

Cidofovir Tillomed 75 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cidofovir Tillomed 75 mg / ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine ml enthält 75 mg wasserfreies Cidofovir. Eine Durchstechflasche enthält 375 mg / 5 ml wasserfreies Cidofovir als Wirkstoff.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Als einen der sonstigen Bestandteile enthält jede Durchstechflasche (5 ml) etwa 2,5 mmol (oder 57 mg) Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare und farblose Lösung.

Das Konzentrat zur Herstellung der Lösung ist auf einen pH-Wert von 7,4 eingestellt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cidofovir wird zur Behandlung der Cytomegalie-Retinitis (CMV-Retinitis) bei Erwachsenen mit erworbenem Immundefekt-Syndrom (AIDS) und ohne renale Dysfunktion angewendet. Nur verwenden, wenn andere Arzneimittel als ungeeignet erachtet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie muss von einem Arzt verschrieben werden, der in der Behandlung von HIV-Infektionen erfahren ist.

Vor jeder Verabreichung von Cidofovir müssen Serumkreatininspiegel und die Proteinkonzentration im Urin bestimmt werden. Cidofovir muss wie unten beschrieben zusammen mit oralem Probenecid und intravenöser Kochsalzlösung verabreicht werden (siehe entsprechende Empfehlungen im Abschnitt 4.4 und unter Abschnitt 6.6 mit Informationen zur Beschaffung von Probenecid).

Dosierung

Erwachsene:

Initialbehandlung: Die empfohlene Cidofovir-Dosis beträgt 5 mg/kg Körpergewicht (als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von einer Stunde bei konstanter Infusionsgeschwindigkeit) und wird über zwei Wochen in Folge jeweils einmal pro Woche verabreicht.

Erhaltungstherapie: Beginnend zwei Wochen nach beendeter Initialbehandlung, beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis von Cidofovir 5 mg/kg Körpergewicht (als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von einer Stunde bei konstanter Infusionsgeschwindigkeit) und wird einmal alle zwei Wochen verabreicht. Wird

während der Erhaltungstherapie die Cidofovir-Behandlung vorübergehend unterbrochen, muss dies in Übereinstimmung mit den lokalen Empfehlungen zur Behandlung von HIV-infizierten Patienten erfolgen.

Ältere Patienten:

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Cidofovir bei der Behandlung der CMV-Erkrankung bei Patienten über 60 Jahren sind nicht ausreichend untersucht. Da ältere Patienten häufig eine verringerte glomeruläre Filtration aufweisen, muss vor und während der Behandlung mit Cidofovir der Kontrolle der Nierenfunktion besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Niereninsuffizienz:

Niereninsuffizienz [Kreatinin-Clearance \leq 55 ml/min oder \geq 2+ Proteinurie (\geq 100 mg/dl)] gilt als Kontraindikation für die Anwendung von Cidofovir (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Leberinsuffizienz:

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Cidofovir bei Patienten mit Lebererkrankungen sind nicht ausreichend untersucht. Daher sollte es bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche:

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Cidofovir bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen. Es liegen keine Studien vor. Cidofovir wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren.

Art der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung / vor der Anwendung des Arzneimittels:

Es werden angemessene Vorsichtsmaßnahmen empfohlen, zu denen die Verwendung von geeigneten Sicherheitsausrüstungen für die Zubereitung, Verabreichung und Entsorgung von Cidofovir gehören. Die Zubereitung der gebrauchsfertigen Cidofovir-Lösung muss in einer Laminar-Flow-Box vorgenommen werden. Personal, das die gebrauchsfertige Lösung zubereitet, muss chirurgische Handschuhe, Schutzbrillen und vorne geschlossene chirurgische Kittel mit anliegenden Manschetten tragen. Falls die Haut mit Cidofovir in Kontakt kommt, ist sie zu waschen und gründlich mit Wasser zu spülen. (Siehe Abschnitt 6.6.)

Cidofovir 75 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist nur zur intravenösen Infusion bestimmt. Die empfohlene Dosis, Anwendungshäufigkeit oder Infusionsgeschwindigkeit darf nicht überschritten werden. Cidofovir muss vor der Verabreichung mit 100 Millilitern einer 0,9%igen (physiologischen) Kochsalzlösung verdünnt werden. Das gesamte Volumen wird bei einer konstanten Infusionsgeschwindigkeit mit einer Standard-Infusionspumpe über einen Zeitraum von einer Stunde dem Patienten intravenös infundiert. Um das Risiko einer potenziellen Nephrotoxizität zu minimieren, muss mit jedem Cidofovir 75 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Probenecid oral verabreicht und intravenös eine Vorhydratisierung mit Kochsalzlösung vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bei Patienten, denen Probenecid oder andere Arzneimittel auf Sulfonamid-Basis nicht gegeben werden können, ist die Anwendung von Cidofovir kontraindiziert (siehe in Abschnitt 4.4 „Vermeidung der Nephrotoxizität“).

