

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эмцидо, 75 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цидофовир

Каждый мл концентрата содержит 75 мг цидофовира (в виде дигидрата)

Каждый флакон объемом 5 мл содержит 375 мг цидофовира (в виде дигидрата)

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: каждый флакон (5 мл) содержит 2,5 ммоль (или 57 мг) натрия (см. раздел 4.4)

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачный, бесцветный раствор.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий доведен до pH 7,4.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Цидофовир показан для лечения цитомегаловирусного (ЦМВ) ретинита у взрослых пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) без нарушения функции почек. Препарат следует применять только в тех случаях, когда отсутствуют альтернативные варианты лечения.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение должно назначаться врачом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Перед каждым введением цидофовира следует определять концентрации креатинина в сыворотке крови и белка в моче. Цидофовир следует вводить в сочетании с пероральным

приемом пробенецида и внутривенным введением физиологического раствора, как описано ниже (см. соответствующие рекомендации в разделе 4.4).

Режим дозирования

Взрослые пациенты

Индукционная терапия

Рекомендуемая доза цидофовира составляет 5 мг/кг массы тела (вводимая в виде внутривенной инфузии с постоянной скоростью в течение 1 часа), применяется один раз в неделю в течение двух недель подряд.

Поддерживающая терапия

Поддерживающую терапию начинают через две недели после завершения индукционной терапии, рекомендуемая поддерживающая доза цидофовира составляет 5 мг/кг массы тела (вводится в виде внутривенной инфузии с постоянной скоростью в течение 1 часа) и применяется один раз в две недели. Вопрос о приостановлении поддерживающей терапии цидофовиром следует рассматривать в соответствии с национальными рекомендациями по лечению ВИЧ-инфицированных пациентов.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Безопасность и эффективность цидофовира для лечения цитомегаловирусной инфекции у пациентов в возрасте старше 60 лет не установлены. Поскольку у пожилых людей часто отмечается снижение гломерулярной функции, особое внимание следует уделять оценке функции почек до и во время применения лекарственного препарата.

Пациенты с почечной недостаточностью

Почечная недостаточность [клиренс креатинина ≤ 55 мл/мин или протеинурия $\geq 2+$ (≥ 100 мг/дл)] является противопоказанием для применения цидофовира (см. разделы 4.3 и 4.4).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Безопасность и эффективность цидофовира у пациентов с заболеваниями печени не установлена, поэтому в этой популяции пациентов его следует применять с осторожностью.

Дети

Безопасность и эффективность цидофовира у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют. Цидофовир не следует применять у детей в возрасте до 18 лет.

Способ применения

Препарат Эмцидо применяется только совместно с пробенецидом. Пробенецид не поставляется с препаратом Эмцидо, для дополнительной информации по пробенециду см. инструкцию по медицинскому применению пробенецида.

Меры предосторожности, которые необходимо соблюдать перед введением лекарственного препарата или при работе с ним

При приготовлении, введении и утилизации цидофовира рекомендуется соблюдать соответствующие меры предосторожности, включая использование защитных средств. Приготовление разведенного раствора цидофовира следует проводить в ламинарном боксе биологической безопасности. Персонал, готовящий разведенный раствор, должен надевать хирургические перчатки, защитные очки и хирургический халат с трикотажными манжетами. При попадании цидофовира на кожу и слизистые оболочки необходимо тщательно промыть их водой (см. раздел 6.6).

Препарат Эмцидо предназначен только для внутривенной инфузии. Не следует превышать рекомендуемую дозу, частоту или скорость инфузии. Перед введением препарат необходимо развести в 100 мл 0,9 % физиологического раствора. Весь объем следует вводить пациенту внутривенно в виде инфузии с постоянной скоростью в течение 1 часа с помощью стандартного инфузионного насоса. Чтобы свести к минимуму потенциальную нефротоксичность, при каждом введении препарата Эмцидо следует принимать перорально пробенецид и проводить предварительную гидратацию физиологическим раствором внутривенно (см. раздел 4.4).

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением и по работе с препаратом см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к цидофовиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Цидофовир противопоказан пациентам, которые не могут принимать пробенецид или другие препараты, содержащие сульфамидную группу (см. раздел 4.4 подраздел «Профилактика нефротоксичности»).

Цидофовир противопоказан пациентам с почечной недостаточностью (см. раздел 4.2).

