

MONOGRAPHIE DU PRODUIT,  
COMPRENDRE LES INFORMATIONS DE MÉDICAMENT DES PATIENTS

Mar-Cidofovir

Cidofovir pour l'injection, USP

75 mg / mL cidofovir (Sous forme de dihydrate de cidofovir);

375 mg cidofovir (Sous forme de dihydrate de cidofovir) / ampoule  
Norme USP

Agent antiviral

Marcen Pharmaceuticals Inc.  
77 Auriga Drive, Unit #4  
Ottawa, Ontario K2E 7Z7

Date de préparation:  
13 mars 2018

Numéro de contrôle de la soumission 200865

## TABLE DES MATIERES

<b>PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>3</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>3</b>
1.1 Pédiatrie .....	3
1.2 Gériatrie .....	3
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>3</b>
<b>3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>4</b>
4.1 Considérations posologiques .....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	5
4.3 Administration .....	6
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>6</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, FORCES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>7</b>
7.1 Populations spéciales .....	9
7.1.1 Femmes enceintes .....	9
7.1.2 L'allaitement maternel .....	9
7.1.3 Pédiatrie.....	9
7.1.4 Gériatrie.....	9
<b>8 LES EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>9</b>
8.1 Aperçu des réactions indésirables .....	9
8.2 Réactions indésirables d'essai clinique.....	10
8.3 Moins de réactions indésirables d'essais cliniques .....	11
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>13</b>
9.1 Aperçu .....	14
9.2 Interactions médicament-médicament.....	14
<b>10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b> .....	<b>14</b>
10.1 Mécanisme d'action .....	14
10.2 Pharmacodynamique .....	14
10.3 Pharmacocinétique .....	15
<b>11 CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION</b> .....	<b>15</b>
<b>12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION</b> .....	<b>16</b>
<b>PARTIE II: INFORMATION SCIENTIFIQUE</b> .....	<b>18</b>
<b>13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES</b> .....	<b>18</b>
<b>14 LES ESSAIS CLINIQUES</b> .....	<b>20</b>
<b>15 MICROBIOLOGIE</b> .....	<b>22</b>
<b>16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE</b> .....	<b>23</b>
<b>INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT DES PATIENTS</b> .....	<b>25</b>

## **PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

Mar-Cidofovir est indiqué pour le traitement du cytomégalo­virus (CMV) rétinite chez les patients adultes ayant le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

#### **1.1 Pédiatrie**

**Pédiatrie (< 18 ans de âge):** L'innocuité et l'efficacité du Mar-Cidofovir n'ont pas été établies chez ces patients. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients pédiatriques.

#### **1.2 Gériatrie**

**Gériatrie (> 60 ans de âge):** L'innocuité et l'efficacité du Mar-Cidofovir n'ont pas été établies chez ces patients. Étant donné que les patients âgés ont souvent une fonction glomérulaire réduite, une attention particulière devrait être accordée à l'évaluation de la fonction rénale avant et pendant l'administration de la Mar-Cidofovir.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

Le Mar-Cidofovir est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une déficience rénale ayant une clairance de la créatinine  $\leq 55$  mL/min, ou ayant une protéinurie  $\geq 2$  + protéinurie ( $\geq 100$  mg/dL).

Le Mar-Cidofovir doit être utilisé en concomitance avec probénécide pour diminuer ses effets néphrotoxiques. Les patients doivent être bien hydratés pendant l'administration de Mar-Cidofovir (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Le Mar-Cidofovir est contre-indiqué chez les patients incapables de recevoir des probénécide en raison d'une hypersensibilité cliniquement significative au médicament ou à d'autres médicaments contenant du sulfamides.

L'administration concomitante de Mar-Cidofovir avec des agents potentiellement néphrotoxiques est contre-indiquée. Les patients doivent cesser ces agents au moins 7 jours avant de commencer le traitement avec Mar-Cidofovir (Voir BOÎTE DE MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

L'injection intra-oculaire directe de Mar-Cidofovir est contre-indiquée. L'injection directe peut être associée à des diminutions significatives de la pression intraoculaire et à une altération de la vision.