Cidofovir ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.2).

Die gleichzeitige Verabreichung von Cidofovir und

anderen potenziell nephrotoxischen Wirkstoffen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.4).

Eine direkte intraokulare Injektion von Cidofovir ist kontraindiziert; eine direkte Injektion kann mit einem signifikanten Absinken des intraokularen Drucks und mit Sehbeeinträchtigungen verbunden sein.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Cidofovir 75 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist nur zur intravenösen Infusion bestimmt und darf nicht auf andere Weise, einschließlich intraokularer Injektion oder topischer Anwendung, verabreicht werden. Cidofovir darf nur in Venen mit entsprechendem Blutfluss infundiert werden, um eine rasche Verdünnung und Verteilung zu ermöglichen.

Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Cidofovir bei anderen Erkrankungen als der CMV-Retinitis bei Erwachsenen mit AIDS sind nicht belegt.

Niereninsuffizienz/Hämodialyse

Eine Cidofovir-Therapie darf bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von \leq 55 ml/min oder \geq 2+ Proteinurie (\geq 100 mg/dl) nicht durchgeführt werden, da die optimalen Initial- und Erhaltungsdosen für Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz nicht bekannt sind. In diesen Fällen sind die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Cidofovir nicht nachgewiesen.

Es konnte gezeigt werden, dass eine High-Flux-Hämodialyse den Serumspiegel von Cidofovir um etwa 75 % verringert. Der Anteil einer Dosis, der durch Hämodialyse eliminiert wird, beläuft sich auf 51,9 % (\pm 11,0 %).

Nephrotoxizität

Die wichtigste dosislimitierende Toxizität von Cidofovir ist seine dosisabhängige Nephrotoxizität (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten, die andere, bekanntermaßen potenziell nephrotoxische Wirkstoffe erhalten (z. B. Tenofovir, Aminoglykoside, Amphotericin B, Foscarnet, Pentamidin i. v., Adefovir und Vancomycin), wurde die Unbedenklichkeit von Cidofovir nicht untersucht.

Cidofovir darf wegen des Risikos eines Fanconi-Syndroms nicht zusammen mit Arzneimitteln, die Tenofoviridoproxilfumarat enthalten, verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Es wird empfohlen, andere potenziell nephrotoxische Wirkstoffe mindestens 7 Tage vor der Anwendung von Cidofovir abzusetzen.

Bei Patienten, die ohne eine Begleittherapie mit Probenecid mit 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg oder 10 mg/kg Cidofovir behandelt wurden, entwickelten sich Anzeichen einer Schädigung proximaler Tubuluszellen mit Glukosurie, Verringerung des Serumphosphats, der Harnsäure und des Bicarbonats und Erhöhung des Serumkreatininwerts. Bei einigen Patienten waren die Anzeichen für Nephrotoxizität teilweise reversibel. Eine begleitende Gabe von Probenecid ist notwendig, um die ausgeprägte Nephrotoxizität von Cidofovir so weit zu vermindern, dass es zu einem vertretbaren Nutzen-Risiko-Verhältnis bei der Behandlung mit Cidofovir kommt.

Vermeidung der Nephrotoxizität

Jede Cidofovir-Gabe muss von oral angewendetem Probenecid und einer entsprechenden intravenösen Vorhydratisierung mit physiologischer Kochsalzlösung begleitet werden (siehe Abschnitt 6.6 mit Informationen darüber, wie man Probenecid erhält). Alle klinischen Studien zum Wirksamkeitsnachweis wurden unter gleichzeitiger Gabe von Probenecid und Cidofovir durchgeführt. Zwei Gramm Probenecid müssen 3

Stunden vor der Cidofovir-Dosis, ein Gramm 2 Stunden und ein weiteres Gramm 8 Stunden nach Beendigung der einständigen Cidofovir-Infusion eingenommen werden (insgesamt 4 Gramm Probenecid). Um das mögliche Auftreten von Übelkeit und/oder Erbrechen in Verbindung mit der Anwendung von Probenecid zu verringern, sollten Patienten dazu angehalten werden, vor jeder Probenecid-Dosis etwas zu essen. Die Anwendung eines Antiemetikums kann erforderlich sein.