Противопоказано совместное применение цидофовира с другими потенциально нефротоксичными лекарственными препаратами (см. раздел 4.4).

Инъекция цидофовира непосредственно в глазное яблоко противопоказана; прямая инъекция может быть связана со значительным снижением внутриглазного давления и нарушением зрения.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Эмцидо предназначен только для внутривенной инфузии, и его нельзя вводить другими способами, включая внутриглазную инъекцию или местно. Препарат следует вводить только в вены с достаточным кровотоком, чтобы обеспечить быстрое растворение и распределение.

Безопасность и эффективность цидофовира не были продемонстрированы при других заболеваниях, кроме ЦМВ ретинита у взрослых пациентов со СПИДом.

Почечная недостаточность/гемодиализ

Лечение цидофовиром не следует начинать у пациентов с клиренсом креатинина ≤ 55 мл/мин или протеинурией ≥ 100 мг/дл, так как неизвестны оптимальные дозы для индукционной и поддерживающей терапии у пациентов почечной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести. Эффективность и безопасность цидофовира при этих состояниях не установлена.

Было показано, что высокопоточный гемодиализ снижает сывороточные концентрации цидофовира примерно на 75 %. Доля дозы, извлекаемой при гемодиализе, составляет $51,9 \pm 11,0$ %.

Нефротоксичность

Дозозависимая нефротоксичность – основная дозолимитирующая токсичность, связанная с применением цидофовира (см. раздел 4.8). Безопасность цидофовира не оценивали у пациентов, получающих другие потенциально нефротоксичные препараты (например, тенофовир, аминогликозиды, амфотерицин В, фоскарнет, пентамидин внутривенно, адефовир и ванкомицин).

Цидофовир не следует применять совместно с лекарственными препаратами, содержащими тенофовира дизопроксила фумарат, из-за риска развития синдрома Фанкони.

Рекомендуется прекратить прием потенциально нефротоксичных препаратов не менее, чем за 7 дней до начала применения цидофовира (см. раздел 4.5).

У пациентов, получавших препарат в дозе 3,0 мг/кг, 5,0 мг/кг или 10 мг/кг без сопутствующего применения пробенецида, появлялись признаки повреждения клеток проксимальных канальцев, включая глюкозурию, снижение концентрации фосфатов, мочевой кислоты и бикарбоната в сыворотке крови и повышение концентрации креатинина в сыворотке крови. Симптомы нефротоксичности у некоторых пациентов были частично обратимыми. Сопутствующее применение пробенецида необходимо для снижения выраженной нефротоксичности цидофовира до такой степени, которая приводит к приемлемому соотношению польза-риск терапии цидофовиром.

Профилактика нефротоксичности

Лечение должно сопровождаться ~~пероральным приемом пробенецида и адекватной~~ предварительной гидратацией физиологическим раствором при каждом введении цидофовира. Все клинические исследования, относящиеся к оценке клинической эффективности, проводились при совместном применении пробенецида с цидофовиром. Два грамма пробенецида следует принять за 3 часа до введения цидофовира и один грамм следует принять через 2 часа и затем вновь через 8 часов после завершения 1-часовой инфузии цидофовира (в общей сложности 4 грамма). Для уменьшения возможной тошноты и/или рвоты, связанных с применением пробенецида, пациентам следует рекомендовать принимать пищу перед каждым приемом пробенецида. Может потребоваться применение противорвотного средства.

Пациентам, у которых развиваются симптомы аллергии или гиперчувствительности к пробенециду (например, сыпь, лихорадка, озноб и анафилаксия), следует рассмотреть возможность профилактического или терапевтического применения соответствующих антигистаминных препаратов и/или парацетамола.

Применение цидофовира противопоказано пациентам, которые не могут принимать пробенецид из-за клинически значимой гиперчувствительности к действующему веществу или вспомогательным веществам, входящим в состав лекарственного препарата или к другим препаратам, содержащим сульфамидную группу. Применение цидофовира без сопутствующего применения пробенецида в клинических условиях не изучалось. Не рекомендовано использовать программу десенсибилизации к пробенециду.

