


FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

 Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cidofovir Tillomed 75 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 75 mg de cidofovir anhidro. Cada vial contiene 375 mg/5 ml de cidofovir anhidro como principio activo.

Excipientes con efecto conocido:

Cada vial contiene aproximadamente 2,5 mmol (ó 57 mg) de sodio por vial (5 ml) como parte de los excipientes.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución transparente e incolora.

El concentrado para solución está ajustado a un pH de 7,4.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Cidofovir está indicado para el tratamiento de la retinitis por CMV en adultos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y sin alteración renal. Solo debe utilizarse cuando otros medicamentos se consideren inadecuados.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser prescrito por un médico con experiencia en el manejo de las infecciones por VIH. Antes de cada administración de cidofovir, se deben medir los niveles de creatinina en suero y de proteínas en orina. Cidofovir debe administrarse con probenecid por vía oral y solución salina intravenosa tal y como se describe más adelante (ver secciones 4.4 y 6.6).

Posología

Adultos:

Tratamiento de inducción. La dosis recomendada de cidofovir es de 5 mg/kg de peso corporal (administrados por perfusión intravenosa a velocidad constante durante 1 hora), una vez por semana durante dos semanas consecutivas.

Tratamiento de mantenimiento. Dos semanas después de completar el tratamiento de inducción, se administrará la dosis de mantenimiento recomendada para cidofovir que es de 5 mg/kg de peso corporal (administrados por perfusión intravenosa a una velocidad constante durante 1 hora), una vez cada dos semanas.

Se deberá considerar la suspensión del tratamiento de mantenimiento con cidofovir de acuerdo con las recomendaciones locales para el manejo de pacientes con infecciones por VIH.

Pacientes de edad avanzada:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de cidofovir para el tratamiento de la enfermedad por CMV en pacientes mayores de 60 años. Como los individuos de edad avanzada con frecuencia presentan una función glomerular reducida, se prestará atención especial a la función renal antes y durante la administración de cidofovir.

Insuficiencia renal:

La insuficiencia renal [aclaramiento de creatinina ≤ 55 ml/min o proteinuria $\geq 2+$ proteinuria (≥ 100 mg/dl)] es una contraindicación para el uso de cidofovir (ver secciones 4.3 y 4.4).

Insuficiencia hepática:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de cidofovir en pacientes con enfermedad hepática y, por lo tanto, deberá utilizarse con precaución en esta población de pacientes.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de cidofovir en niños menores de 18 años.
No hay datos disponibles. Cidofovir no está recomendado para uso en niños menores de 18 años.

Forma de administración

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento:

Se recomienda tomar las precauciones adecuadas, incluida la utilización de un equipo de seguridad apropiado, para la preparación, administración y eliminación de cidofovir. La preparación de la solución reconstituida de cidofovir debe realizarse en una cabina de seguridad biológica de flujo laminar. El personal dedicado a la preparación de la solución reconstituida debe llevar guantes quirúrgicos, gafas de seguridad, y un traje de tipo quirúrgico cerrado por delante con los puños de punto. Si cidofovir entra en contacto con la piel, lavarse con abundante agua. (Ver sección 6.6.)

Cidofovir 75 mg/ml concentrado para solución para perfusión es solamente para perfusión intravenosa. No se deben exceder las dosis, frecuencia o velocidad de perfusión recomendadas. Cidofovir debe diluirse en 100 mililitros de solución salina 0,9% (normal) antes de la administración. Debe perfundirse vía intravenosa el volumen completo en el paciente a una velocidad constante durante un periodo de 1 hora utilizando una bomba de perfusión estándar. Para reducir al mínimo la nefrotoxicidad potencial se debe administrar probenecid oral y prehidratarse con solución salina intravenosa con cada perfusión de Cidofovir 75 mg/ml concentrado para solución para perfusión (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

La administración de cidofovir está contraindicada en pacientes a los que no se pueda administrar probenecid u otros medicamentos derivados de la sulfonamida (ver sección 4.4 Prevención de la nefrotoxicidad).

Cidofovir está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

La administración concomitante de cidofovir con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos está contraindicada (ver sección 4.4.)