Le Mar-Cidofovir est contre-indiqué chez les patients qui sont hypersensibles à la cidofovir ou à tout ingrédient de la formulation, y compris tout ingrédient non médicamenteux ou composant du contenant. Pour une liste complète, voir les formes posologiques, les forces, la composition et l'emballage.

### 3 BOÎTE DE MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### Mises en garde et Précautions

- La déficience rénale est la principale toxicité de la Mar-Cidofovir.
- Des cas d'insuffisance rénale aiguë entraînant un besoin de dialyse et/ou de contribuant à la mort ont eu lieu avec aussi peu qu'une ou deux doses de cidofovir. Pour réduire les néphrotoxicité possibles, une pré-hydratation intraveineuse avec une solution saline normale et l'administration de probénécide doivent être utilisées avec chaque perfusion Mar-Cidofovir.
- La fonction rénale (créatinine sérique et protéines urinaires) doit être déterminée dans les 48 heures précédant l'administration de chaque dose de Mar-Cidofovir. La dose de Mar-Cidofovir à administrer doit être modifiée en fonction des modifications de la fonction rénale, le cas échéant (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- Le Mar-Cidofovir est contre-indiqué chez les patients recevant d'autres agents néphrotoxiques.
- La neutropénie a été observée en association avec le traitement cidofovir. Par conséquent, les numérations des neutrophiles devraient être surveillées pendant la thérapie Mar-Cidofovir.
- Mar-Cidofovir est indiqué uniquement pour le traitement du CMV rétinite chez les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).
- Dans les études sur les animaux, cidofovir a été cancérigène, tératogène et a causé hypospermie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancérogénicité et mutagenèse, et santé/reproduction sexuelles).

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations de dosage

**Avant chaque administration de Mar-Cidofovir, la créatinine sérique et les niveaux de protéines urinaires doivent être déterminés pour confirmer une fonction rénale adéquate.**

**La posologie, la fréquence ou le taux de perfusion recommandés de Mar-Cidofovir ne doivent pas être dépassés.**

**Mar-Cidofovir doit être dilué dans 100 ml de solution saline de 0,9% (normale) avant l'administration.**

**Pour minimiser la néphrotoxicité potentielle, la probénécide orale et la préhydratation par voie intraveineuse doivent être administrées à chaque perfusion Mar-Cidofovir (voir 4.2 dose recommandée et ajustement posologique).**

Mar-Cidofovir est indiqué pour l'usage chez les adultes seulement.

#### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose d'induction recommandée de Mar-Cidofovir pour les patients adultes ayant une clairance de la créatinine > 55 mL/min, sans  $\geq 2 +$  protéinurie ( $\geq 100$  mg/dL), est de 5 mg/kg de cidofovir, administrée par perfusion intraveineuse à un taux constant sur une heure, à administrer une fois par semaine pendant deux semaines consécutives (voir tableau 1).

**Tableau 1** Recommandations posologiques de Mar-Cidofovir (cidofovir)

Traitement	Posologie	La fréquence	Administration
Régime d'induction	5 mg/kg	Administré une fois toutes les deux semaines	Perfusion intraveineuse constante pendant 1 heure
Régime d'entretien	3-5 mg/kg, selon la fonction rénale	Administré une fois toutes les deux semaines	Perfusion intraveineuse constante pendant 1 heure

En raison de la créatinine sérique chez les patients atteints de SIDA et de la rétinite à CMV ne peuvent pas fournir une représentation exacte de la sous-jacente du patient la fonction rénale, il est recommandé que la fonction rénale être évaluée par le calcul de la clairance de la créatinine (eCrCl) à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault, comme suit:

$$\text{Clairance de la créatinine pour les mâles} = \frac{[140 - \text{âge (ans)}] \times [\text{poids corporel (kg)}]}{72 \times [\text{créatinine sérique (mg/dL)}]}$$

$$\text{Clairance de la créatinine pour les femelles} = \frac{[140 - \text{âge (ans)}] \times [\text{poids corporel (kg)}]}{72 \times [\text{créatinine sérique (mg/dL)}]} \times 0,85$$

À partir de deux semaines après l'achèvement du traitement d'induction, la dose d'entretien recommandée de Mar-Cidofovir est de 5 mg/kg de cidofovir une fois toutes les deux semaines, donnée sous forme d'une perfusion intraveineuse à un taux constant de plus de 1 heure.

