam ( $< 1/10.000$ ) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). De bijwerkingen gemeld vanuit postmarketing ervaring zijn cursief weergegeven.

#### **Bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd zijn aan cidofovir, gebaseerd op klinische studies en postmarketing surveillance**

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Bijwerkingen</b>
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Ze <sup>er</sup> vaak	Neutropenie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Ze <sup>er</sup> vaak	Hoofdpijn
<b>Oogaandoeningen</b>	
Vaak	Iritis, uveïtis, hypotonie van het oog (zie rubriek 4.4)
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
Niet bekend	Verminderd gehoor
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Vaak	Dyspneu
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Ze <sup>er</sup> vaak	Misselijkheid, braken
Vaak	Diarree
Niet bekend	Pancreatitis
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Ze <sup>er</sup> vaak	Alopecia, huiduitslag

<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Proteinurie, toename van creatinine in het bloed (zie rubriek 4.4)
Vaak	Nierfalen
Soms	Verworven Fanconi syndroom
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Asthenie, koorts
Vaak	Koude rillingen

Er zijn meldingen van nierfalen (plus voorvallen mogelijk veroorzaakt door nierfalen, bijv. toename van creatinine in het bloed, proteïnurie, glycosurie) tijdens postmarketing surveillance ontvangen, waarvan enkele fataal waren. Er zijn gevallen van acuut nierfalen na slechts één of twee doses van cidofovir gemeld.

Bevindingen van glycosurie, proteïnurie/amino-acidurie, hypo-urikemie, hypofosfatemie en/of hypokaliëmie dienen een aanduiding te zijn om cidofovir-gerelateerd Fanconi syndroom in overweging te nemen.

De volgende tabel vermeldt bijwerkingen uit klinische studies die mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd zijn aan probenecide:

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Bijwerkingen</b>
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak	Hoofdpijn
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Misselijkheid, braken
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Huiduitslag
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Koorts
Vaak	Asthenie, koude rillingen

Bovendien kan probenecide ook andere bijwerkingen veroorzaken inclusief anorexie, pijnlijk tandvlees, blozen, alopecia, duizeligheid, anemie en pollakisurie. Overgevoeligheidsreacties met dermatitis, pruritus, urticaria en, zelden, anafylaxie en Stevens-Johnsonsyndroom kwamen voor. Er zijn meldingen van leukopenie, levernecrose, nefrotisch syndroom en aplastische anemie geweest. Hemolytische anemie is ook voorgekomen en is mogelijk geassocieerd met G6PD-deficiëntie. Daarom is het voor voorschrijvers belangrijk om de vigerende Samenvatting van de productkenmerken van probenecide (of een geschikte referentiebron voor geneesmiddelen) te raadplegen als zij probenecide samen met cidofovir voorschrijven om volledig geïnformeerd te zijn over het veiligheidsprofiel en andere kenmerken van dat product.

### **Melding van vermoedelijke bijwerkingen**

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### **4.9 Overdosering**

Er zijn 2 gevallen gemeld van overdosering met cidofovir. In beide gevallen trad de overdosering op tijdens de startbehandeling en er werd verder geen bijkomende

cidofovirbehandeling opgestart. Eén patiënt kreeg een enkelvoudige dosis van 16,4 mg/kg en de andere patiënt kreeg een enkelvoudige dosis van 17,3 mg/kg toegediend.

### Symptomen

Eén patiënt ondervond een geringe voorbijgaande verandering in de nierfunctie. Bij de andere patiënt werd geen verandering geconstateerd in de nierfunctie (zie rubriek 4.4).

### Behandeling

Beide patiënten werden gehospitaliseerd. Ze kregen een profylactische toediening van oraal probenecide en een krachtige hydratatie gedurende 3 tot 7 dagen.