La inyección intraocular directa de cidofovir está contraindicada; la inyección directa puede asociarse con reducciones significativas en la presión intraocular y con disminución de la visión.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cidofovir 75 mg/ml concentrado para solución para perfusión ha sido formulado solamente para perfusión intravenosa y no debe administrarse por otros métodos, incluida la inyección intraocular, ni por vía tópica. Cidofovir debe administrarse solamente por perfusión en venas con circulación sanguínea adecuada, que permitan una dilución y una distribución rápida.

No se ha demostrado la seguridad y eficacia de cidofovir en enfermedades distintas de la retinitis por CMV en adultos con SIDA.

Insuficiencia renal/Hemodiálisis

El tratamiento con cidofovir no debe iniciarse en pacientes con valores del aclaramiento de creatinina ≤ 55 ml/min o proteinuria $\geq 2+$ (≥ 100 mg/dl), ya que no se conocen las dosis óptimas de inducción y mantenimiento en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. La eficacia y la seguridad de cidofovir en estas condiciones no han sido establecidas.

La hemodiálisis de alto flujo ha demostrado capacidad para reducir los niveles plasmáticos de cidofovir en un 75% aproximadamente. La fracción de la dosis extraída durante la hemodiálisis es $51,9 \pm 11,0\%$.

Nefrotoxicidad

La principal toxicidad limitante de dosis relacionada con la administración de cidofovir es su nefrotoxicidad, que es dosis dependiente (ver sección 4.8). No se ha evaluado la seguridad de cidofovir en pacientes en tratamiento con otros agentes que se sabe que son potencialmente nefrotóxicos (por ejemplo: tenofovir, aminoglucósidos, anfotericina B, foscarnet, pentamidina intravenosa, adefovir y vancomicina).

Cidofovir no debe administrarse concomitantemente con medicamentos que contienen tenofovir disoproxil fumarato debido al riesgo de síndrome de Fanconi (ver sección 4.5).

Se recomienda suspender el tratamiento con los agentes potencialmente nefrotóxicos al menos 7 días antes de comenzar el tratamiento con cidofovir.

Pacientes tratados con 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg ó 10,0 mg/kg de cidofovir sin probenecid concomitante, desarrollaron evidencia de lesión de células tubulares proximales, incluyendo glucosuria, y reducción del fosfato, del ácido úrico y del bicarbonato séricos, y con elevación de la creatinina sérica. Los signos de nefrotoxicidad fueron parcialmente reversibles en algunos pacientes. El uso concomitante de probenecid es crucial para reducir la pronunciada nefrotoxicidad de cidofovir hasta un grado en el que resulta aceptable el balance beneficio/riesgo de la terapia con cidofovir.

Prevención de la nefrotoxicidad

El tratamiento debe acompañarse de la administración de probenecid oral y de prehidratación intravenosa adecuada con solución salina (ver la sección 6.6. para información sobre la obtención de probenecid) con

cada dosis de cidofovir. Todos los ensayos clínicos relacionados con la evaluación de la eficacia clínica se han realizado utilizando la administración concomitante de probenecid y cidofovir. Se deben administrar 2 gramos de probenecid 3 horas antes de la dosis de cidofovir y 1 gramo administrado a las 2 y a las 8 horas de completarse la perfusión de 1 hora de cidofovir (hasta un total de 4 gramos). Para reducir las náuseas y/o vómitos potenciales asociados con la administración de probenecid, se debe aconsejar a los pacientes que consuman alimentos antes de recibir cada dosis de probenecid. Puede ser necesario administrar un antiemético.

En pacientes que desarrollan síntomas alérgicos o de hipersensibilidad al probenecid (por ejemplo, erupción, fiebre, escalofríos y anafilaxis), debe considerarse el uso profiláctico o terapéutico de un antihistamínico apropiado y/o de paracetamol.

La administración de cidofovir está contraindicada en pacientes que no pueden recibir probenecid debido a una hipersensibilidad clínicamente significativa al principio activo o al medicamento o a otros medicamentos que contengan sulfamidas. El uso de cidofovir sin tratamiento concomitante con probenecid no ha sido clínicamente investigado. La desensibilización a probenecid no está recomendada.