Помимо пробенецида, непосредственно перед каждой инфузией цидофовира пациенты должны получить суммарно 1 литр 0,9 % физиологического раствора внутривенно. Пациенты, которые могут переносить дополнительную нагрузку жидкостью, с каждым введением цидофовира могут получать суммарно до 2 литров 0,9 % физиологического раствора внутривенно. Инфузию первого литра физиологического раствора следует проводить в течение 1 часа непосредственно перед инфузией цидофовира, а инфузию второго литра, если она проводится, следует проводить в течение 1–3 часов, начиная одновременно с инфузией цидофовира или сразу после инфузии цидофовира.

Лечение цидофовиром следует прекратить и рекомендуется внутривенное введение жидкости, если уровень креатинина сыворотки повышается на ≥ 44 мкмоль/л ($\geq 0,5$ мг/дл), или если развивается стойкая протеинурия ≥ 100 мг/дл. Пациентам с протеинурией ≥ 100 мг/дл необходимо провести внутривенную гидратацию и повторить анализ. Если после гидратации все еще отмечается протеинурия ≥ 100 мг/дл, лечение цидофовиром следует прекратить. Продолжение применения цидофовира у пациентов со стойкой протеинурией ≥ 100 мг/дл после внутривенной гидратации может привести к появлению дополнительных

признаков повреждения проксимальных канальцев, включая глюкозурию, снижение концентрации фосфатов, мочевой кислоты и бикарбонатов в сыворотке и повышение концентрации креатинина в сыворотке крови.

При изменении функции почек необходимо прерывание лечения, и, возможно, отмена цидофовира. У пациентов, которые полностью восстановились после нефротоксичности, связанной с цидофовиром, соотношение польза-риск возобновления применения цидофовира еще не оценивалось.

Мониторинг пациентов

Протеинурия является ранним и чувствительным индикатором нефротоксичности, вызванной цидофовиром. У пациентов, получающих цидофовир, концентрация креатинина в сыворотке крови и белка в моче должны определяться в образцах, полученных в течение 24 часов до введения каждой дозы цидофовира. Подсчет лейкоцитарной формулы следует проводить перед каждым введением цидофовира (см. раздел 4.8).

Нежелательные явления со стороны органа зрения

Пациентам, получающим цидофовир, следует рекомендовать проведение регулярных контрольных офтальмологических обследований на предмет возможного развития увеита/ирита и снижения внутриглазного давления. В случае увеита/ирита применение цидофовира следует прекратить, если отсутствует ответ на лечение местными кортикостероидами, или при ухудшении состояния, или при повторном развитии ирита/увеита после успешного лечения.

Прочие

Цидофовир следует считать потенциальным канцерогеном для человека (см. раздел 5.3). Следует соблюдать осторожность при рассмотрении возможности лечения цидофовиром пациентов с сахарным диабетом, из-за потенциального повышенного риска снижения внутриглазного давления.

Пациентам мужского пола следует сообщить, что цидофовир вызывает снижение массы яичек и гипоспермию у животных. Несмотря на то, что такие изменения не отмечались в клинических исследованиях цидофовира, они могут возникать у человека и вызывать бесплодие. Мужчинам следует рекомендовать использовать барьерные методы контрацепции во время лечения и в течение 3 месяцев после лечения цидофовиром (см. разделы 4.6 и 5.3).

Для предупреждения передачи ВИЧ необходимо продолжать соблюдать соответствующие меры предосторожности.

Вспомогательные вещества

Этот лекарственный препарат содержит ~~приблизительно 2,5 ммоль (или 57 мг) натрия на флакон~~, что следует учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Существует риск того, что совместное применение цидофовира с препаратами, содержащими тенофовира дизопроксил фумарат, может привести к фармакодинамическому взаимодействию и увеличить риск развития синдрома Фанкони (см. раздел 4.4).

Пробенецид увеличивает AUC (площадь под кривой концентрация-время) зидовудина. Пациенты, получающие оба лекарственных препарата, должны находиться под тщательным наблюдением в отношении гематологической токсичности, вызываемой зидовудином.

Что касается других нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ), применяемых совместно с пробенецидом, то для получения соответствующих рекомендаций необходимо обратиться к соответствующей инструкции по медицинскому применению препарата.

Взаимодействие цидофовира/пробенецида и лекарственных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции или лекарственных препаратов, используемых для лечения распространенных в этой популяции хронических вирусных инфекций, таких как гепатит, вызванный HCV и HBV, в клинических исследованиях не изучалось.

Известно, что пробенецид увеличивает системную экспозицию многих лекарственных препаратов (например, парацетамола, ацикловира, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, аминокислоты, барбитуратов, бензодиазепинов, буметанида, клофибрата, метотрексата, фамотидина, фуросемида, нестероидных противовоспалительных средств, теофиллина и зидовудина).

