

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?"

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SİDOVİS 375 mg/5 mL IV konsantre infüzyonluk çözelti
Steril, sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 375 mg susuz sidofovire eşdeğer 423,395 mg sidofovir dihidrat içerir. Her bir flakonda mL başına 75 mg susuz sidofovir bulunur.

Yardımcı madde(ler):

Her bir flakon, yardımcı maddelerin bir bileşeni olarak flakon başına yaklaşık 2.5 mmol (veya 57 mg) sodyum içerir.

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Konsantre infüzyonluk çözelti
Berrak solüsyon.
Formülasyonun pH'ı 7,4'e ayarlanır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

SİDOVİS edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS) olan ve böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan yetişkinlerde sitomegalovirus (CMV) retinitinin tedavisinde kullanılır. SİDOVİS yalnızca diğer ajanların kullanımının uygun olmadığı durumlarda kullanılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Ürün HIV enfeksiyonunun tedavisinde deneyimi olan bir hekim tarafından reçetelenmelidir.

Her SİDOVİS uygulamasından önce, serum kreatinin ve idrar protein düzeyleri tetkik edilmelidir. SİDOVİS oral probenesid ve intravenöz serum fizyolojik ile birlikte aşağıda belirtilen şekilde uygulanmalıdır (uygun tavsiyeler için bkz. Bölüm 4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

SİDOFOVİR ENJEKSİYONU İNTRAOKÜLER ENJEKSİYON ŞEKLİNDE UYGULANMAMALIDIR.

Pozoloji

ÖNERİLEN, DOZ, SIKLIK VEYA İNFÜZYON HIZI AŞILMAMALIDIR. SİDOFOVİR ENJEKSİYONU UYGULANMADAN ÖNCE 100 ML %0,9 (NORMAL) SALİN İLE SEYRELTİLMELİDİR. POTANSİYEL NEFROTOKSİSİTEYİ AZA İNDİRGEMEK İÇİN HER SİDOFOVİR İNFÜZYONUNDA, PROBENESİD VE İNTRAVENÖZ SALİN PREHİDRASYONU UYGULANMALIDIR.

Yetişkinler:

İndüksiyon tedavisi: Serum kreatinini $\leq 1,5$ mg/dL olan hastalarda önerilen indüksiyon dozu, hesaplanan kreatinin klerensi > 55 mL/dk ve ürin protein < 100 mg/dL ($< 2^+$ proteinüreye eşdeğer) 5 mg/kg vücut ağırlığı (1 saat boyunca sabit hızda, intravenöz infüzyon olarak) birbirini takip eden iki hafta boyunca haftada bir kez uygulanır. İlerlemiş AİDS ve CMV retiniti hastalarında, serum kreatininden dolayı, hastanın altta yatan böbrek durumunun eksiksiz bir tablosu sağlanamaz. Kreatinin klerensinin (CrCl) daha hassas tahmin edilmesinde Cockcroft-Gault formülü kullanılması önemlidir. Kreatinin klerensi serum kreatinin ve hastanın ağırlığına bağlı olduğundan, sidofovir enjeksiyonu öncesinde klerensi hesaplamak için gereklidir. CrCl (mL/dk) aşağıdaki formül ile hesaplanmalıdır:

$$\text{Erkeklerde kreatinin klerensi için} = \frac{[140 - \text{yaş (yıl)}] \times [\text{vücut ağırlığı (kg)}]}{72 \times [\text{serum kreatinin (mg/dL)}]}$$

$$\text{Kadınlarda kreatinin klerensi için} = \frac{[140 - \text{yaş (yıl)}] \times [\text{vücut ağırlığı (kg)}] \times 0,85}{72 \times [\text{serum kreatinin (mg/dL)}]}$$

İdame tedavisi: İndüksiyon tedavisi tamamlandıktan iki hafta sonrasında itibaren, tavsiye edilen idame sidofovir dozu iki haftada bir vücut ağırlığının kilogramı başına 5 mg'dır (1 saat boyunca sabit bir hızda intravenöz infüzyonla verilir).

Sidofovir idame tedavisinin askıya alınması, HIV enfeksiyonlu hastaların tedavisine ilişkin yerel tavsiyeler göz önüne alınarak düşünülmelidir.

Uygulama şekli:

Tıbbi ürün hazırlanmadan veya uygulanmadan önce alınması gereken önlemler:

SİDOVİS hazırlanırken, uygulanırken ve atılırken uygun güvenlik ekipmanının kullanımı dahil olmak üzere yeterli tedbirlerin alınması önerilir. Seyreltilmiş SİDOVİS solüsyonu laminar akışlı biyolojik güvenlik kabininde hazırlanmalıdır. Seyreltilmiş solüsyonu hazırlayan personel cerrah eldivenleri, koruyucu gözlük ve önü kapalı, örme manşetli, cerrahi tipi önlük kullanmalıdır. Eğer SİDOVİS ciltle temas ederse, membranlar yıkanıp suyla iyice durulanmalıdır (bkz. Bölüm 6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler).