**Probénécide:** Probénécide doit être administré oralement à chaque dose de Mar-Cidofovir. Administrer 2 grammes probénécide 3 heures avant chaque perfusion Mar-Cidofovir. Administrer 1 gramme supplémentaire à 2 heures et 1 gramme à 8 heures après l'achèvement de la 1 heure. Perfusion de Mar-Cidofovir, pour un total de 4 grammes. En se fondant sur l'expérience des essais cliniques, l'ingestion de nourriture avant chaque dose de probénécide peut

réduire les nausées et les vomissements liés à la drogue. L'utilisation d'un antiémétique peut également être nécessaire. Chez les patients qui développent des symptômes allergiques ou hypersensibles à la probénécide, p. ex. éruption cutanée, fièvre, frissons, utilisation prophylactique ou thérapeutique d'un antihistaminique approprié et/ou de l'acétaminophène doivent être pris en considération.

**Hydratation:** Les patients doivent recevoir au moins un litre de solution saline (normale) de 0,9% intra-veineuse à chaque perfusion de Mar-Cidofovir. La solution saline doit être infusée sur une période de 1-2 heures immédiatement avant la perfusion Mar-Cidofovir. Les patients qui peuvent tolérer la charge supplémentaire de liquide devraient alors recevoir un deuxième litre. S'il est administré, le deuxième litre de solution saline doit être initié soit au début de la perfusion Mar-Cidofovir, soit immédiatement après, et infusé sur une période de 1-3 heures. Comme les patients souffrant d'une diarrhée chronique ou d'un gaspillage lié au SIDA peuvent avoir une déplétion en volume intravasculaire, une attention particulière devrait être accordée à la réplétion des fluides chez ces patients.

**Ajustement de dose basé sur la fonction rénale pendant < MAR-CIDOFOVIR > Thérapie:** La dose d'entretien de Mar-Cidofovir doit être réduite de 5 mg/kg à 3 mg/kg pour une augmentation de la créatinine sérique de 27-35 µmol/L (0,3 à 0,4 mg/dL) au-dessus de la base. La thérapie Mar-Cidofovir doit être interrompue pour une augmentation de la créatinine sérique  $\geq 44$  µmol/L ( $\geq 0,5$  mg/dl) au-dessus de la ligne de base ou pour le développement de  $\geq 2$  + protéinurie.

**Déficience rénale pré-existante:** Mar-Cidofovir est contre-indiqué chez les patients ayant une clairance de la créatinine  $\leq 55$  mL/min, ou ayant protéinurie  $\geq 2$  + protéinurie ( $\geq 100$  mg/dL) (Voir CONTRE-INDICATIONS).

**Surveillance des patients:** La créatinine sérique et la protéine urinaire doivent être surveillées dans les 48 heures précédant chaque dose de Mar-Cidofovir administrée. Les numérations de globules blancs avec différentiel doivent également être surveillées avant chaque dose. Chez les patients atteints de protéinurie, l'hydratation intraveineuse doit être administrée et le test répété. La pression intraoculaire, l'acuité visuelle et les symptômes oculaires doivent être surveillés périodiquement.

### 4.3 Administration

Comme pour tous les médicaments administrés par voie parentérale, les adjuvants intraveineux doivent être inspectés visuellement pour la clarté, les particules, les précipitations, la décoloration et les fuites avant l'administration, chaque fois que la solution et le conteneur le permettent. Les solutions présentant des flou, des particules, des précipitations, des décolorations ou des fuites ne doivent pas être utilisées.