Поэтому при совместном назначении цидофовира/пробенецида с другими лекарственными препаратами важно, чтобы лица, назначающие препарат, консультировались с действующей ОХЛП пробенецида (или соответствующей справочной информацией о лекарственном препарате) и соответствующей инструкцией по медицинскому применению других совместно применяемых препаратов для получения полной информации о лекарственном взаимодействии и других свойствах этого препарата.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом/контрацепция у мужчин и женщин:

Женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции во время и в течение 1 мес после лечения цидофовиром. Мужчинам следует рекомендовать использовать барьерные методы контрацепции во время лечения и в течение 3 месяцев после лечения цидофовиром (см. раздел 4.4).

Беременность

Данные о применении цидофовира у беременных женщин отсутствуют. Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3).

Цидофовир не рекомендуется применять во время беременности и у женщин с детородным потенциалом, не использующих контрацепцию.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли цидофовир или его метаболиты с грудным молоком человека. Риск для новорожденных/ детей грудного возраста не может быть исключен. Во время лечения цидофовиром грудное вскармливание должно быть прекращено.

Фертильность

Нет исследований воздействия цидофовира на фертильность мужчин или женщин. Пациентам мужского пола следует сообщить, что цидофовир вызывает снижение массы яичек и гипоспермию у животных. Хотя это не отмечалось в клинических исследованиях цидофовира, такие изменения могут возникать у человека и вызывать бесплодие.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Цидофовир практически не влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Во время лечения цидофовиром могут возникать нежелательные реакции, такие как астения. Врачу рекомендуется обсудить этот вопрос с пациентом и, учитывая симптомы заболевания и переносимость лекарственного препарата, дать свои рекомендации в каждом конкретном случае.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице, приведенной ниже, перечислены нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований или пострегистрационного наблюдения по системно-органным классам (СОК) и частоте. В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности. Частота определяется как: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) или частота неизвестна (невозможно оценить с учетом имеющихся данных). Нежелательные реакции, идентифицированные на основании опыта пострегистрационного применения, выделены курсивом.

Нежелательные реакции, возможно или вероятно связанные с цидофовиром с учетом опыта клинических исследований и пострегистрационного наблюдения

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Нейтропения
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Ирит, увеит, снижение внутриглазного давления (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	частота неизвестна	<i>Нарушение слуха</i>
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Одышка
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Тошнота, рвота
	Часто	Диарея
	частота неизвестна	<i>Панкреатит</i>
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Алоpecia, сыпь
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Очень часто	Протеинурия, повышение уровня креатинина в крови (см. раздел 4.4)
	Часто	<i>Почечная недостаточность</i>
	Нечасто	<i>Приобретенный синдром Фанкони</i>
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Астения, лихорадка
	Часто	Озноб

Сообщения о почечной недостаточности (а также явления, возможно, вызванные почечной недостаточностью, например, повышение концентрации креатинина в крови, протеинурия, глюкозурия), полученные в период пострегистрационного наблюдения, включали

сообщения, которые описывали ~~летальные исходы. Случай острой почечной~~ недостаточности регистрировались даже после введения одной или двух доз цидофовира. Обнаружение глюкозурии, протеинурии/аминоацидурии, гипоурикемии, гипофосфатемии и/или гипокалиемии, должно быть причиной рассмотрения наличия синдрома Фанкони, обусловленного цидофовиром.

В следующей таблице указаны нежелательные реакции, возможно или вероятно связанные с пробенецидом с учетом опыта клинических исследований:

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Тошнота, рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Сыпь
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Лихорадка
	Часто	Астения, озноб

Кроме того, пробенецид может также вызывать другие нежелательные реакции, включая анорексию, боль в деснах, приливы крови, алопецию, головокружение, анемию и поллакиурию. Наблюдались реакции гиперчувствительности с дерматитом, кожным зудом, крапивницей и редко – анафилаксия и синдром Стивенса-Джонсона. Сообщалось о лейкопении, некрозе печени, нефротическом синдроме и апластической анемии. Также отмечалась гемолитическая анемия, которая могла быть связана с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФД). Поэтому при одновременном назначении пробенецида с цидофовиром, лицам, назначающим препараты, важно ознакомиться с действующей ОХЛП пробенецида (или соответствующим источником справочной информации о препарате) для получения полной информации о профиле безопасности и других характеристиках этого препарата.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения "польза - риск" лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств - членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (РОСЗДРАВНАДЗОР)