SİDOVİS yalnızca intravenöz infüzyon içindir. Tavsiye edilen doz, kullanma sıklığı veya infüzyon hızı aşılmamalıdır. Uygulanmadan önce SİDOVİS 100 mL %0.9 (normal) serum fizyolojik içerisinde seyreltilmelidir. Hacmin tamamı hastanın damarının içine standart bir infüzyon pompası kullanılarak 1 saatlik dönemde sabit bir hızda infüzyonla verilmelidir. Potansiyel nefrotoksisiteyi en aza indirmek için, her bir SİDOVİS infüzyonuyla birlikte oral

probenesid ve intravenöz serum fizyolojik ile ön hidrasyon yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği [kreatinin klerensi ≤ 55 mL/dak veya $\geq 2+$ proteinüri (≥ 100 mg/dl)] SİDOVİS kullanımı için bir kontrendikasyondur (bkz. Bölüm 4.3.Kontrendikasyonlar ve 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Karaciğer yetmezliği:

SİDOVİS'in etkililiği ve güvenliliği karaciğer hastalığı olan kişilerde ortaya konmamıştır. Dolayısıyla bu hasta popülasyonunda dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

SİDOVİS'in etkililiği ve güvenliliği 18 yaşından küçük çocuklarda belirlenmemiştir. Herhangi bir veri yoktur. SİDOVİS'in 18 yaşından küçük çocuklarda kullanımı önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

SİDOVİS'in etkililiği ve güvenliliği 60 yaş ve üzeri hastalardaki CMV tedavisinde ortaya koymamıştır. Yaşlı kişilerde sıklıkla glomerül fonksiyonu azalmış olduğundan, SİDOVİS uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonra böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesine özellikle dikkat edilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.

Probenesid veya diğer sulfat içeren ilaçları kullanamayacak durumdaki hastalara sidofovir uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri/ Nefrotoksisitenin önlenmesi).

SİDOVİS böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

SİDOVİS ile birlikte diğer potansiyel nefrotoksik ajanların birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

SİDOVİS'in doğrudan intraoküler enjeksiyonu kontrendikedir; doğrudan enjeksiyon göz içi basıncında anlamlı azalmalara ve görme bozukluğuna yol açabilir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrek yetmezliği sidofovir'in başlıca toksisitesidir. Akut böbrek yetmezliği vakaları sidofovir'in bir ya da iki dozu sonucu diyaliz ve / veya ölüm ile sonuçlanır. Olası nefrotoksisiteyi düşürmek için, normal salin ile intravenöz prehidrasyon ve probenesid her sidofovir infüzyonunda uygulanmalıdır. Böbrek fonksiyonları (serum kreatinin ve idrarda protein) her uygulamadan 48 saat önce izlenmeye başlanmalıdır ve sidofovir dozu böbrek fonksiyonlarındaki değişime göre ayarlanır (bkz. Pozoloji ve uygulama şekli). Sidofovir başka nefrotoksikolojik ajanlar alan hastalarda kontraendikedir. Sidofovir tedavisinde nötropeni gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, sidofovir tedavisi süresince nötrofil sayımı izlenmelidir.

Hayvan çalışmalarında sidofovirin karsinojenik, teratojenik olduğu ve hipospermiye yol açtığı görülmüştür (bkz. Karsinogenez, mutajenite ve üreme toksikolojisi).

SİDOVİS sadece intravenöz infüzyon şeklinde formüle edilmiştir ve intraoküler enjeksiyon veya topikal yol gibi diğer yöntemlerle uygulanmamalıdır. Hızlı seyrelme ve dağılıma imkan vermek için SİDOVİS yalnızca yeterli kan akışına sahip damarların içine infüzyonla verilmelidir.

AIDS'li yetişkinlerdeki CMV retinitinin dışındaki hastalıklarda SİDOVİS'in güvenliliği ve etkililiği gösterilmemiştir.

Böbrek yetmezliği/Hemodiyaliz

Kreatinin klerensi ≤ 55 mL/dak veya $\geq 2+$ proteinüri (≥ 100 mg/dl) olan hastalarda SİDOVİS tedavisine başlanmamalıdır çünkü orta derecede veya şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda optimum indüksiyon ve idame dozları bilinmemektedir. Bu tip durumlarda sidofovirin güvenliliği ve etkililiği gösterilmemiştir.

Yüksek akışlı hemodiyalizin serum sidofovir düzeylerini yaklaşık %75 oranında azalttığı gösterilmiştir. Hemodiyaliz sırasında atılan doz fraksiyonu 51.9 ± 11.0 'dir.

Nefrotoksisite

Doza bağlı nefrotoksisite sidofovir uygulanmasıyla ilişkili en önemli doz sınırlayıcı toksisitedir (bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler). Potansiyel olarak nefrotoksik olduğu bilinen diğer ajanları (örn., tenofovir, aminoglikozidler, amfoterisin B, foskarnet, intravenöz pentamidin, adefovir ve vankomisin) alan hastalarda sidofovirin güvenliliği değerlendirilmemiştir.