Bei Patienten, die Symptome einer Allergie oder Überempfindlichkeit auf Probenecid zeigen (z. B. Hautausschlag, Fieber, Schüttelfrost und Anaphylaxie), muss die prophylaktische oder therapeutische Gabe eines geeigneten Antihistaminikums und/oder von Paracetamol in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten, die aufgrund einer klinisch bedeutsamen Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff, dem Arzneimittel oder gegenüber anderen Arzneimitteln auf Sulfonamidbasis kein Probenecid einnehmen können, ist die Anwendung von Cidofovir kontraindiziert. Eine Anwendung von Cidofovir ohne gleichzeitige Gabe von Probenecid wurde klinisch nicht untersucht. Eine Desensibilisierung gegen Probenecid wird nicht empfohlen.

Zusätzlich zu Probenecid müssen Patienten unmittelbar vor jeder Cidofovir-Infusion insgesamt einen Liter einer 0,9%igen physiologischen Kochsalzlösung intravenös erhalten. Patienten, die eine zusätzliche Flüssigkeitsbelastung tolerieren, können mit jeder Cidofovir-Dosis insgesamt bis zu zwei Liter einer 0,9%igen physiologischen Kochsalzlösung erhalten. Der erste Liter Kochsalzlösung muss über einen Zeitraum von 1 Stunde unmittelbar vor der Cidofovir-Infusion verabreicht werden. Falls ein zweiter Liter verabreicht wird, muss er gleichzeitig beginnend mit der Cidofovir-Infusion über einen Zeitraum von 1 bis 3 Stunden oder unmittelbar im Anschluss daran verabreicht werden.

Wenn das Serumkreatinin um $\geq 44 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 0,5 \text{ mg/dl}$) ansteigt oder wenn sich eine persistierende Proteinurie $\geq 2+$ entwickelt, muss die Cidofovir-Therapie abgebrochen werden; eine intravenöse Hydratisierung wird angeraten. Bei Patienten mit Proteinurie $\geq 2+$ muss eine intravenöse Hydratation durchgeführt und der Test wiederholt werden. Wenn nach erfolgter Hydratation weiterhin eine Proteinurie $\geq 2+$ besteht, muss die Behandlung mit Cidofovir abgebrochen werden. Die Fortsetzung der Therapie mit Cidofovir bei Patienten mit persistierender Proteinurie $\geq 2+$ nach intravenöser Hydratation kann zu weiteren Anzeichen einer proximalen Tubulusschädigung einschließlich Glukosurie, Absinken von Serumphosphat, Harnsäure und Bicarbonat sowie Ansteigen von Serumkreatinin führen.

Bei Veränderungen der Nierenfunktion muss die Behandlung ausgesetzt und möglicherweise sogar abgebrochen werden. Für die Patienten, die sich vollständig von der durch Cidofovir ausgelösten Nephrotoxizität erholt haben, liegt noch keine Nutzen-Risiko-Bewertung für eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Cidofovir vor.

Überwachung der Patienten

Proteinurie scheint ein frühzeitiger und empfindlicher Indikator für eine durch Cidofovir hervorgerufene Nephrotoxizität zu sein. Die Serumkreatinin- und Proteinkonzentration im Urin müssen aus Proben ermittelt werden, die innerhalb von 24 Stunden vor jeder Verabreichung einer Cidofovir-Dosis entnommen werden. Weiterhin muss vor jeder Cidofovir-Dosis das Differenzialblutbild untersucht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Unerwünschte Wirkungen am Auge

Patienten, die Cidofovir erhalten, muss geraten werden, regelmäßige ophthalmologische Nachuntersuchungen im Hinblick auf ein mögliches Auftreten von Uveitis/Iritis und okulärer Hypotonie durchführen zu

lassen. Bei Auftreten von Uveitis/Iritis muss Cidofovir abgesetzt werden, wenn die Erkrankung nicht auf die Behandlung mit einem topisch angewendeten Corticosteroid anspricht, der Zustand sich verschlechtert oder wenn eine Iritis/Uveitis erneut nach erfolgreicher Behandlung auftritt.

Sonstiges

Cidofovir muss als potenzielles Karzinogen für den Menschen angesehen werden (siehe Abschnitt 5.3).