Адрес: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: +7 (495) 698-45-38

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: npr@roszdravnadzor.gov.ru

Адрес в интернете: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Сообщалось о двух случаях передозировки цидофовира. В обоих случаях передозировка произошла во время введения первой индукционной дозы, и никакой дополнительной терапии передозировки цидофовиром не проводилось. Один пациент получил однократную дозу 16,4 мг/кг, а другой пациент получил однократную дозу 17,3 мг/кг.

Оба пациента были госпитализированы и получали перорально пробенецид с профилактической целью и интенсивную гидратационную терапию в течение 3–7 дней (см. раздел 4.4).

У одного из этих пациентов наблюдалось незначительное транзиторное нарушение функции почек, тогда как у другого пациента изменения функции почек не наблюдалось.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусные средства системного действия; нуклеозиды и нуклеотиды, кроме ингибиторов обратной транскриптазы

Код АТХ

J05AB12

Общая информация

Цидофовир является аналогом цитидина с активностью *in vitro* и *in vivo* в отношении цитомегаловируса человека (чЦМВ). Штаммы чЦМВ, устойчивые к ганцикловиру, могут быть чувствительны к цидофовиру.

Механизм действия

Цидофовир подавляет репликацию чЦМВ путем селективного ингибирования синтеза вирусной ДНК. Биохимические данные подтверждают селективное ингибирование ДНК-полимеразы HSV-1, HSV-2 и чЦМВ цидофовира дифосфатом, активным внутриклеточным метаболитом цидофовира.

Цидофовира дифосфат ингибирует эти вирусные полимеразы в концентрациях, которые в 8–600 раз ниже, чем те, которые необходимы для ингибирования человеческой клеточной

альфа, бета и гамма ДНК-полимеразы. ~~Включение цидофовира в вирусную ДНК приводит к снижению скорости синтеза вирусной ДНК.~~

Цидофовир поступает в клетку путем жидкофазного эндоцитоза и фосфорилируется до цидофовира монофосфата, а затем до цидофовира дифосфата. Пролонгированные противовирусные эффекты цидофовира связаны с длительным периодом полувыведения его метаболитов; цидофовира дифосфат сохраняется внутри клеток с периодом полувыведения 17–65 часов, а аддитивное соединение цидофовира фосфат-холин имеет период полувыведения 87 часов.

Противовирусная активность

Цидофовир активен *in vitro* в отношении чЦМВ, члена семейства герпесвирусов. Противовирусная активность наблюдается в концентрациях значительно ниже тех, которые вызывают гибель клеток.

Чувствительность к цидофовиру *in vitro* представлена в следующей таблице:

Ингибирование цидофовиром размножения вирусов в культуре клеток	
Вирус	IC ₅₀ (мкмоль/л)
Изоляты ЦМВ дикого типа	0,7 (±0,6)
Изоляты ЦМВ, устойчивые к ганцикловиру	7,5 (±4,3)
Изоляты ЦМВ, устойчивые к фоскарнету	0,59 (±0,07)

Активность *in vivo* в отношении чЦМВ была подтверждена контролируемыми клиническими исследованиями цидофовира для лечения ЦМВ-ретинита у пациентов со СПИДом, которые продемонстрировали статистически значимое замедление времени до прогрессирования ЦМВ-ретинита у пациентов на фоне лечения цидофовиром по сравнению с контрольными пациентами. Медианное время до прогрессирования ретинита в двух исследованиях эффективности (GS-93-106 и GS-93-105) составляло 120 дней и не было достигнуто в группах лечения по сравнению с 22 днями и 21 днем в группах без лечения (отсроченного лечения) соответственно.

В исследовании GS-93-107, проведенном у пациентов с рецидивом после лечения другими препаратами, медианное время до прогрессирования ретинита составляло 115 дней.

Вирусная резистентность

После отбора *in vitro* изолятов чЦМВ, устойчивых к ганцикловиру, между ганцикловиrom и цидофовиром наблюдалась перекрестная резистентность с мутациями в гене ДНК-полимеразы чЦМВ, обусловленными ганцикловиrom, но не с мутациями в гене UL97. Не наблюдалось перекрестной резистентности между фоскарнетом и цидофовиром в отобранных мутантах, резистентных к фоскарнету. Отобранные мутанты, резистентные к

цидофовиру, имели мутацию в гене ДНК-полимеразы и перекрестную резистентность к ганцикловиру, но были чувствительны к фоскарнету.