## **5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Systemische antivirale middelen, nucleosiden en nucleotiden met uitzondering van reverse transcriptase-remmers, ATC-code: J05AB12

#### Algemeen

Cidofovir is een analoog van het cytidine-nucleotide dat in vivo en in vitro actief is tegen humaan cytomegalovirus (HCMV). HCMV-variëteiten die resistent zijn tegen ganciclovir kunnen nog gevoelig zijn voor cidofovir

#### Werkingsmechanisme

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

Cidofovirdifosfaat remt deze virale polymerasen bij concentraties die 8 tot 600 keer lager liggen dan de concentraties die nodig zijn om menselijke cel DNA-polymerasen alfa, bèta en gamma te remmen. Het inbouwen van cidofovir in viraal DNA heeft een vermindering van de snelheid van virale DNA-synthese tot gevolg.

Cidofovir gaat cellen binnen door endocytose in de vloeistoffase en wordt gefosforyleerd tot cidofovirmonofosfaat en vervolgens tot cidofovirdifosfaat. Langdurige antivirale effecten van cidofovir houden verband met de halfwaardetijden van de metabolieten; cidofovirdifosfaat blijft binnen in de cellen met een halfwaardetijd van 17-65 uur en een cidofovir-fosfaat-choline adduct heeft een halfwaardetijd van 87 uur.

#### Antivirale activiteit

*In vitro* is cidofovir actief tegen HCMV, een virus behorend tot de familie van de herpes viridae. Antivirale activiteit wordt gezien bij concentraties die beduidend lager liggen dan deze die celdood veroorzaken.

De gevoeligheden *in vitro* voor cidofovir worden in de volgende tabel aangegeven:

Remming door cidofovir van virusvermenigvuldiging in celculturen	
Virus	IC <sub>50</sub> (µM)
Wild-type 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 in gecontroleerde klinische onderzoeken met cidofovir bij de behandeling van CMV-retinitis bij patiënten met aids; deze toonden statistisch



significante vertragingen in de progressie van CMV-retinitis aan bij patiënten die cidofovir kregen in vergelijking met controlepatiënten. De mediane tijd tot retinitis-progressie in de twee werkzaamheidsstudies (GS-93-106 en GS-93-105) was respectievelijk 120 dagen en nog niet bereikt in de behandelde groepen versus respectievelijk 22 dagen en 21 dagen in de onbehandelde (uitgestelde behandeling) groepen.

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

#### Virale resistentie

Na *in vitro* selectie van ganciclovir-resistente HCMV-isolaten werd kruisresistentie gezien tussen ganciclovir en cidofovir met ganciclovir-geselecteerde mutaties in het HCMV DNA-polymerasegen, maar niet met mutaties in het UL97-gen. Er werd geen kruisresistentie gezien tussen foscarnet en cidofovir met foscarnet-geselecteerde mutanten. Cidofovir-geselecteerde mutanten hadden een mutatie in het DNA polymerasegen en waren kruisresistent voor ganciclovir, maar gevoelig voor foscarnet.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Renale uitscheiding van het onveranderd geneesmiddel, door een combinatie van glomerulaire filtratie en tubulaire uitscheiding, was de belangrijkste route van eliminatie voor cidofovir. Bij patiënten met normale nierfunctie werd binnen 24 uur 80 tot 100% van de intraveneuze dosis in de urine teruggevonden als onveranderd cidofovir. Er werden geen metabolieten van cidofovir in het serum of de urine van de patiënten gevonden.

Aan het einde van een intraveneuze infusie van 1 uur van 5 mg/kg cidofovir toegediend samen met oraal probenecide was de gemiddelde ( $\pm$  SD) serumconcentratie cidofovir 19,6 ( $\pm$  7,18) microgram/ml. De gemiddelde waarden voor totale serumklaring, steady-state distributievolume en halfwaardetijd voor terminale eliminatie waren bij deze patiënten respectievelijk 138 ( $\pm$  36) ml/u/kg, 388 ( $\pm$  125) ml/kg en 2,2 ( $\pm$  0,5) u. Dosisafhankelijke kinetiek werd aangetoond met enkelvoudige doses cidofovir gegeven over het dosisbereik van 3 tot 7,5 mg/kg.