Avec une seringue, le transfert dans des conditions d'asepsie de la dose appropriée de Mar-Cidofovir du flacon à un PVC de poche de perfusion contenant 100 mL 0,9% (normal) une solution saline, et bien mélanger. La totalité du volume doit être administré par voie

intraveineuse dans le patient à un taux constant sur une période de 1 heure par utilisation d'une pompe à perfusion standard.

S'il n'est pas destiné à être utilisé immédiatement après la préparation, les adjuvants de perfusion de Mar-Cidofovir peuvent être conservés temporairement pendant 24 heures au réfrigérateur (entre 2 - 8° C), lorsque la reconstitution est effectuée dans des conditions aseptiques. Le stockage au-delà de 24 heures ou le gel n'est pas recommandé. Les solutions réfrigérées doivent être réchauffées à température ambiante avant utilisation.

Aucune donnée n'est disponible pour soutenir l'ajout d'autres médicaments ou suppléments à recommander adjuvant pour perfusion intraveineuse. La compatibilité avec la solution de Ringer, la solution de Ringer lactate ou les fluides de perfusion bactériostatique n'a pas été évaluée.

## 5 SURDOSAGE

Deux cas de surdosage cidofovir ont été signalés. Ces patients ont reçu des doses uniques de cidofovir, administrées par voie intraveineuse, à 16,3 mg/kg et 17,4 mg/kg, respectivement, avec une probénécide orale concomitante et une hydratation intraveineuse. Dans les deux cas, les patients ont été hospitalisés et ont reçu une probénécide orale (un gramme trois fois par jour) et une hydratation intraveineuse vigoureuse avec une solution saline normale pendant 3 à 5 jours. Des changements significatifs dans la fonction rénale n'ont pas été observés chez l'un des patients.

Pour la gestion d'une surdose de médicament, communiquez avec votre centre anti-poison régional.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, FORCES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

**Tableau 2 Formes posologiques, forces, composition et conditionnement**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique / Force / Composition</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
Intraveineuse	75 mg/mL cidofovir ( sous forme de dihydrate de cidofovir ); 375 mg cidofovir ( sous forme de dihydrate de cidofovir )/ ampoule	l'eau pour l'injection et l'hydroxyde de sodium et l'acide chlorhydrique

### **Forme posologique et la force et la composition:**

Le maridofovir pour injection est présenté dans un flacon de verre transparent de 5 mL contenant 375 mg de cidofovir (sous forme de dihydrate de cidofovir) sous forme de solution aqueuse stérile, sans agent de conservation et incolore à la concentration de 75 mg / mL de cidofovir

(sous forme de cidofovir). dihydrate). Les ingrédients non médicinaux comprennent: l'eau pour injection, l'hydroxyde de sodium, l'acide chlorhydrique.

**Le conditionnement:** L'injection de Mar-Cidofovir est claire, solution incolore emballée dans une USP type I, fiole en verre claire, bouché avec le bouchon en caoutchouc gris foncé de bromobutyl et scellé avec le joint en aluminium de couleur rose de chiquenaude au loin ayant le bouton de polypropylène avec la finition mate.

## **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Veillez consulter la boîte de Mises en garde et précautions importantes au début de la Partie I: Renseignements sur les professionnels de la santé.**

**Veillez consulter les contre-indications au début de la partie I: renseignements sur les professionnels de la santé.**

### **Général**

En raison de la dose-dépendante néphrotoxicité liée à cidofovir, les doses supérieures à la dose recommandée de Mar-Cidofovir ne doivent pas être administrés et la fréquence ou le taux d'administration ne doit pas être dépassé (Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### **Carcinogenèse et mutagenèse**

Dans des études animales, le cidofovir était cancérigène (rat), tératogène (rat et lapin) et provoquait une hypospermie. À la lumière de ces données d'innocuité préclinique, Mar-Cidofovir devrait être considéré comme un cancérigène potentiel pour l'humain.