5.2. Фармакокинетические свойства

Основным путем элиминации цидофовира является почечная экскреция неизмененного препарата посредством клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. У пациентов с нормальной функцией почек 80–100 % внутривенной дозы выводится с мочой в течение 24 часов в виде неизмененного цидофовира. В сыворотке крови или моче пациентов метаболиты цидофовира не обнаружены.

В конце одночасовой инфузии 5 мг/кг цидофовира, вводимой в сочетании с пероральным приемом пробенецида, средняя (\pm стандартное отклонение) сывороточная концентрация цидофовира составляет 19,6 (\pm 7,18) мкг/мл. Средние значения общего клиренса сыворотки, объема распределения в равновесном состоянии и конечного периода полувыведения составляют 138 (\pm 36) мл/ч/кг, 388 (\pm 125) мл/кг и 2,2 (\pm 0,5) ч, соответственно. При однократных дозах цидофовира, вводимых в диапазоне доз от 3 до 7,5 мг/кг, демонстрируется дозозависимая кинетика.

Связывание с белками *in vitro*

Связывание *in vitro* цидофовира с белками плазмы и сыворотки крови составляет 10 % и менее при диапазоне концентраций цидофовира от 0,25 до 25 мкг/мл.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические исследования на животных продемонстрировали, что нефротоксичность была основным видом токсичности, ограничивающей дозу цидофовира. Доказательства нефропротекторного эффекта пробенецида были продемонстрированы в 52-недельном исследовании, проведенном на яванских макаках, которым вводили цидофовир 2,5 мг/кг один раз в неделю внутривенно с 1 г пробенецида, вводимым перорально.

Канцерогенез

В 26-недельном исследовании токсичности при внутривенном введении у самок крыс наблюдалось значимое повышение частоты возникновения аденокарциномы молочной железы и карциномы железы Зимбала у самцов и самок крыс при субтерапевтических концентрациях цидофовира в плазме крови. В отдельном исследовании подкожные инъекции цидофовира один раз в неделю в течение 19 недель подряд приводили к развитию аденокарциномы молочной железы у самок крыс при дозах всего 0,6 мг/кг/неделю. В обоих исследованиях опухоли отмечались в течение 3 месяцев после введения. Развития опухолей не отмечалось у яванских макак, которым вводили цидофовир внутривенно один раз в неделю в течение 52 недель в дозах до 2,5 мг/кг/неделя.

Мутагенность и репродуктивная токсикология

Исследования показали, что цидофовир является ~~клатогенным *in vitro* в дозе 100 мкг/мл и эмбриотоксичным у крыс и кроликов.~~

При уровне доз до 5 мг/планшет цидофовир не вызывал мутагенной реакции при наличии или отсутствии метаболической активации фракцией S9 печени крысы в микробиологических анализах с участием *Salmonella typhimurium* для замен пар нуклеотидов или мутаций сдвига рамки считывания (Эймса) и *Escherichia coli* для обратных мутаций.

Увеличение образования микроядерных полихроматических эритроцитов наблюдалось *in vivo* у мышей, получавших высокую токсичную дозу цидофовира внутривенно (≥ 2000 мг/кг).

Цидофовир индуцировал хромосомные аберрации в лимфоцитах периферической крови человека *in vitro* без метаболической активации (фракцией S9). В четырех исследуемых концентрациях цидофовира (от 12,5 до 100 мкг/мл) процент поврежденных метафаз и количества аберраций на одну клетку увеличивались в зависимости от концентрации.