Además de probenecid, los pacientes deben recibir un total de un litro de solución salina al 0,9% (normal) por vía intravenosa inmediatamente antes de cada perfusión de cidofovir. Los pacientes que puedan tolerar la carga adicional de líquidos pueden recibir hasta un total de 2 litros de solución salina al 0,9%, por vía intravenosa, con cada dosis de cidofovir. El primer litro de solución salina debe administrarse por perfusión durante un período de 1 hora, inmediatamente antes de la perfusión de cidofovir y el segundo litro, si se administra, debe darse durante un período de 1 a 3 horas simultáneamente con la perfusión de cidofovir o comenzando inmediatamente después de ésta.

El tratamiento con cidofovir debe suspenderse y se recomienda hidratación intravenosa si la creatinina sérica aumenta en ≥ 44 micromol/l ($\geq 0,5$ mg/dl) o si aparece una proteinuria persistente $\geq 2+$. En pacientes con $\geq 2+$ de proteinuria, se realizará hidratación intravenosa y el análisis deberá ser repetido. Si después de la hidratación la proteinuria continúa $\geq 2+$, el tratamiento con cidofovir debe suspenderse. La administración continua de cidofovir a pacientes con proteinuria persistente de $\geq 2+$ después de la hidratación intravenosa, puede dar lugar a mayor evidencia de lesión tubular proximal, con glucosuria, disminución del fosfato, de ácido úrico y del bicarbonato, así como con aumento de la creatinina sérica.

Puede ser necesaria la interrupción y posiblemente la supresión del tratamiento debido a cambios en la función renal. No se ha evaluado aún el balance beneficio riesgo de la reintroducción de cidofovir en aquellos pacientes que se hayan recuperado de una toxicidad renal asociada a cidofovir.

Monitorización de los pacientes

La proteinuria parece ser un indicador precoz y sensible de la nefrotoxicidad inducida por cidofovir. Se deben determinar los niveles de creatinina sérica y de proteínas en orina en muestras obtenidas en las 24 horas anteriores a la administración de cada dosis de cidofovir. Antes de administrar cada dosis de cidofovir, se debe determinar la fórmula leucocitaria (ver sección 4.8).

Alteraciones oculares

Se debe avisar a los pacientes en tratamiento con cidofovir de que deben someterse regularmente a revisiones oftalmológicas de seguimiento por la posible incidencia de uveítis/iritis e hipotonía ocular. El tratamiento con cidofovir debe interrumpirse en caso de que aparezca uveítis/iritis si no hubiera respuesta al tratamiento con corticosteroides tópicos o si el estado empeorase, o si, después de un tratamiento con éxito, reaparecieran casos de iritis/uveítis.

Otros

Cidofovir debe ser considerado en humanos como un carcinógeno potencial (ver sección 5.3).

Se debe ser cauteloso cuando se considere el tratamiento con cidofovir en pacientes con diabetes mellitus debido al mayor riesgo potencial de desarrollar hipotonía ocular.

Se debe advertir a los pacientes varones de que cidofovir produce reducción del peso de los testículos e hipospermia en los animales. Aunque no se han observado en ensayos clínicos con cidofovir, es posible que tales cambios ocurran en el ser humano y que causen infertilidad. Debe advertirse a los hombres que utilicen métodos anticonceptivos de barrera durante y hasta 3 meses después del tratamiento con cidofovir (ver secciones 4.6 y 5.3).

Deben continuar empleándose medidas adecuadas para prevenir la transmisión del VIH.

Excipientes

Este medicamento contiene aproximadamente 2,5 mmol (ó 57 mg) de sodio por vial, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Existe el riesgo de que el tratamiento concomitante de cidofovir con medicamentos que contienen tenofovir disoproxil fumarato pueda dar lugar a una interacción farmacodinámica e incrementar el riesgo de síndrome de Fanconi (ver sección 4.4).

Probenecid incrementa el AUC de zidovudina. Como resultado de la toxicidad hematológica inducida por zidovudina, aquellos pacientes que reciban ambos medicamentos deberán ser estrechamente monitorizados.

En caso de administrarse concomitantemente probenecid con otros medicamentos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI), se debe consultar la respectiva información sobre su prescripción para conocer las recomendaciones adecuadas.

Las interacciones de cidofovir/probenecid y los medicamentos antiretrovirales o medicamentos utilizados en infecciones virales crónicas frecuentes en esta población, como hepatitis relacionadas con VHC ó VHB, no han sido investigadas en ensayos clínicos.