### **Endocrine et métabolisme**

On a signalé une diminution du bicarbonate sérique associé aux lésions des tubules proximaux et au syndrome de dépérissement rénal (y compris le syndrome de Fanconi) chez les patients recevant des cidofovir. Des cas mortels d'acidose métabolique en association avec une dysfonction hépatique et une pancréatite ont été signalés chez des patients recevant du cidofovir.

### **Hématologiques**

La neutropénie a été observée chez les patients recevant le cidofovir. Le nombre de neutrophiles devrait être surveillé tout en recevant la thérapie Mar-Cidofovir.

### **Surveillance et tests de laboratoire**

Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### **Ophtalmologique**

Uvéite/iritis a été rapporté dans les essais cliniques et Pendant la post-commercialisation chez les patients recevant des cidofovir. Le traitement avec des corticostéroïdes topiques, avec ou sans agents cycloplégique topiques, peut être envisagé. Les patients doivent être surveillés pour les signes et les symptômes de uvéite ou iritis pendant le traitement Mar-Cidofovir.



Diminution de la pression intra-oculaire a été rapporté au cours du traitement par le cidofovir, et dans certains cas, a été associée à une diminution de l'acuité visuelle. La pression intraoculaire doit être surveillée pendant le traitement par Mar-Cidofovir afin d'exclure l'hypotonie oculaire.

### **Rénale**

La néphrotoxicité dose-dépendante est la toxicité principale limitant la dose liée à l'administration de cidofovir par voie intraveineuse. Le protéinurie, mesuré par analyse d'urine dans un laboratoire clinique, peut être un indicateur précoce de la néphrotoxicité liée à la cidofovir. Les patients recevant de la Mar-Cidofovir doivent avoir leur taux de créatinine sérique et de protéines urinaires déterminés dans les 48 heures précédant chaque infusion Mar-Cidofovir. Chez les patients présentant seulement  $\geq 2$  + protéinurie, l'hydratation intraveineuse doit être effectuée et le test répété. Si après hydratation,  $\geq 2$  + protéinurie est toujours observé, Mar-Cidofovir doit être discontinué. Pendant le traitement, ces paramètres doivent être examinés avant l'administration de chaque perfusion, et le traitement doit être arrêté en cas d'anomalie. La fonction rénale qui n'est pas revenue à la ligne de base après l'arrêt de la drogue a été observée dans les essais cliniques de cidofovir administrés par voie intraveineuse. En cas de récupération complète, la ré-introduction de cidofovir n'a pas été évaluée.

L'hydratation saline normale par voie intraveineuse et la probénécide orale doivent accompagner chaque perfusion Mar-Cidofovir. Probénécide est connu pour interagir avec le métabolisme ou l'excrétion tubulaire rénale de nombreux médicaments (Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Un intervalle d'au moins 7 jours doit s'écouler après l'administration d'agents ayant un potentiel néphrotoxiques avant l'initiation du traitement par Mar-Cidofovir, et ne doit pas être utilisé au cours de la thérapie. L'innocuité du cidofovir n'a pas été évaluée chez les patients recevant d'autres agents potentiellement néphrotoxiques, tels que les aminoglycosides intraveineux (p. ex., tobramycine, gentamicine et amikacine), amphotéricine b, foscarnet, pentamidine intraveineux, vancomycine, Adefovir, le ténofovir et les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens.

### **Santé/reproduction sexuelle**

Les patients mâles doivent être informés que cidofovir a causé une réduction du poids des testicules et de la hypospermie chez les animaux. Bien qu'il n'ait pas été observé dans les études cliniques de cidofovir intraveineuse, de tels changements peuvent se produire chez l'homme et peuvent causer l'infertilité. Les hommes devraient être conseillés de pratiquer des méthodes contraceptives barrière pendant et pendant 3 mois après le traitement avec Mar-Cidofovir.

## **7.1 Populations spéciales**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Mar-Cidofovir ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, ou chez les femmes en âge de procréer ne pas utiliser la contraception. Il n'y a pas d'études de cidofovir chez les femmes enceintes. Cependant, le passage de composés liés à la drogue à travers la barrière placentaire a été observé chez des rats gravides, et on a vu des embryotoxicité chez des rats et des lapins.