Пациентов мужского пола следует информировать о том, что цидофовир вызывает снижение массы яичек и гипоспермию у животных. После внутривенных инъекций цидофовира самцам крыс один раз в неделю в течение 13 недель подряд в дозах до 15 мг/кг/неделя не наблюдалось нежелательных эффектов на фертильность и общую репродуктивную функцию. У самок крыс, которым вводили препарат внутривенно один раз в неделю в дозе 1,2 мг/кг/неделя и выше в течение до 6 недель до спаривания и в течение 2 недель после спаривания, отмечалось уменьшение размеров помета и количества живорождений в расчете на один помет, а также увеличение ранней резорбции плода в расчете на один помет. Исследования перинатального и постнатального развития, в которых самки крыс получали подкожные инъекции цидофовира один раз в сутки в дозах до 1,0 мг/кг/день с 7 дня гестации по 21 день постнатального периода (приблизительно 5 недель), не было выявлено нежелательных эффектов на жизнеспособность, рост, поведение, половое созревание или репродуктивную способность потомства. Ежедневное внутривенное введение цидофовира в период органогенеза приводило к снижению массы тела плода при введении беременным крысам в дозе 1,5 мг/кг/день и беременным кроликам в дозе 1,0 мг/кг/день. Значимое повышение частоты развития внешних аномалий, аномалий мягких тканей и скелета у плода отмечалось у кроликов при введении дозы 1,0 мг/кг/день, которая также была токсичной для материнского организма. Дозы, при которых отсутствовали заметные эффекты в отношении эмбриотоксичности, составляли 0,5 мг/кг/день для крыс и 0,25 мг/кг/день для кроликов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия гидроксид, вода для инъекций, хлористоводородной кислоты раствор 1 М, натрия гидроксида раствор 2 М.

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами или растворителями, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

С микробиологической точки зрения, препарат должен использоваться немедленно.

Химическая и физическая стабильность после вскрытия упаковки была продемонстрирована в течение 24 часов при температуре 2–8 °С при разведении в контролируемых и валидированных асептических условиях. Хранение более 24 часов или замораживание не рекомендуется. Перед использованием охлажденным растворам дать согреться до комнатной температуры.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Условия хранения после первого вскрытия и разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл препарата во флакон из бесцветного стекла (гидролитический класс I), закупоренный пробкой из бромбутилового каучука, обжатой алюминиевым колпачком с крышечкой из полипропилена.

1 флакон с листком-вкладышем в пачке из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного препарата или отходов, полученных при применении лекарственного препарата или работы с ним

Способ приготовления и введения

Перед использованием флаконы препарата Эмцидо необходимо визуально проверить на наличие механических включений и изменения цвета.

С помощью шприца в асептических условиях переносят необходимую дозу цидофовира из флакона в инфузионный мешок, содержащий 100 мл 0,9 % физиологического раствора, и тщательно перемешивают. Весь объем следует вводить пациенту в виде внутривенной инфузии с постоянной скоростью в течение 1 часа с помощью стандартного инфузионного

насоса. Инфузию должны проводить ~~медицинские работники, имеющие достаточный опыт~~ лечения пациентов со СПИДом.

Химическая и физическая стабильность препарата Эмцидо, смешанного с физиологическим раствором, была продемонстрирована в стеклянных флаконах, в инфузионных мешках, изготовленных либо из поливинилхлорида (ПВХ), либо из сополимера этилена и пропилена, а также в системах для внутривенного введения с вентиляционным отверстием на основе ПВХ. Другие типы трубок и инфузионных мешков систем для внутривенного введения не изучались.

Совместимость с раствором Рингера, раствором Рингера лактата или бактериостатическими инфузионными растворами не оценивалась.

Работа с препаратом и его утилизация

При приготовлении, введении и утилизации цидофовира рекомендуется соблюдать соответствующие меры предосторожности, включая использование защитных средств. Приготовление разведенного раствора цидофовира следует проводить в ламинарном боксе биологической безопасности. Персонал, готовящий разведенный раствор, должен надевать хирургические перчатки, защитные очки и хирургический халат с трикотажными манжетами. При попадании цидофовира на кожу и слизистые оболочки необходимо тщательно промыть их водой. Избыток цидофовира и все другие материалы, используемые при приготовлении и введении раствора, должны быть помещены в герметичный, защищенный от проколов контейнер для утилизации. Любой неиспользованный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «ФармаМондо»

109428, г. Москва, просп. Рязанский, д. 16, стр. 1, этаж 7, пом. I, ком.3

Тел. +7 495 098 0188

Электронная почта: info@farmamondo.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «ФармаМондо»

109428, г. Москва, просп. Рязанский, д. 16, стр. 1, этаж 7, пом. I, ком.3

Тел. +7 495 098 0188

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2022 № 18525
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Электронная почта: info@farmamondo.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ПРОДЛЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Эмцидо доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.eec.eaeunion.org>