Fanconi sendromu riski nedeniyle, SİDOVİS tenofovir disoproksil fumarat içeren tıbbi ürünlerle eş zamanlı uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri).

Potansiyel nefrotoksik ajanların sidofovire başlamadan en az 7 gün önce kesilmesi tavsiye edilmektedir.

Eş zamanlı probenesid yokluğunda 3.0 mg/kg, 5.0 mg/kg veya 10 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda glikozüri dahil proksimal tübüler hücre hasarına dair bulgular, serum fosfat, ürik asit ve bikarbonat azalmaları ve serum kreatininde yükselmeler gelişmiştir. Nefrotoksisite belirtileri bazı hastalarda kısmen geri dönüşlü olmuştur. Sidofovire bağlı nefrotoksisitenin, sidofovir tedavisinin kabul edilebilir risk/yarar dengesiyle sonuçlanacak derecede azaltılması için eş zamanlı probenesid kullanımı önemlidir.

Nefrotoksisitenin önlenmesi

Tedaviye, her bir sidofovir dozuyla birlikte oral probenesid ve yeterli intravenöz serum fizyolojik prehidratasyon uygulaması eşlik etmelidir (probenesid temini hakkında bilgi için bkz. Bölüm 6.6.Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler). Klinik etkinlik değerlendirmesi açısından önemli olan tüm klinik çalışmalar sidofovir ile eş zamanlı probenesid kullanılarak yürütülmüştür. Sidofovir dozundan 3 saat önce 2 gram probenesid uygulanmalı ve sidofovir infüzyonu tamamlandıktan sonra 2. saatte 1 gram ve ardından 8. saatte 1 gram daha probenesid uygulanmalıdır (toplam 4 gram). Probenesid uygulanmasıyla ilişkili bulantı ve/veya kusma potansiyelini azaltmak için, hastalara her bir

probenesid dozundan önce yemek yemeleri söylenmelidir. Bir antiemetik kullanımı gerekebilir.

Probeneside karşı alerji veya aşırı duyarlılık semptomları gelişen hastalarda (örn., döküntü, ateş, üşüme ve anafaksi), uygun bir antihistaminik ve/veya parasetamolün profilaksi veya tedavi amaçlı kullanımı düşünülmelidir.

Etkin maddeye veya tıbbi ürüne ya da sulfa içeren diğer ilaçlara karşı klinik yönden anlamlı bir aşırı duyarlılık nedeniyle probenesid alamayan hastalara sidofovir uygulanması kontrendikedir. Eş zamanlı probenesid olmaksızın sidofovir kullanımı klinik olarak araştırılmamıştır. Kullanım için probenesid desensitizasyon programı tavsiye edilmez.

Probeneside ilave olarak, hastalar her bir sidofovir infüzyonundan hemen önce toplam 1 litre %0.9 (normal) serum fizyolojik solüsyonunu intravenöz yoldan almalıdır. İlave sıvı yüklemesini tolere edebilen hastalar her bir sidofovir dozuyla birlikte intravenöz yoldan toplam 2 litreye kadar %0.9 serum fizyolojik alabilirler. Serum fizyolojik solüsyonunun ilk litresi sidofovir infüzyonundan hemen önce 1 saatlik süre içerisinde infüzyonla verilmeli ve ikinci litre (eğer verilirse) sidofovir infüzyonuyla eş zamanlı olarak veya sidofovir infüzyonundan hemen sonra başlanarak 1-3 saatlik dönemde verilmelidir.

Serum kreatininde $\geq 44 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 0.5 \text{ mg/dl}$) yükselme olursa veya sürekli proteinüri $\geq 2+$ gelişirse sidofovir tedavisi kesilmelidir ve intravenöz hidrasyon önerilir. $2+$ veya daha yüksek düzeyde proteinüri görülen hastalarda intravenöz hidrasyon yapılmalı ve test tekrarlanmalıdır. Hidrasyondan sonra $\geq 2+$ proteinüri hala gözlenirse sidofovir tedavisi kesilmelidir. İntravenöz hidrasyondan sonra $\geq 2+$ proteinürinin devam ettiği hastalarda sidofovir uygulamasına devam edilmesi glikozüri dahil proksimal tübüler hücre hasarına dair ilave bulgular, serum fosfat, ürik asit ve bikarbonatta azalmalar ve serum kreatininde yükselmelerle sonuçlanabilir.

Böbrek fonksiyon değişikliklerinde ilaca ara verilmesi ve muhtemelen ilacın bırakılması gerekir. Sidofovir ile ilişkili böbrek toksisitesinden sonra tamamen iyileşen hastalarda sidofovire yeniden başlanmasının risk/yarar dengesi henüz değerlendirilmemiştir.

Hasta takibi

Proteinüri sidofovir ile indüklenen nefrotoksisitenin erken ve duyarlı bir göstergesi gibi görünmektedir. Sidofovir alan hastaların serum kreatinin ve idrar protein düzeyleri her bir sidofovir dozu uygulanmadan önceki 24 saatte ölçülmelidir. Her bir sidofovir dozundan önce beyaz kan hücre alt tiplerinin sayımı da yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler).