Se sabe que probenecid aumenta la exposición a muchas otras sustancias (por ejemplo: paracetamol, aciclovir, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ácido aminosalicílico, barbitúricos, benzodiazepinas, bumetanida, clofibrato, metotrexato, famotidina, furosemida, agentes antiinflamatorios no esteroideos, teofilina y zidovudina).

Por lo tanto, cuando se prescriben conjuntamente cidofovir/probenecid con otros agentes, es importante que los prescriptores consulten la ficha técnica de probenecid (o una fuente de referencia sobre medicamentos apropiada) y la correspondiente información de los demás medicamentos administrados conjuntamente con el fin de disponer de la información completa tanto de las interacciones con otros medicamentos como de otras características del producto.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y tras finalizar el tratamiento con cidofovir. Debe advertirse a los hombres que utilicen métodos anticonceptivos de barrera durante y hasta 3 meses después del tratamiento con cidofovir (ver sección 4.4).

Embarazo

No hay datos relativos al uso de cidofovir en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar cidofovir durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si cidofovir o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con cidofovir.

Fertilidad

No hay estudios de cidofovir sobre la fertilidad de hombres o mujeres. Se debe advertir a los pacientes varones de que cidofovir produce reducción del peso de los testículos e hipospermia en los animales. Aunque no se han observado en ensayos clínicos con cidofovir, es posible que tales cambios ocurran en el ser humano y que causen infertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de cidofovir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Durante el tratamiento con cidofovir pueden aparecer reacciones adversas, tales como astenia. Se aconseja al médico que hable de este tema con el paciente y, en base al estado de la enfermedad y a la tolerancia al medicamento, haga sus recomendaciones para cada caso individual.

4.8. Reacciones adversas

La tabla que figura a continuación muestra las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos o durante el período post-comercialización según la clasificación de sistemas de órganos y frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$) y frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raros (\geq de $1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros: ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones notificadas a partir de la experiencia post-comercialización se incluyen en cursiva.

Reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con el uso de cidofovir basadas en los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización

Sistemas de órganos	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Neutropenia
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Dolor de cabeza
Trastornos oculares	

Frecuentes:	Iritis, uveítis, hipotonía ocular (ver sección 4.4)
Trastornos del oído y del laberinto	
No conocidas:	<i>Audición alterada</i>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Disnea
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Náuseas, vómitos
Frecuentes:	Diarrea
No conocida:	<i>Pancreatitis</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Erupción, alopecia.
Trastornos renales y urinarios	
Muy Frecuentes:	Proteinuria, incremento de la creatinina en sangre. (ver sección 4.4)
Frecuentes	<i>Insuficiencia renal</i>
No conocida:	<i>Síndrome adquirido de Fanconi</i>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Astenia, fiebre
Frecuentes:	Escalofríos

Durante la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de insuficiencia renal (además de otros acontecimientos posiblemente causados por la insuficiencia renal, p. ej. creatinina elevada en sangre, proteinuria, glucosuria), algunos de ellos fatales. También se han notificado casos de insuficiencia renal aguda tras la administración de tan sólo una o dos dosis de cidofovir.

El hallazgo de glucosuria, proteinuria/aminoaciduria, hipouricemia, hipofosfatemia, y/o hipocaliemia debe conllevar la consideración del síndrome de Fanconi relacionado con cidofovir.

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con probenecid en los ensayos clínicos:

Sistemas de órganos	Reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Dolor de cabeza
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Erupción
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Fiebre
Frecuentes:	Astenia y escalofríos

Adicionalmente, probenecid puede causar otras reacciones adversas incluyendo anorexia, dolor gingival, enrojecimiento, alopecia, mareos, anemia y polaquiuria. Las reacciones de hipersensibilidad cursan con dermatitis, prurito, urticaria y, raramente, anafilaxia y síndrome de Stevens-Johnson. Se han notificado casos de leucopenia, necrosis hepática, síndrome nefrótico y anemia aplásica. También se han notificado casos de anemia hemolítica que puede ser asociada con la deficiencia de G6PD (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa). Por lo tanto, cuando se prescriben conjuntamente probenecid y cidofovir, es importante para los prescriptores que consulten la ficha técnica actualizada de probenecid (o una fuente de referencia sobre medicamentos apropiada) para obtener una información más completa del perfil de seguridad y otras características del producto.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Se han notificado dos casos de sobredosis con cidofovir. En ambos casos, la sobredosis ocurrió durante la primera dosis de inducción y no se administró ningún tratamiento adicional de cidofovir. Uno de los pacientes recibió una dosis única de 16,4 mg/kg, y el otro paciente recibió una dosis única de 17,3 mg/kg.