Cidofovir darf bei Patienten mit Diabetes mellitus wegen des möglicherweise erhöhten Risikos einer okulären Hypotonie nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

Männliche Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Cidofovir bei Tieren eine Gewichtsreduzierung der Hoden und eine Hypospermie verursachte. Obgleich derartige Änderungen in klinischen Studien von Cidofovir nicht beobachtet wurden, könnten sie bei Menschen auftreten und zur Unfruchtbarkeit führen. Männliche Patienten müssen darauf hingewiesen werden, während und bis 3 Monate nach der Behandlung mit Cidofovir Barrieremethoden zur Verhütung anzuwenden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).

Es müssen weiterhin geeignete Schutzmaßnahmen ergriffen werden, um eine Übertragung des HI-Virus zu verhindern.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält etwa 2,5 mmol (oder 57 mg) Natrium pro Durchstechflasche, was bei Patienten, die eine kontrollierte kochsalz-(natrium)arme Diät einhalten müssen, berücksichtigt werden sollte.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es besteht das Risiko, dass die gleichzeitige Behandlung mit Cidofovir und anderen Arzneimitteln, die Tenofovirdisoproxilfumarat enthalten, zu einer pharmakodynamischen Wechselwirkung führen und das Risiko eines Fanconi-Syndroms erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Probenecid erhöht die AUC von Zidovudin. Patienten, die beide Wirkstoffe erhalten, müssen hinsichtlich Zidovudin-induzierter Hämotoxizität engmaschig überwacht werden.

Für andere nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI), die zusammen mit Probenecid angewendet werden, muss wegen den entsprechenden Anwendungshinweisen auf deren Produktinformationen verwiesen werden.

Wechselwirkungen von Cidofovir/Probenecid mit anderen Anti-HIV-Arzneimitteln oder Arzneimitteln, die bei dieser Patientenpopulation zur Therapie der üblichen chronischen viralen Infektionen (z. B. Hepatitis B und C) eingesetzt werden, wurden in klinischen Studien nicht untersucht.

Probenecid erhöht bekannterweise die Exposition vieler Substanzen, z. B. von Paracetamol, Aciclovir, ACE-Hemmern, Aminosäuren, Barbituraten, Benzodiazepinen, Bumentanid, Clofibrat, Methotrexat, Famotidin, Furosemid, NSAR, Theophyllin und Zidovudin.

Daher ist es für den verschreibenden Arzt wichtig, dass er sich, wenn er Cidofovir/Probenecid zusammen mit anderen Wirkstoffen einsetzt, in der aktuellen Fachinformation von Probenecid (oder einem geeigneten Arzneimittelverzeichnis) und in der jeweiligen Verschreibungsinformation der Komedikation ausführlich über deren Wechselwirkungen und sonstigen Eigenschaften informiert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Kontrazeption bei Männern und Frauen:

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und nach der Behandlung mit Cidofovir eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männliche Patienten müssen darauf hingewiesen werden, während und bis 3 Monate nach der Behandlung mit Cidofovir Barrieremethoden zur Verhütung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Cidofovir bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Cidofovir während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Cidofovir/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Cidofovir unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Studien von Cidofovir zur Fertilität von Männern und Frauen vor. Männliche Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Cidofovir bei Tieren eine Gewichtsreduzierung der Hoden und eine Hypospermie verursachte. Obgleich derartige Änderungen in klinischen Studien von Cidofovir nicht beobachtet wurden, könnten sie bei Menschen auftreten und zur Unfruchtbarkeit führen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cidofovir hat vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Unter der Cidofovir-Therapie kann als Nebenwirkung eine Asthenie auftreten. Der Arzt soll den Patienten darauf hinweisen und unter Berücksichtigung der Krankheitsituation und der Unbedenklichkeit des Arzneimittels individuelle Empfehlungen geben.

4.8 Nebenwirkungen

In Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen aus klinischen Studien oder von Meldungen nach der Markteinführung nach Organsystem und Häufigkeit aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Bei den Häufigkeitsangaben werden die folgenden Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) oder Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Meldungen nach der Markteinführung sind kursiv dargestellt.