Oküler olaylar

Sidofovir alan hastalara muhtemel uveit/irit ve oküler hipotoni gelişimi için düzenli göz kontrol muayenelerinden geçmeleri söylenmelidir. Uveit/irit varlığında, bir topikal kortikosteroid ile tedaviye hiç yanıt alınmazsa veya durum kötüleşirse ya da başarılı tedaviden sonra irit/uveit nüks ederse sidofovir kesilmelidir.

Diğer

Sidofovir insanlarda potansiyel bir karsinojen kabul edilmelidir (bkz. Bölüm 5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri).

Oküler hipotoni gelişme riskinde potansiyel artış nedeniyle, diabetes mellituslu hastalar için sidofovir tedavisi düşünülürken dikkatli olunmalıdır.

Erkek hastalara sidofovirin hayvanlarda testis ağırlığında azalma ve hipospermiye yol açtığı söylenmelidir. Sidofovirin klinik çalışmalarında gözlenmemişse de, bu tip değişiklikler insanlarda da ortaya çıkabilir ve infertiliteye neden olabilir. Erkeklerle SİDOVİS tedavisi süresince ve tedaviden sonra 3 ay boyunca bariyerli doğum kontrol yöntemleri uygulamaları önerilmelidir (bkz. Bölüm 4.6. Gebelik ve laktasyon ve 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri).

HIV bulaşmasını önlemek amacıyla uygun tedbirler alınmaya devam edilmelidir.

SİDOVİS'in içeriğinde bulunan bazı yardımcı maddeler hakkında önemli bilgi
Bu tıbbi ürün her bir flakonda 2.5 mmol (ya da 57 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için uygul göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Tenofovir disproksil fumarat içeren ürünler ile SİDOVİS'in eş zamanlı uygulanmasıyla bir farmakodinamik etkileşimin görülme riski ve Fanconi sendromu riskinde artış söz konusudur (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Probenesid zidovudinün EAA değerini yükseltir. Her iki ilacı alan hastalar zidovudin ile indüklenen hematolojik toksisite yönünden yakından izlenmelidir.

Probenesid ile eş zamanlı uygulanan diğer nükleozit revers transkriptaz inhibitörleri (NRTİ) hakkında uygun tavsiyeler için bu ilaçların kendi Kısa Ürün Bilgilerine başvurulmalıdır.

Sidofovir/probenesid ile anti-HIV ilaçlar veya bu popülasyonda yaygın olan kronik viral enfeksiyonların (örn., HCV ve HBV kaynaklı hepatit) tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında etkileşimler klinik çalışmalarda araştırılmamıştır.

Probenesidin pek çok maddenin maruz kalımını arttırdığı bilinmektedir (örn., parasetamol, asiklovir, angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, aminosalisilik asit, barbitüratlar, benzodiazepinler, bumetanid, klofibrat, metotreksat, famotidin, furosemid, nonsteroid anti-enflamatuvar ajanlar, teofilin ve zidovudin). Potansiyel nefrotoksik maddeler (aminoglikozit antibiyotikler, kolistin, polimiksin B, viomisin gibi) kullanan hastalarda, hastaya SİDOVİS almadan en az 7 gün önce bu ilaçları kesmesi söylenmelidir.

Bu nedenle, sidofovir/probenesid diğer ajanlarla birlikte uygulanırken, ilaç etkileşimleri ve ilgili ürünün diğer özellikleri hakkında eksiksiz bilgi için hekimlerin probenesidin mevcut KÜB'üne (veya uygun bir ilaç referans kaynağı) ve eş zamanlı uygulanan diğer ürünlerin kendi Kısa Ürün Bilgilerine başvurmaları önemlidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar sidofovir ile tedavi süresince ve sonrasında etkili kontrasepsiyon uygulamak zorundadır. Erkeklerle sidofovir tedavisi süresince ve tedaviden sonra 3 ay boyunca bariyerli doğum kontrol yöntemleri uygulamaları söylenmelidir (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Gebelik dönemi

SİDOVİS'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin hiçbir veri mevcut değildir. Hayvanlardaki çalışmalar üreme toksisitesini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3.Klinik öncesi güvenlilik verileri).

SİDOVİS'in gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

SİDOVİS gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

SİDOVİS gebelik döneminde ve çocuk sahibi olma potansiyeli taşıyan kadınlarda önerilmez.