Síntomas

Uno de estos pacientes experimentó un cambio transitorio menor de la función renal, mientras que el otro paciente no experimentó cambio alguno en su función renal (ver sección 4.4).

Tratamiento

Ambos pacientes fueron hospitalizados y recibieron una dosis oral profiláctica de probenecid e intensa hidratación de 3 a 7 días.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico, nucleósidos y nucleótidos excluyendo los inhibidores de la transcriptasa inversa, código ATC: J05AB12

General

Cidofovir es un análogo citidínico que presenta actividad *in vitro* e *in vivo* frente al citomegalovirus humano (CMVH). Las cepas de CMVH resistentes a ganciclovir pueden ser sensibles a cidofovir.

Mecanismo de acción

Cidofovir suprime la replicación del CMVH mediante inhibición selectiva de la síntesis del ADN viral. Los datos bioquímicos respaldan la inhibición selectiva de las ADN polimerasas de VHS-1, VHS-2 y CMVH por parte del difosfato de cidofovir, el metabolito intracelular activo de cidofovir.

El difosfato de cidofovir inhibe estas polimerasas virales a concentraciones que son de 8 a 600 veces menores que las necesarias para inhibir las ADN polimerasas celulares humanas alfa, beta y gamma. La

incorporación de cidofovir en el ADN viral da lugar a reducciones en la velocidad de síntesis de ADN viral.

El cidofovir entra en las células por endocitosis de fase líquida y es fosforilado a monofosfato de cidofovir y posteriormente a difosfato de cidofovir. Los efectos antivirales prolongados de cidofovir se relacionan con las semividas de sus metabolitos; el difosfato de cidofovir persiste dentro de las células con una semivida de 17 a 65 horas y el aducto fosfato-colina de cidofovir tiene una semivida de 87 horas.

Actividad antiviral

Cidofovir es activo *in vitro* contra CMVH, un miembro de la familia herpesviridae. La actividad antiviral se observa a concentraciones significativamente menores que las que causan muerte celular.

La sensibilidad *in vitro* a cidofovir se presenta en el siguiente cuadro:

Inhibición de la multiplicación viral en cultivos celulares por cidofovir	
Virus	IC ₅₀ (μM)
Cultivos de tipo salvaje de CMV	0,7 (± 0,6)
Cultivos de CMV resistentes a ganciclovir	7,5 (± 4,3)
Cultivos de CMV resistentes a foscarnet	0,59 (± 0,07)

La actividad *in vivo* frente a CMVH fue confirmada en ensayos clínicos controlados con cidofovir para el tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes con SIDA, que demostraron un retraso en el tiempo hasta la progresión de la retinitis por CMV estadísticamente significativo en pacientes tratados con cidofovir en comparación con el grupo control. Los tiempos medios de progresión de la retinitis en los dos estudios de eficacia (estudios GS-93-106 y GS-93-105) fueron para los grupos de tratamiento de 120 días y no alcanzado y para los grupos de los no tratados (tratamiento diferido) fueron de 22 y 21 días respectivamente.

En el estudio GS-93-107 realizado en pacientes que habían tenido una recidiva después del tratamiento con otros fármacos, el tiempo medio hasta la progresión de la retinitis fue de 115 días.

Resistencia viral

Después de una selección *in vitro* de cultivos de CMVH resistentes a ganciclovir, se observó resistencia cruzada entre ganciclovir y cidofovir, con mutaciones seleccionadas por ganciclovir en el gen de ADN polimerasa del CMVH, pero no con mutaciones en el gen UL97. No se observó resistencia cruzada entre foscarnet y cidofovir con mutantes seleccionados por foscarnet. Los mutantes seleccionados por cidofovir presentaron mutación en el gen de ADN polimerasa y resistencia cruzada a ganciclovir, pero fueron sensibles a foscarnet.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La vía principal de eliminación de cidofovir fue por excreción renal de fármaco inalterado, mediante filtración glomerular y secreción tubular. En pacientes con función renal normal, del 80 al 100% de la dosis intravenosa se recogió en la orina en forma de cidofovir inalterado en 24 horas. No se detectaron metabolitos de cidofovir en el suero o en la orina de los pacientes.