Tabelle 1: Mögliche oder wahrscheinliche Nebenwirkungen von Cidofovir aus klinischen Studien und von Meldungen nach der Markteinführung

Organsystem	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Neutropenie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	
Häufig	Iritis, Uveitis, erniedrigter Augeninnendruck (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufigkeit nicht bekannt	Hörstörungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit, Erbrechen
Häufig	Diarrhoe
Häufigkeit nicht bekannt	Pankreatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Alopezie, Ausschlag
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Sehr häufig	Proteinurie, Kreatinin-Anstieg (siehe Abschnitt 4.4)
Häufig	Nierenversagen
Gelegentlich	erworbenes Fanconi-Syndrom
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Asthenie, Fieber
Häufig	Schüttelfrost

Es liegen Meldungen nach der Markteinführung über Fälle von Nierenversagen (und zusätzlichen Ereignissen, die möglicherweise durch Nierenversagen hervorgerufen wurden, wie z. B. Kreatinin-Anstieg, Proteinurie, Glykosurie) vor, von denen einige tödlich verliefen. Fälle von akutem Nierenversagen nach nur ein oder zwei Dosen Cidofovir wurden berichtet.

Beim Auftreten einer Glykosurie, Proteinurie/Aminoacidurie, Hypourikämie, Hypophosphatämie und/oder einer Hypokaliämie sollte ein durch Cidofovir ausgelöstes Fanconi-Syndrom in Erwägung gezogen werden.

In Tabelle 2 sind die Nebenwirkungen aus klinischen Studien aufgelistet, die möglicherweise oder wahrscheinlich mit Probenecid zusammenhängen:

Tabelle 2: Mögliche oder wahrscheinliche Nebenwirkungen von Probenecid aus klinischen Studien

Organsystem	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Ausschlag
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Fieber
Häufig	Asthenie, Schüttelfrost

Darüber hinaus kann Probenecid andere Nebenwirkungen auslösen, einschließlich Anorexie, Zahnfleischschmerzen, Hautrötung mit Hitzegefühl, Haarausfall, Benommenheit, Anämie und Pollakisurie. Es traten Überempfindlichkeitsreaktionen mit Dermatitis, Juckreiz, Nesselfieber und selten Anaphylaxie und Stevens-Johnson-Syndrom auf. Leukopenie, Lebernekrosen, nephritisches Syndrom und aplastische Anämie wurden berichtet. Eine hämolytische Anämie trat ebenfalls auf, die möglicherweise mit einem G6DP-Mangel assoziiert ist. Daher ist es für den verschreibenden Arzt wichtig, dass er sich, wenn er Probenecid zusammen mit Cidofovir verschreibt, in der aktuellen Fachinformation von Probenecid (oder einem geeigneten Arzneimittelverzeichnis) ausführlich über dessen Unbedenklichkeitsprofil und sonstige Eigenschaften informiert.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden zwei Fälle von Überdosierungen von Cidofovir berichtet. In beiden Fällen trat die Überdosierung während der Initialdosis auf, die Cidofovir-Therapie wurde nicht fortgeführt. Ein Patient erhielt eine Einzeldosis von 16,4 mg / kg, der andere Patient erhielt eine Einzeldosis von 17,3 mg / kg.

Symptome

Bei einem dieser Patienten trat eine geringfügige vorübergehende Veränderung der Nierenfunktion auf, wogegen der andere Patient keine derartige Veränderung hatte (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlung

Beide Patienten wurden stationär aufgenommen und erhielten zur Prophylaxe orales Probenecid, außerdem wurde über einen Zeitraum von 3 bis 7 Tagen eine intensive Hydratisierung durchgeführt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, Nukleoside und Nukleotide, exkl. Inhibitoren der reversen Transkriptase, ATC-Code: J05AB12

Allgemeines

Cidofovir ist ein Cytidin-Analogon mit *In-vitro*- und *In-vivo*-Aktivität gegen das humane Cytomegalievirus (HCMV). HCMV-Stämme, die gegen Ganciclovir resistent sind, können trotzdem gegenüber Cidofovir immer noch empfindlich sein.

Wirkmechanismus

Cidofovir unterdrückt die HCMV-Replikation durch selektive Hemmung der viralen DNA-Synthese. Biochemische Daten weisen auf eine selektive Hemmung von HSV-1, HSV-2 und HCMV-DNA-Polymerasen durch Cidofovir-Diphosphat, den aktiven intrazellulären Metaboliten von Cidofovir, hin.

Cidofovir-Diphosphat hemmt die viralen Polymerasen bei Konzentrationen, die 8- bis 600-mal niedriger sind als diejenigen, die zur Hemmung der humanen zellulären DNA-Polymerasen α , β und γ benötigt werden. Durch den Einbau von Cidofovir in virale DNA erfolgt eine Reduzierung der viralen DNA-Syntheserate.