Laktasyon dönemi

Pek çok ilacın anne sütüne geçtiği göz önüne alınarak, hayvan çalışmalarında gözlenen advers reaksiyonlar ve tümör oluşturma potansiyeli nedeniyle emziren annelerde uygulanmamalıdır. Sidofovirin/metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Yenidoğanlara/ bebeklere yönelik risk dışlanamaz. Sidofovir tedavisi süresince emzirmeye son verilmelidir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Sidofovirin erkeklerde veya kadınlarda üreme yeteneğine ilişkin hiçbir çalışma mevcut değildir. Erkek hastalara sidofovirin hayvanlarda testis ağırlığında azalma ve hipospermiye yol açtığı söylenmelidir. Sidofovirin klinik çalışmalarında gözlenmemişse de, bu tip değişiklikler insanlarda da ortaya çıkabilir ve infertiliteye neden olabilir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SİDOVİS araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde ihmal edilebilir etkiye sahiptir. Sidofovir tedavisi sırasında asteni gibi istenmeyen reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Hekimin bu konuyu hastayla görüşmesi ve hastalığın durumunu ve ilaca karşı toleransı esas alarak tavsiyesini bireysel vaka temelinde vermesi önerilmektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalar veya pazarlama sonrası takip yoluyla tespit edilen istenmeyen reaksiyonlar sistem organ sınıfı (SOS) ve sıklığa göre aşağıda liste halinde sunulmaktadır. Her bir sıklık gruplaması içerisinde, istenmeyen reaksiyonlar azalan ciddiyete göre sunulmaktadır. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Pazarlama sonrası deneyimle tespit edilen istenmeyen reaksiyonlar "bilinmiyor" kısmında yazılmıştır.

Klinik çalışma deneyimine veya pazarlama sonrası takibe dayanarak, sidofovir ile olasılıkla veya büyük olasılıkla ilişkili olduğu tespit edilen istenmeyen reaksiyonlar

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Çok yaygın: Nötropeni

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok yaygın: Baş ağrısı

Göz hastalıkları:

Yaygın: İrit, uveit, göz hipotonisi (bkz. Bölüm 4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Bilinmiyor: İşitme bozukluğu

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıkları:

Yaygın: Dispne

Gastrointestinal hastalıklar:

Çok yaygın: Bulantı, kusma

Yaygın: Diyare

Bilinmiyor: Pankreatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Çok yaygın: Saç dökülmesi, döküntü

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Çok yaygın: Proteinüri, kanda kreatinin artışı (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Yaygın: Böbrek yetmezliği

Bilinmiyor: Edinsel Fanconi sendromu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Çok yaygın: Asteni, ateş

Yaygın: Üşüme.

Pazarlama sonrası takipte alınan böbrek yetmezliği raporlarına (ilave olarak böbrek yetmezliğine olasılıkla bağlı olaylar, örn. kanda kreatinin artışı, proteinüri, glikozüri) bazı ölüm vakaları dahildir. Sidofovirin sadece bir veya iki dozundan sonra akut böbrek yetmezliği vakaları rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Proteinüri/aminoasidüri, glikozüri, hipoürisemi, hipofosfatemi ve/veya hipokalemiyi gösteren herhangi bir bulgu sidofovire bağlı Fanconi sendromunu akla getirmelidir.

Klinik çalışma deneyimine dayanarak, probenesid ile olasılıkla veya büyük olasılıkla ilişkili olduğu tespit edilen istenmeyen reaksiyonlar

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıkları:

Çok yaygın: Bulantı, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Çok yaygın: Döküntü

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Çok yaygın: Ateş

Yaygın: Asteni, üşüme.

Ayrıca, probenesid anoreksi, diş eti ağrısı, yüz ve boyunda kan hücumuna bağlı kızarıklık, saç dökülmesi, baş dönmesi, anemi ve pollaküri (çok sık ve az miktarda idrara çıkma) gibi başka istenmeyen reaksiyonlara da neden olabilir. Dermatit, kaşıntı, ürtikerin eşlik ettiği aşırı duyarlılık reaksiyonları ve nadiren anaflaksi ve Stevens-Johnson sendromu görülmüştür. Lökopeni, hepatik nekroz, nefrotik sendrom ve aplastik anemi raporları alınmıştır. Hemolitik anemi de görülmüştür ve G6DP eksikliğiyle ilişkili olabilir. Dolayısıyla, probenesid ve sidofovir birlikte reçetelenirken, hekimlerin güvenilirlik profili ve ürünün diğer özellikleri hakkında eksiksiz bilgiye ulaşmak için probenesidin mevcut KÜB'üne başvurmaları (veya uygun bir ilaç referans kaynağı) önemlidir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Sidofovir doz aşımı olan iki vaka bildirilmiştir. Her iki vakada doz aşımı ilk indüksiyon dozu sırasında ortaya çıkmış ve ilave sidofovir tedavisi uygulanmamıştır. Bir hasta 16.4 mg/kg'lık tek bir doz ve diğer hasta 17.3 mg/kg'lık tek bir doz almıştır. Her iki hasta hastaneye yatırılmış ve 3-7 gün süresince profilaktik oral probenesid ve bol miktarda hidrasyon uygulanmıştır.

Bu hastalardan birinde böbrek fonksiyonunda hafif, geçici bir değişiklik görülmüş, diğer hastada ise böbrek fonksiyonunda değişiklik olmamıştır (bkz. Bölüm 4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanıma yönelik antiviraller, ters transkriptaz inhibitörleri dışındaki nükleozidler ve nükleotidler

ATC kodu: J05AB12

Genel

Sidofovir insan sitomegalovirüse (HCMV) karşı *in vitro* ve *in vivo* aktiviteye sahip bir sitidin analogudur. Gansiklovire dirençli olan HCMV suşlarının sidofovire duyarlı olması mümkündür.