#### In vitro eiwitbinding

*In vitro* eiwitbinding van cidofovir aan plasma- of serumeiwit was 10% of minder over een concentratiebereik voor cidofovir van 0,25 tot 25 microgram/ml

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische studies bij dieren hebben aangetoond dat nefrotoxiciteit de belangrijkste dosisbeperkende factor van cidofovir was. Het nefroprotectief effect van probenecide werd aangetoond in een studie met cynomolgus apen die wekelijks 2,5 mg/kg cidofovir intraveneus samen met 1 g probenecide oraal kregen toegediend gedurende 52 weken.

#### Carcinogenese

In een onderzoek van 26 weken naar de intraveneuze toxiciteit bij ratten werd een significante stijging gezien van de incidentie van adenocarcinoom van de mammae bij vrouwelijke ratten en van carcinomen van de klier van Zymbal bij mannelijke en vrouwelijke ratten bij subtherapeutische plasmaspiegels van cidofovir. In een afzonderlijk onderzoek waarbij subcutane injecties met cidofovir éénmaal per week gedurende 19 opeenvolgende weken werden geëvalueerd, ontstonden bij vrouwelijke ratten adenocarcinomen van de mammae bij doses van 0,6 mg/kg/week. In beide studies werden tumoren geobserveerd binnen de 3 maanden na toediening. Er werden geen tumoren geconstateerd bij cynomolgus apen die eenmaal per week, gedurende 52 weken, intraveneus cidofovir kregen in doses tot 2,5 mg/kg/week.

#### Mutagenese en vruchtbaarheidstoxiciteit

Studies hebben aangetoond dat cidofovir clastogeen is in vitro bij 100 microgram/ml en dat het embryotoxisch is bij ratten en konijnen.

Er werd geen mutagene reactie verkregen met cidofovir bij doses tot 5 mg/schaal, in aan- en afwezigheid van metabole activatie door de S-9 rattenleverfractie, bij microbiële bepalingen voor mutageniteit met *Salmonella typhimurium* voor substituties van baseparen of frame-verschuivingsmutaties (Ames) en voor omgekeerde mutaties met *Escherichia coli*.

Er werd een verhoging gezien van de micronucleaire polychromatische erythrocyten in vivo bij muizen die een hoge, toxische dosis cidofovir intraperitoneaal kregen toegediend ( $\geq 2.000$  mg/kg).

Cidofovir induceerde chromosomale afwijkingen in menselijke perifere bloedlymfocyten in vitro zonder metabole activatie (S-9 fractie). Bij de 4 niveaus van cidofovir (12,5 tot 100 microgram/ml) die werden getest, was het percentage beschadigde metafasen en het aantal afwijkingen per cel verhoogd op een concentratie-afhankelijke wijze.

Mannelijke patiënten dienen te worden ingelicht over het feit dat cidofovir verminderd testesgewicht en hypospermie bij dieren heeft veroorzaakt. Er werden geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid of algemene voortplanting gezien na intraveneuze injecties van cidofovir bij mannelijke ratten éénmaal per week gedurende 13 opeenvolgende weken bij doses tot 15 mg/kg/week. Vrouwelijke ratten die éénmaal per week met 1,2 mg/kg/week of hoger werden gedoseerd tot 6 weken voor paring en gedurende 2 weken na paring hadden kleinere worpen, minder levendgeborenen per worp en verhoogde vroege resorpties per worp. In peri- en postnatale ontwikkelingsonderzoeken waarin vrouwelijke ratten éénmaal daags subcutane injecties cidofovir kregen in doses tot 1,0 mg/kg/dag vanaf dag 7 van de dracht tot en met dag 21 na de worp (ongeveer 5 weken) werden geen nadelige gevolgen voor de levensvatbaarheid, groei, gedrag, seksuele rijping of voortplantingscapaciteit van de nakomelingen gezien. Dagelijkse intraveneuze toediening van cidofovir tijdens de organogenese-periode had verlaagd foetaal lichaamsgewicht tot gevolg wanneer toegediend in doses van 1,5 mg/kg/dag bij drachtige ratten en 1,0 mg/kg/dag bij drachtige konijnen. Er trad een significante toename op in de frequentie van externe weke weefsel- en skeletanomalieën bij konijnenfoetussen bij een dosis van 1,0 mg/kg/dag. Deze dosis was ook toxisch voor het moederdier. De doses waarbij geen observeerbaar effect was 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 injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen of oplosmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