Cidofovir dringt mittels Endozytose (Flüssigphase) in die Zellen ein und wird zu Cidofovir-Monophosphat und anschließend zu Cidofovir-Diphosphat phosphoryliert. Die lang anhaltende antivirale Wirkung von Cidofovir ist auf die Halbwertszeit seiner Metaboliten zurückzuführen; die Halbwertszeit von Cidofovir-Diphosphat in der Zelle beträgt 17 bis 65 Stunden und eine Cidofovir-Phosphat-Cholin-Verbindung hat eine Halbwertszeit von 87 Stunden.

Antivirale Aktivität

In vitro ist Cidofovir aktiv gegen HCMV, ein Mitglied der Herpesviridae-Familie. Eine antivirale Aktivität wird bei Konzentrationen festgestellt, die erheblich unter denen liegen, die zum Zelltod führen.

Die *In-vitro*-Empfindlichkeit gegenüber Cidofovir wird in Tabelle 3 dargestellt:

Cidofovir Tillomed 75 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Tabelle 3: Hemmung der Virusvermehrung durch Cidofovir in Zellkulturen

Hemmung der Virusvermehrung durch Cidofovir in Zellkulturen	
Virus	IC ₅₀ (µM)
Wildtyp-CMV-Isolate	0.7 (± 0.6)
Ganciclovir-resistente CMV-Isolate	7.5 (± 4.3)
Foscarnet-resistente CMV-Isolate	0.59 (± 0.07)

Die *In-vivo*-Aktivität gegen HCMV wurde durch kontrollierte klinische Studien von Cidofovir zur Behandlung der CMV-Retinitis bei Patienten mit AIDS bestätigt, wobei sich im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikante zeitliche Verzögerungen in der Progression der CMV-Retinitis bei Patienten zeigten, die mit Cidofovir behandelt wurden. Die Zeit (Median) bis zur Retinitis-Progression in den beiden Studien zur Wirksamkeit betrug für die Studie GS-93-106 unter Cidofovir-Therapie 120 Tage, in der Kontrollgruppe 22 Tage (verzögerte Therapie); in der Studie GS-93-105 war in der Cidofovir-behandelten Gruppe der Median der Progression nicht erreicht worden, für die Kontrollgruppe betrug er 21 Tage.

In der Studie GS-93-107, durchgeführt bei Patienten, die Rückfälle nach der Therapie mit anderen Arzneimitteln hatten, war die Dauer bis zum Wiederauftreten der Retinitis 115 Tage (Median).

Virale Resistenz

Nach *In-vitro*-Selektion von Ganciclovir-resistenten HCMV-Isolaten wurde bei Ganciclovir-selektierten Mutationen im HCMV-DNA-Polymerase-Gen eine Kreuzresistenz zwischen Ganciclovir und Cidofovir festgestellt, nicht jedoch bei Mutationen im UL97-Gen. Bei Foscarnet-selektierten Mutanten wurde zwischen Foscarnet und Cidofovir keine Kreuzresistenz festgestellt. Cidofovir-selektierte Mutanten wiesen eine Mutation im DNA-Polymerase-Gen auf und waren kreuzresistent gegen Ganciclovir, jedoch empfindlich gegenüber Foscarnet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Cidofovir wird hauptsächlich renal als unverändertes Arzneimittel ausgeschieden, sowohl durch glomeruläre Filtration als auch durch tubuläre Sekretion. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion wurden in 24 Stunden 80 bis 100 % der intravenösen Dosis als unverändertes Cidofovir im Urin wiedergefunden. Es wurden keine Metaboliten von Cidofovir im Serum oder im Urin von Patienten nachgewiesen.

Die durchschnittliche Serumkonzentration von Cidofovir (± SD) am Ende einer einstündigen Infusion von 5 mg/kg, gegeben zusammen mit Probenecid oral, betrug 19,6 (± 7,18) µg/ml. Die Durchschnittswerte der pharmakokinetischen Parameter betragen: Serum-Clearance 138 (± 36) ml/Std./kg, Steady-State-Verteilungsvolumen 388 (± 125) ml/kg, terminale Halbwertszeit 2,2 (± 0,5) Std. Dosisunabhängige kinetische Eigenschaften wurden mit Einzeldosen in einem Dosisbereich von 3 bis 7,5 mg/kg gezeigt.

In-vitro-Proteinbindung

Die *In-vitro*-Proteinbindung von Cidofovir an Plasma- oder Serumprotein war im Konzentrationsbereich von 0,25 bis 25 µg/ml 10 % oder weniger.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Tierstudien erwies sich die Nephrotoxizität als die hauptsächlich dosislimitierende Toxizität von Cidofovir. Eine potenzielle nephroprotektive Wirkung von Probenecid wurde in einer 52 Wochen dauernden Studie mit Cynomolgus-Affen belegt, die

einmal wöchentlich 2,5 mg/kg Cidofovir intravenös zusammen mit 1 g Probenecid peroral erhielten.