Etki mekanizması

Sidofovir HCMV replikasyonunu viral DNA sentezinin seçici inhibisyonuyla baskılar. Biyokimyasal veriler HSV-1, HSV-2 ve HCMV DNA polimerazlarının sidofovir difosfat (sidofovirin aktif hücre içi metaboliti) tarafından seçici inhibisyonunu desteklemektedir.

Sidofovir difosfat bu viral polimerazları, insan hücrel DNA polimerazları alfa, beta ve gamayı inhibe etmek için gerekenden 8 ila 600 kat daha düşük konsantrasyonlarda inhibe eder. Sidofovirin viral DNA yapısına girmesi viral DNA sentez hızında azalmalarla sonuçlanır.

Sidofovir hücrelere sıvı fazlı endositoz ile girer ve önce sidofovir monofosfata ve sonra da sidofovir difosfata fosforillenir. Sidofovirin uzun süreli antiviral etkileri, onun kendi metabolitlerinin yarı ömürlerine bağlıdır; sidofovir difosfat 17-65 saatlik yarı ömürle hücrelerin içerisinde kalır ve sidofovir fosfat-kolin adduktunun yarı ömrü 87 saattir.

Antiviral aktivite

Sidofovir, herpesviridae ailesinin bir üyesi olan HCMV'ye karşı *in vitro* olarak aktiftir. Antiviral aktivite, hücre ölümüne yol açan konsantrasyonlardan kaydadeğer miktarda daha düşük konsantrasyonlarda görülür.

Sidofovirin *in vitro* duyarlılığı aşağıdaki tabloda gösterilmektedir:

| Hücre kültüründe sidofovirin virüs çoğalması üzerindeki inhibisyonu | |
|---|-----------------------|
| Virüs | IC ₅₀ (µM) |
| Vahşi tip CMV suşları | 0.7 (± 0.6) |
| Gansiklovire dirençli CMV suşları | 7.5 (± 4.3) |
| Foskarnete dirençli CMV suşları | 0.59 (± 0.07) |

HCMV'ye karşı *in vivo* aktivite AIDS'li hastalarda CMV retinitinin tedavisinde sidofoviri inceleyen kontrollü klinik çalışmalarda doğrulanmıştır; bu çalışmalar sidofovir ile tedavi edilen hastalarda CMV retinitinin progresyonuna kadar geçen sürenin kontrol hastalara kıyasla uzayarak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha geç gerçekleştiğini göstermiştir. Retinit progresyonuna kadar geçen medyan süreler iki etkinlik çalışmasında (GS-93-106 ve GS-93-105) 120 gündü ve tedavi kollarında progresyona ulaşılmamıştır; buna karşılık tedavi edilmeyen (ertelenen tedavi) kollarda progresyona kadar geçen medyan süre sırasıyla 22 gün ve 21 gün olmuştur.

Diğer ajanlarla tedaviden sonra relaps yaşayan hastalarda yürütülen GS-93-107 çalışmasında, retinit progresyonuna kadar geçen medyan süre 115 gün olmuştur.

Viral direnç

Gansiklovire dirençli HCMV suşlarının *in vitro* seleksiyonunu takiben, HCMV DNA polimeraz geninde gansiklovir tarafından seçilen mutasyonlarla gansiklovir ve sidofovir arasında çapraz direnç görülmüş ancak UL97 geninde mutasyonlar görülmemiştir. Foskarnet tarafından seçilen mutantlar ile foskarnet ve sidofovir arasında çapraz direnç görülmemiştir. Sidofovir tarafından seçilen mutantların DNA polimeraz geninde bir mutasyon mevcudiyeti ve bunların gansiklovire çapraz dirençli fakat foskarnete duyarlı olduğu görülmüştür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Sidofovirin esas eliminasyon yolu, değişmemiş ilacın glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyonun her ikisi aracılığıyla böbreklerden atılımdır. Böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda, intravenöz dozun %80 – 100'ü 24 saat içerisinde değişmemiş sidofovir olarak idrarda saptanmıştır. Hastaların serumunda veya idrarında hiçbir sidofovir metaboliti tespit edilmemiştir.

Eş zamanlı olarak oral probenesid ile birlikte uygulanan bir saatlik sidofovir 5 mg/kg infüzyonunun sonunda, sidofovirin ortalama (\pm SD) serum konsantrasyonu 19.6 (\pm 7.18) $\mu\text{g/mL}$ 'ydi. Toplam serum klerensi, kararlı durumda dağılım hacmi ve terminal eliminasyon yarı ömrünün ortalama değerleri sırasıyla 138 (\pm 36) mL/saat/kg, 388 (\pm 125) mL/kg ve 2.2 (\pm 0.5) saattir. 3 ila 7.5 mg/kg doz aralığında verilen tekli sidofovir dozlarıyla dozdan bağımsız kinetikler gösterilmiştir.