### **7.1.2 Allaitement maternel**

Les mères infectées par le VIH-1 ne devraient pas allaiter leurs nourrissons pour éviter de risquer la transmission post-natale du VIH. On ne sait pas si cidofovir est excrété dans le lait humain. Parce que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, et en raison de la possibilité de réactions

indésirables ainsi que le potentiel de tumorigénicité montré pour cidofovir dans les études sur les animaux, les mères allaitantes devraient être instruits de ne pas allaiter si elles reçoivent Mar-Cidofovir.

### 7.1.3 Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité des cidofovir n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans de âge. Par conséquent, **Mar-Cidofovir** n'est pas recommandé pour l'utilisation chez les enfants et les nouveau-nés.

### 7.1.4 Gériatrie

L'innocuité et l'efficacité des Mar-Cidofovir n'ont pas été établies chez les patients de plus de 60 ans de âge. Étant donné que les personnes âgées ont souvent une fonction glomérulaire réduite, une attention particulière devrait être accordée à l'évaluation de la fonction rénale avant et Pendant l'administration de Mar-Cidofovir.

## 8 LES EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des réactions indésirables

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux dans les essais cliniques d'un autre médicament. Renseignements sur les effets indésirables à partir d'essais cliniques sont utiles pour identifier les effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les éléments suivants sont les principales noté des réactions indésirables survenues avec le cidofovir, lorsqu'ils sont administrés par voie intraveineuse

**La néphrotoxicité:** La toxicité rénale telle que manifestée par  $\geq 2$  + protéinurie, les élévations de la créatinine sérique de  $\geq 0,4$  mg/dL, ou la diminution de la clairance de la créatinine  $\leq 55$  mL/min, a été observée chez 79 des 135 patients (59%) recevant des cidofovir à une dose d'entretien de 5 mg/kg par 56 des 112 (50%) patients recevant de l'cidofovir par voie intraveineuse à une dose d'entretien de 3 mg/kg toutes les deux semaines. Réduction de la dose d'entretien de 5 mg/kg à 3 mg/kg, en raison de l'élévation de protéinurie ou de créatinine sérique, ont été faites chez 12 des 41 (29%) patients qui n'avaient pas reçu un traitement préalable pour le CMV rétinite (étude 106), et chez 19 des 74 (26%) patients qui avaient reçu un traitement antérieur pour CMV rétinite (étude 107). L'utilisation foscarnet antérieure a été associée à un risque accru de néphrotoxicité. Ces patients doivent être surveillés de près.

**Neutropénie:** Dans les essais cliniques, à la dose d'entretien de 5 mg/kg, on a observé une diminution du nombre absolu de neutrophiles à  $\leq 500$  cellules/mm<sup>3</sup> chez 24% des patients. Le facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) a été utilisé chez 39% des patients. À la dose d'entretien de 3 mg/kg, une diminution du nombre absolu de neutrophiles à  $\leq 500$  cellules/mm<sup>3</sup> a été observée chez 25% des patients.

**Diminution de la pression intraoculaire / hypotonie oculaire:** Parmi les sous-ensembles de patients surveillés pour les changements de pression intraoculaire, on a signalé une diminution de  $\geq 50\%$  de la pression intraoculaire de base chez 17 patients sur 70 (24%) à la dose d'entretien de 5 mg/kg. À la dose d'entretien de 3 mg/kg, une diminution de  $\geq 50\%$  par rapport à la pression intraoculaire de base a été

signalée dans 12 des 83 (14%). L'hypertonie sévère (pression intraoculaire de 0-1 mm/Hg) a été signalée chez 3 patients. Le risque d'une intonie oculaire peut être augmenté chez les patients souffrant de diabète sucré préexistant.

**Acidose métabolique:** Un diagnostic du syndrome de Fanconi a été signalé chez 1% des patients. La diminution du bicarbonate sérique à  $\leq 16$  mEq/L s'est produite chez 16% des patients traités par cidofovir. Le syndrome de Fanconi et les diminutions du bicarbonate sérique avec des signes de lésions tubulaires rénales ont été signalés chez les patients recevant des cidofovir. Des cas mortels d'acidose métabolique en association avec une dysfonction hépatique et une pancréatite ont été signalés chez des patients recevant du cidofovir.