Kanzerogenität

Im Verlauf einer 26-wöchigen intravenösen Toxizitätsstudie wurde bei subtherapeutischen Plasmaspiegeln von Cidofovir bei weiblichen Ratten ein signifikanter Anstieg von mammären Adenokarzinomen und bei männlichen und weiblichen Ratten von Zymbal'schen Drüsenkarzinomen festgestellt. In einer weiteren Studie, bei der im Verlauf von 19 aufeinanderfolgenden Wochen einmal wöchentlich Cidofovir subkutan injiziert wurde, entwickelten weibliche Ratten bei niedrigen Dosen von 0,6 mg/kg/Woche mammäre Adenokarzinome. In beiden Studien wurden innerhalb von 3 Monaten nach Applikation Tumoren beobachtet. Bei Cynomolgus-Affen, die 52 Wochen lang einmal wöchentlich Cidofovir in intravenösen Dosen von bis zu 2,5 mg/kg/Woche erhielten, wurden keine Tumoren festgestellt.

Mutagenität und Reproduktionstoxikologie

Cidofovir war in Studien in einer Konzentration von 100 µg/ml *in vitro* klastogen und bei Ratten und Kaninchen embryotoxisch.

In mikrobiellen Assays, bei denen an *Salmonella typhimurium* Basenpaar-Substitutionen oder Frameshift-Mutationen (Ames) und an *Escherichia coli* Revers-Mutationen untersucht wurden, war Cidofovir bei Dosen bis zu 5 mg/Platte ohne und mit einer metabolischen Aktivierung durch Rattenleber (S-9-Fraktion) nicht mutagen.

Bei Mäusen, die eine hohe toxische Dosis Cidofovir (≥ 2.000 mg/kg) intraperitoneal erhielten, wurde eine vermehrte Bildung mikrokernhaltiger polychromatischer Erythrozyten *in vivo* beobachtet.

Cidofovir induzierte *in vitro* chromosomale Aberrationen in humanen peripheren Blutlymphozyten ohne metabolische Aktivierung (S-9-Fraktion). Bei 4 untersuchten Cidofovir-Konzentrationen (12,5 bis 100 µg/ml) erhöhte sich der Prozentsatz der geschädigten Metaphasen und die Anzahl der Aberrationen pro Zelle in Abhängigkeit von der Konzentration.

Männliche Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Cidofovir bei Tieren eine Gewichtsreduzierung der Hoden und eine Hypospermie verursachte. Im Anschluss an einmal wöchentlich für 13 aufeinanderfolgende Wochen verabreichte intravenöse Injektionen mit Cidofovir in Dosen bis zu 15 mg/kg/Woche wurde bei männlichen Ratten kein Einfluss auf die Fertilität oder allgemeine Reproduktionsfähigkeit festgestellt. Bei weiblichen Ratten, die einmal wöchentlich eine intravenöse Infusion (1,2 mg/kg/Woche oder mehr) bis zu 6 Wochen vor der Paarung und 2 Wochen nach der Paarung erhielten, fand man kleinere Wurfgrößen und weniger Lebendgeburten pro Wurf sowie erhöhte frühe Resorptionsraten pro Wurf. Peri- und postnatale Entwicklungsstudien, bei denen weibliche Ratten ab dem 7. Tag der Gestation bis einschließlich dem 21. Tag post partum (etwa 5 Wochen lang) einmal täglich subkutan Cidofovir-Injektionen in Dosen bis zu 1,0 mg/kg/Tag erhielten, zeigten keine Beeinträchtigung der Lebensfähigkeit, des Wachstums, Verhaltens, der sexuellen Entwicklung oder Reproduktionsfähigkeit der Nachkommen. Die tägliche intravenöse Verabreichung von Cidofovir während der Organogenese führte bei trächtigen Ratten (1,5 mg/kg/Tag) und bei trächtigen Kaninchen (1,0 mg/kg/Tag) zu einem reduzierten Körpergewicht der Föten. Bei Kaninchen traten signifikant häufiger fetale äußere Weichteil- und Skelettanomalien bei einer Dosis von 1,0 mg/kg/Tag auf, die auch für das Muttertier toxisch waren. Die Dosen für Embryotoxizität, bei denen keine Auswirkungen beobachtet wurden, betragen bei Ratten 0,5 mg/kg/Tag und bei Kaninchen 0,25 mg/kg/Tag.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid
Natriumhydroxid-Lösung 8 % (m/V) (zur pH-Einstellung)
Salzsäure 8,6 % (V/V) (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln oder Verdünnungsmitteln gemischt werden

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Aus mikrobiologischer Sicht muss das Arzneimittel sofort verwendet werden.