Al final de una administración por perfusión de 5 mg/kg de cidofovir en una hora, administrado concomitantemente con probenecid, la concentración sérica media (± DE) fue de 19,6 (± 7,18) μg/ml. Los

valores medios de aclaramiento sérico total, volumen de distribución en estado estacionario y semivida de eliminación terminal, fueron de 138 (\pm 36) mg/h/kg, 388 (\pm 125) mg/kg y 2,2 (\pm 0,5) h, respectivamente. Se demostraron cinéticas independientes de la dosis con dosis individuales de cidofovir administradas en un rango entre 3 y 7,5 mg/kg.

Unión a proteínas *in vitro*.

La unión *in vitro* a proteínas plasmáticas o séricas de cidofovir, fue del 10% o menos en un rango de concentración de cidofovir de 0,25 a 25 μ g/ml.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios preclínicos en animales demostraron que la nefrotoxicidad fue la principal toxicidad limitante de la dosis de cidofovir. El efecto nefroprotector del probenecid se demostró en un estudio de 52 semanas realizado en monos cynomolgus a los que se administró una dosis por vía intravenosa de cidofovir de 2,5 mg/kg una vez por semana con 1 g de probenecid por vía oral.

Carcinogénesis.

En un estudio de toxicidad por vía intravenosa, de 26 semanas de duración, se observó un aumento significativo de adenocarcinomas mamarios en ratas hembras y de carcinomas de la glándula de Zymbal en ratas machos y hembras en concentraciones plasmáticas subterapéuticas de cidofovir. En otro estudio en que se evaluaron inyecciones subcutáneas de cidofovir, administradas una vez por semana durante 19 semanas consecutivas, las ratas hembras desarrollaron adenocarcinomas mamarios a dosis de sólo 0,6 mg/kg/semana. En ambos estudios los tumores fueron observados dentro de un intervalo de 3 meses de administración del medicamento. No se observaron tumores en los monos cynomolgus que recibieron cidofovir por vía intravenosa una vez por semana durante 52 semanas, a dosis de hasta 2,5 mg/kg/semana.

Mutagénesis y Toxicología en la reproducción.

En varios estudios se ha demostrado que el cidofovir es clastogénico *in vitro* a dosis de 100 μ g mg y es embriotóxico en ratas y conejos.

Cidofovir no produjo una respuesta mutagénica a dosis de hasta 5 mg/placa, en presencia y ausencia de activación metabólica por la fracción S-9 de hígado de rata, en las pruebas microbianas con *Salmonella typhimurium* por sustituciones de pares de bases o mutaciones de desplazamiento del armazón (Ames) y de *Escherichia coli* por mutaciones reversas.

Se observó un aumento *in vivo* en la formación de eritrocitos policromáticos micronucleados, en ratones que recibieron una dosis intraperitoneal tóxica elevada de cidofovir (\geq 2.000 mg/kg).

Cidofovir indujo aberraciones cromosómicas en los linfocitos de sangre periférica humana *in vitro* sin activación metabólica (fracción S-9). En los cuatro niveles de cidofovir (12,5 a 100 μ g/ml) ensayados, el porcentaje de metafases dañadas y el número de aberraciones por célula aumentaron de modo dependiente con la concentración.

Se debe advertir a los pacientes varones de que cidofovir produce reducción del peso de los testículos e hipospermia en los animales. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad ni sobre la reproducción general después de las inyecciones intravenosas de cidofovir, administradas una vez por semana a ratas machos durante 13 semanas consecutivas, a dosis de hasta 15 mg/kg/semana. Las ratas hembras, tratadas por vía intravenosa una vez por semana con 1,2 mg/kg/semana o más hasta 6 semanas antes de la cópula y durante dos semanas después de la cópula, produjeron camadas de menor tamaño y disminución del número de nacimientos vivos por camada, y un aumento de las resorciones precoces por camada. Los estudios de desarrollo peri y postnatal, en los que las ratas hembras recibieron inyecciones subcutáneas de cidofovir una vez al día a dosis de hasta 1,0 mg/kg/día, desde el día 7 de gestación hasta el día 21 después del parto (aproximadamente 5 semanas), no causaron efectos adversos sobre la viabilidad, el crecimiento, el comportamiento, la maduración sexual, o la capacidad reproductiva de las crías. La administración