In vitro koşullarda proteinlere bağlanma

Sidofovirin *in vitro* koşullarda plazma veya serum proteinlerine bağlanma oranı 0.25 ila 25 $\mu\text{g/mL}$ sidofovir konsantrasyon aralığında %10 veya daha az olduğu görülmüştür.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:

SİDOVİS'in etkililiği ve güvenliliği 60 yaş ve üzeri hastalardaki CMV tedavisinde ortaya konmamıştır. Yaşlı kişilerde sıklıkla glomerül fonksiyonu azalmış olduğundan, SİDOVİS uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonra böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesine özellikle dikkat edilmelidir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği [kreatinin klerensi \leq 55 mL/dak veya \geq 2+ proteinüri (\geq 100 mg/dl)] SİDOVİS kullanımı için bir kontrendikasyondur (bkz. Bölüm 4.3.Kontrendikasyonlar ve 4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Karaciğer yetmezliği:

SİDOVİS'in etkililiği ve güvenliliği karaciğer hastalığı olan kişilerde ortaya konmamıştır. Dolayısıyla bu hasta popülasyonunda dikkatli kullanılmalıdır.

Çocuklar:

SİDOVİS'in etkililiği ve güvenliliği 18 yaşından küçük çocuklarda belirlenmemiştir. Hiçbir veri yoktur. SİDOVİS'in 18 yaşından küçük çocuklarda kullanımı önerilmez.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi hayvan çalışmaları nefrotoksisitenin sidofovirin en önemli doz sınırlayıcı toksisitesi olduğunu göstermiştir. Probenesidin böbrekleri koruyucu etkisine dair kanıtlar, oral yolla verilen 1 g probenesid ile birlikte haftada bir kez intravenöz yolla sidofovir 2.5 mg/kg'ın sinomologus maymunlara uygulandığı 52 haftalık bir çalışmada gösterilmiştir.

Karsinogenez

26 hafta süren bir intravenöz toksikoloji çalışmasında, subterapötik plazma sidofovir düzeylerinde dişi sıçanlarda meme adenokarsinomlarının insidansında ve dişi ve erkek sıçanlarda Zymbal bezi karsinomlarının insidansında anlamlı bir artış görülmüştür. Ayrı bir

çalışmada, peşpeşe 19 hafta boyunca sidofovirin haftada bir uygulanan subkutan enjeksiyonları haftada 0.6 mg/kg kadar düşük dozlarda dişi sıçanlarda meme adenokarsinomlarına yol açmıştır. Her iki çalışmada tümörler dozajdan sonraki 3 ay içinde gözlenmiştir. 52 hafta boyunca haftada bir kez 2.5 mg/kg sidofovirin intravenöz yolla uygulandığı sinomoligus maymunlarında hiçbir tümör gözlenmemiştir.

Mutajenite ve üreme toksikolojisi

Çalışmalar sidofovirin *in vitro* koşullarda 100 µg/mL dozunda klastojenik ve sıçanlarda ve tavşanlarda embriyotoksik olduğunu ortaya koymuştur.

Baz çifti substitüsyonları veya çerçeve kayması (frameshift) mutasyonları (Ames) için *Salmonella typhimurium* ve revers mutasyonlar için *Escherichia coli*'yi içeren mikrobiyal testlerde, sıçan karaciğer S-9 fraksiyonuyla metabolik aktivasyon varlığında ve yokluğunda, her kapta 5 mg'a kadar doz düzeylerindeki sidofovir hiçbir mutajenik yanıtı yol açmamıştır.

Mikroçekerdekli polikromatik eritrositlerin oluşumunda artış, sidofovirin yüksek, toksik bir intraperitoneal dozunu ($\geq 2,000$ mg/kg) alan farelerde *in vivo* gözlenmiştir.

Sidofovir, metabolik aktivasyon yokluğunda (S-9 fraksiyonu) insan periferik kan lenfositlerinde *in vitro* koşullarda kromozom anormalliklerini indüklemiştir. Test edilen 4 sidofovir düzeyinde (12.5 ila 100 µg/mL), her hücrede hasara uğrayan metafazların yüzdesi ve kromozom aberasyonlarının sayısı konsantrasyona bağımlı biçimde artmıştır.

Erkek hastalara sidofovirin hayvanlarda testis ağırlığında azalmaya ve hipospermiye yol açtığı söylenmelidir. Peşpeşe 13 hafta boyunca erkek sıçanlara haftada 15 mg/kg'a kadar dozlarda sidofovirin intravenöz enjeksiyonlarla uygulanmasından sonra fertilité veya üreme bakımından hiçbir istenmeyen etki görülmemiştir. 1.2 mg/kg/hafta veya daha yüksek dozların çiftleşmeden 6 hafta öncesine kadar ve çiftleşmeden iki hafta sonra haftada bir kez intravenöz yolla uygulandığı dişi sıçanlarda her bir batında doğan yavruların boyutları küçülmüş ve canlı doğumların sayısı azalmış ve her batında erken rezorpsiyonların sayısı artmıştır.