Nach einer Verdünnung unter kontrollierten und validierten aseptischen Verhältnissen konnte die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität bei 2 bis 8°C für bis zu 24 Stunden nachgewiesen werden. Ein Lagern über 24 Stunden hinaus oder Einfrieren wird nicht empfohlen. Gekühlte Lösungen müssen vor dem Gebrauch auf Raumtemperatur erwärmt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Für Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5-ml-Durchstechflasche aus Klarglas mit 5 ml nominaler Füllmenge. Behälter-/Verschlussbestandteile: Durchstechflaschen aus hochbeständigem, klarem Borsilikatglas Typ 1, dunkelgrauer Brombutylkautschuk-Stopfen und Siegelkappen aus Aluminium mit Kunststoffflasche zum Abreißen. Jede Packung enthält eine 5-ml-Durchstechflasche.

Cidofovir 75 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist in Einweg-Durchstechflaschen erhältlich. Teilweise aufgebrauchte Durchstechflaschen entsorgen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung und Applikation

Durchstechflaschen mit Cidofovir 75 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sind vor der Anwendung einer Sichtkontrolle auf Partikel und Verfärbung zu unterziehen.

Mit einer Spritze wird die entsprechende Cidofovir-Dosis unter aseptischen Bedingungen von der Durchstechflasche in ein Infusionsbehältnis mit 100 ml 0,9%iger physiologischer Kochsalzlösung überführt und gründlich gemischt. Das gesamte Volumen wird bei einer konstanten Infusionsgeschwindigkeit mit einer Standard-Infusionspumpe über einen Zeitraum von einer Stunde dem Patienten intravenös infundiert. Cidofovir darf nur von Pflegepersonal verabreicht werden, das über entsprechende Erfahrung in der Pflege von AIDS-Patienten verfügt.

Die chemische und physikalische Stabilität von Cidofovir 75 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, gemischt mit Kochsalzlösung, wurde in Glasflaschen und in Infusionsbeuteln, entweder



aus Polyvinylchlorid (PVC) oder aus Ethylen/Propylen-Copolymer, und in belüfteten intravenösen Verabreichungssets auf PVC-Basis untersucht. Andere Arten von Infusionsbestecken und Infusionsbeuteln sind nicht untersucht worden.

Die Kompatibilität mit Ringer-Lösung, Ringer-Laktat-Lösung oder bakteriostatischen Infusionslösungen ist nicht untersucht worden.

Handhabung und Entsorgung

Es werden angemessene Vorsichtsmaßnahmen empfohlen, zu denen die Verwendung von geeigneten Sicherheitsausrüstungen für die Zubereitung, Verabreichung und Entsorgung von Cidofovir gehört. Die Zubereitung der gebrauchsfertigen Cidofovir-Lösung muss in einer Laminar-Flow-Box vorgenommen werden. Personal, das die gebrauchsfertige Lösung zubereitet, muss chirurgische Handschuhe, Schutzbrillen und vorne geschlossene chirurgische Kittel mit anliegenden Manschetten tragen. Falls die Haut mit Cidofovir in Kontakt kommt, ist sie zu waschen und gründlich mit Wasser zu spülen. Überschüssiges Cidofovir und sämtliche anderen Materialien, die bei der Zubereitung und Verabreichung der Mischung verwendet werden, müssen in einen dichten, durchstichfesten Behälter zur Entsorgung gegeben werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Beschaffung von Probenecid

Probenecid wird nicht mit Cidofovir zusammen geliefert, sondern muss über den Zulassungsinhaber von Probenecid beschafft werden. Falls jedoch Schwierigkeiten bei der Beschaffung von Probenecid auftreten, muss für weitere Informationen die lokale Vertretung des Zulassungsinhabers von Cidofovir 75 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung kontaktiert werden (siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.4).

7. INHABER DER ZULASSUNG

Tillomed Pharma GmbH
Manhagener Allee 36
22926 Ahrensburg
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

94188.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. Oktober 2016

10. STAND DER INFORMATION

03/2017