#### **Oplossing na verdunning**

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 36 uur bij 2 tot 8 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de opslagtijden en -omstandigheden tijdens het gebruik

de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden deze normaal gesproken niet langer mogen zijn dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden. Invriezen wordt niet aanbevolen. Gekoelde oplossingen moeten vóór gebruik tot kamertemperatuur worden opgewarmd

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

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

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

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

5 ml heldere glazen flacon. De onderdelen van de flacon/verzegeling zijn onder meer: helder borosilicaat glazen flacons, donkergrijze broombutylrubberen stoppen en aluminium krimpverzegeling met een plastic kapje dat kan worden verwijderd. Elke verpakking bevat 1 flacon van 5 ml.

Cidofovir Tillomed 75 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie wordt geleverd in flacons voor éénmalig gebruik. Gedeeltelijk gebruikte flacons dienen te worden weggegooid

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

##### Bereidings- en toedieningsmethode

Cidofovir Tillomed 75 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie flacons dienen vóór toediening visueel te worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring.

Met een injectiespuit het benodigde volume cidofovir uit de flacon zuigen en de dosis aseptisch in een infuuszak overbrengen die 100 ml 0,9% (normale) fysiologische zoutoplossing bevat en vervolgens grondig mengen. Het gehele volume intraveneus bij de patiënt infunderen met een constante snelheid over een periode van 1 uur met behulp van een standaard infuuspomp. Het dient te worden toegediend door personen met ervaring in de behandeling van aids-patiënten.

De chemische en fysische stabiliteit van Cidofovir Tillomed 75 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie vermengd met fysiologische zoutoplossing is aangetoond in glazen flacons, in infuuszakken gemaakt van ofwel polyvinylchloride (PVC) ofwel ethyleen/propyleen copolymeer, en in I.V. toedieningssets op PVC basis met luchtinlaat. Andere typen I.V. slangensets en infuuszakken zijn niet bestudeerd.

De verenigbaarheid met Ringer's oplossing, Ringer's lactaat-oplossing of bacteriostatische infusievloeistoffen is niet onderzocht.

##### Hanteren en afvalverwijdering

Adequate voorzorgsmaatregelen waaronder het gebruik van geschikt beschermend materiaal dienen te worden toegepast bij de bereiding, toediening en afvalverwijdering van cidofovir. De bereiding van de gereconstitueerde oplossing van cidofovir dient plaats te vinden in een laminaire airflowkast. Degenen die de oplossing bereiden, dienen chirurgische handschoenen, een veiligheidsbril en een chirurgische schort met een gesloten voorkant en met aansluitende boorden te dragen. Indien cidofovir toch in aanraking komt met de huid, dienen de betrokken delen grondig met water te worden gewassen. De restanten van cidofovir en alle andere materialen gebruikt bij de bereiding van het mengsel en de toediening dienen in een lekvrije container voor afvalverwijdering te worden opgeslagen. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

##### Het verkrijgen van probenecide

Probenecide wordt niet geleverd bij cidofovir en dient te worden verkregen via de registratiehouder van probenecide. In geval van moeilijkheden met het verkrijgen van probenecide dient echter contact te worden opgenomen met de plaatselijke vertegenwoordiger van de registratiehouder van Cidofovir Tillomed 75 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie voor informatie hierover (zie ook rubrieken 4.2 en 4.4).

**7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Tillomed Pharma GmbH  
Mittelstrasse 5 / 5a  
12529 Schönefeld  
Duitsland

**8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 125735

**9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/  
VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 maart 2021

**10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.6: 1 april 2022