intravenosa diaria de cidofovir durante el período de organogénesis produjo una reducción de los pesos de los fetos cuando se administró a ratas preñadas a la dosis de 1,5 mg/kg/día y a conejas preñadas a la dosis de 1,0 mg/kg/día. Se observó un aumento significativo en la incidencia fetal de anomalías externas, esqueléticas y de los tejidos blandos en conejos a la dosis de 1,0 mg/kg/día, que también fue tóxica para la madre. No se observaron efectos de embriotoxicidad a la dosis de 0,5 mg/kg/día en ratas y de 0,25 mg/kg/día en conejos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hidróxido sódico (para ajustar el pH)
Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe ser mezclado con otros medicamentos o diluyentes excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

2 años.

Por razones de seguridad microbiológica, el producto debe utilizarse inmediatamente.

Cuando la dilución se realiza en condiciones asépticas validadas se ha demostrado que la estabilidad en uso tanto física como química es de 24 horas entre 2 – 8°C. No es recomendable conservarla durante más de 24 horas ni tampoco congelarla. Se debe dejar que las soluciones refrigeradas adquieran la temperatura ambiente antes de usarlas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. No refrigerar o congelar.

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio transparente de 5 ml con un volumen de llenado nominal de 5 ml. Los componentes del recipiente/cierre son: Viales transparentes de vidrio de borosilicato de tipo I muy resistente, tapones de goma de bromobutilo de color gris oscuro y precintos de aluminio con una lengüeta de plástico levadiza (flip-off). Cada envase contiene un vial de 5 ml.

Cidofovir 75 mg/ml Concentrado para Solución de Infusión se suministra en viales de un solo uso. Los viales utilizados parcialmente deben desecharse.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Método de preparación y administración

Los viales de cidofovir deben examinarse visualmente buscando partículas así como decoloramiento antes de su administración.

Bajo condiciones asépticas, extraer la dosis apropiada de cidofovir del vial con una jeringa, transferirla a una bolsa de perfusión que contenga 100 ml de solución salina al 0,9% (normal) y mezclar minuciosamente. Debe administrarse todo el volumen por perfusión intravenosa al paciente, a una

velocidad constante durante un período de 1 hora usando una bomba normal de perfusión. Cidofovir debe ser administrado por profesionales sanitarios con experiencia adecuada en el cuidado de pacientes con SIDA.

La estabilidad química y física de las mezclas de cidofovir con solución salina ha sido demostrada en frascos de vidrio, en bolsas de perfusión de cloruro de polivinilo (PVC) o de copolímero propileno/etileno, y en los equipos de administración intravenosa de PVC. No se han estudiado otros tipos de tubos IV y bolsas de perfusión para su administración.

No se ha evaluado la compatibilidad con solución de Ringer, solución de Ringer lactato o líquidos bacteriostáticos de perfusión.

Manipulación y eliminación

Se recomienda tomar las precauciones adecuadas, incluida la utilización de un equipo de seguridad apropiado, para la preparación, administración y eliminación de cidofovir. La preparación de la solución reconstituida de cidofovir debe realizarse en una cabina de seguridad biológica de flujo laminar. El personal dedicado a la preparación de la solución reconstituida debe llevar guantes quirúrgicos, gafas de seguridad, y un traje de tipo quirúrgico cerrado por delante con los puños de punto. Si cidofovir entra en contacto con la piel, lavarse con abundante agua. Tanto el exceso de cidofovir como los otros materiales utilizados en la preparación y la administración de la mezcla deberán ser puestos dentro de recipientes a prueba de escapes y de perforaciones para su eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Obtención de probenecid

Probenecid no se suministra con cidofovir por lo que deberá obtenerse a través del Titular de la Autorización de Comercialización de probenecid. Sin embargo, en caso de dificultad en la obtención de probenecid, deberá solicitar información al representante local del Titular de la Autorización de Comercialización de cidofovir (ver también secciones 4.2. y 4.4.).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Tillomed Spain, S.L.U
C/Cardenal Marcelo Spínola 8, planta 1ª, puerta F
28016 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Febrero 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2016