Dişi sıçanların gestasyonun 7.gününden itibaren doğum sonrası 21. güne kadar (yaklaşık 5 hafta) sidofovirin subkutan enjeksiyonlarını günde bir kez 1.0 mg/kg'a kadar aldıkları perinatal ve postnatal gelişim çalışmaları yavruların canlılığı, büyümesi, davranışı, cinsel olgunlaşması veya üreme kapasitesi hiçbir istenmeyen etkiye yol açmamıştır. Gebe sıçanlarda günde 1.5 mg/kg ve gebe tavşanlara günde 1.0 mg/kg sidofovirin organ oluşumu döneminde her gün intravenöz yoldan uygulanması fetal vücut ağırlıklarında azalmaya neden olmuştur.

Tavşanlarda anne için toksik olan dozda (1.0 mg/kg/gün) fetüste eksternal, yumuşak doku ve iskelet anomalilerinin insidansında anlamlı artış görülmüştür. Embriyotoksisite için hiçbir etkinin gözlenmediği dozlar sıçanlarda 0.5 mg/kg ve tavşanlarda günde 0.25 mg/kg'dır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum hidroksit
Hidroklorik asit
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün Bölüm 6.6'da belirtilenler dışında başka tıbbi ürünler veya seyrelticiler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

Mikrobiyolojik yönden, ürün derhal kullanılmalıdır.

Kullanım esnasındaki kimyasal ve fiziksel stabilite, seyreltme kontrollü ve validasyonlu aseptik koşullarda yapıldığında 2-8°C'de 24 saate kadar gösterilmiştir. Ürünün dondurulması veya 24 saatten uzun süre saklanması önerilmez. Buzdolabında saklanan solüsyonlar kullanımdan önce oda sıcaklığına ulaşınca kadar beklenmelidir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Buzdolabında saklamayınız ve dondurmayınız.

Seyreltilmiş tıbbi ürünün saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.Raf ömrü.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

5 mL nominal dolum hacmine sahip 5 mL şeffaf cam flakonlar. Kap ve kapağın bileşenleri şunlardır: 13 mm koyu gri bromobutil kauçuk tapa ve mat cilalı polipropilen düğmeli 13 mm geçmeli alüminyum kapakla kapatılmış 5 mL şeffaf Tip I tüp şeklinde cam flakon. Her ambalaj 1 adet 5 mL flakon içerir.

SİDOVİS tek kullanımlık flakonlar şeklinde takdim edilir. Bir kısmı kullanılmış flakonlar atılmalıdır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Hazırlama ve uygulama yöntemi

Uygulamadan önce, SİDOVİS flakonları partiküllü madde veya renk değişikliği yönünden gözle tetkik edilmelidir.

Uygun SİDOVİS dozu flakondan 100 mL %0.9 (normal) serum fizyolojik solüsyonu içeren bir infüzyon torbasına enjektör kullanılarak aseptik koşullarda aktarılmalıdır. Torbanın içerdiği hacmin tamamı hastaya intravenöz yoldan, standart bir infüzyon pompası kullanılarak 1 saatlik dönemde sabit bir hızda infüzyonla verilmelidir. SİDOVİS AIDS hastalarının bakımında yeterli deneyime sahip sağlık-bakım profesyonelleri tarafından uygulanmalıdır.

Serum fizyolojik solüsyonuyla karıştırılmış SİDOVİS'in kimyasal stabilitesi cam şişelerde, polivinil klorür (PVC) bileşimli veya etilen/propilen kopolimer bileşimli infüzyon torbalarında ve PVC esaslı, delikli İV uygulama setlerinde gösterilmiştir. Diğer İV seti boruları ve infüzyon torbaları çalışılmamıştır.

SİDOVİS'in Ringer Solüsyonu, Laktatlı Ringer Solüsyonu veya bakteriyostatik infüzyon sıvılarıyla geçimliliği değerlendirilmemiştir.

Kullanım ve atma

SİDOVİS hazırlanırken, uygulanırken ve atılırken uygun güvenlik ekipmanının kullanımı dahil olmak üzere yeterli tedbirlerin alınması önerilir. Seyreltilmiş SİDOVİS solüsyonu

laminar akışlı biyolojik güvenlik kabininde hazırlanmalıdır. Solüsyonu hazırlayan personel cerrah eldivenleri, koruyucu gözlük ve önü kapalı, örme manşetli, cerrahi tipi önlük kullanmalıdır. Eğer SİDOVİS ciltle temas ederse, membranları yıkayıp suyla iyice durulayınız. Geri kalan SİDOVİS ve karışımın hazırlanmasında ve uygulanmasında kullanılan diğer tüm materyaller delinmez ve sızıntı önleyici bir kap içerisine yerleştirilerek atılmalıdır. Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun şekilde atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Konsina İlaç San. ve Dış Tic. A.Ş.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad. No:191
Apa Giz Plaza Kat: 10 34330
Levent, Şişli/İstanbul
Tel: 0212 354 91 00
Faks: 0212 354 91

8. RUHSAT NUMARASI

2017/1

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.01.2017
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