**Uvéite antérieur/iritis:** Uvéite ou iritis ont été signalés chez 15 des 135 (11%) patients recevant une dose d'entretien de 5 mg/kg et chez 5 des 112 (4%) patients recevant une dose d'entretien de 3 mg/kg. Le traitement avec des corticostéroïdes topiques, avec ou sans agents cycloplégiques topiques, peut être envisagé. Les patients doivent être surveillés pour les signes et les symptômes de uvéite/iritis pendant le traitement avec Mar-Cidofovir.

## 8.2 Réactions indésirables d'essai clinique

Trois essais cliniques ont été menés avec des cidofovir administrés par voie intraveineuse pour évaluer le traitement chez les patients atteints de SIDA ayant un cytomégalovirus rétinite (voir ESSAIS CLINIQUES).

Dans les essais cliniques, le traitement cidofovir a été retiré en raison d'événements indésirables chez 39% des patients traités avec 5 mg/kg toutes les deux semaines comme traitement d'entretien, et chez 26% des patients recevant 3 mg/kg comme dose d'entretien.

L'incidence des événements indésirables graves (SAE) dans ces trois études cliniques contrôlées, indépendamment de la relation présumée avec la drogue, est énumérée dans le tableau suivant.

**Tableau 3 Événements indésirables graves survenant dans > 5% des patients**

	<b>5 mg/kg</b>	<b>3 mg/kg</b>
	<b>n=135* (%)</b>	<b>n=112<sup>§</sup> (%)</b>
Protéinurie ( $\geq 100$ mg/dL)	68 (50)	41 (37)
Neutropénie ( $\leq 500$ cellules/mm <sup>3</sup> )	33 (24)	28 (25)
Diminution de la pression oculaire	17 (24)	12 (14)
Diminution du bicarbonate sérique ( $\leq 16$ )	21 (16)	21 (19)
Fièvre	19 (14)	7 (6)
Infection	16 (12)	6 (5)
Élévation de la créatinine ( $\geq 2,0$ mg/dL)	16 (12)	6 (5)
Pneumonie	12 (9)	12 (11)
Dyspnée	11 (8)	5 (4)
Nausées avec vomissements	10 (7)	4 (4)

\* Patients recevant 5 mg/kg de régime d'entretien dans les études 105, 106 et 107

§ Patients recevant 3 mg/kg de régime d'entretien dans les études 105 et 107

P Définie comme une baisse de la pression intraoculaire (PIO) à  $\leq 50\%$  qu'à la base. Sur la base de 70 patients recevant 5 mg/kg de dosage d'entretien (études 105 et 107), et sur 83 patients recevant 3 mg/kg de régime d'entretien (études 105 et 107), avec les déterminations de base et de suivi disponibles de la PIO .

Les événements indésirables les plus fréquemment signalés, peu importe leur relation avec les médicaments à l'étude (cidofovir ou probénécide) ou la sévérité, sont indiqués dans le tableau suivant.

**Tableau 4 Tous les événements indésirables survenant dans > 15% des patients**

	<b>5 mg/kg</b> <b>n=135<sup>*</sup> (%)</b>	<b>3 mg/kg</b> <b>n=112<sup>§</sup> (%)</b>
Tout AE	133 (99)	109 (97)
Protéinurie ( $\geq 30$ mg/dL)	112 (83)	78 (70)
Nausées avec vomissements	81 (60)	37 (34)
Fièvre	69 (51)	39 (35)
Neutropénie ( $\leq 750$ cells/mm )	53 (39)	42 (38)
Asthénie	50 (37)	31 (28)
Mal de tête	34 (25)	16 (14)
Éruption cutanée	34 (25)	13 (12)
Infection	32 (24)	21 (19)
L'alopécie	32 (24)	8 (7)
Diarrhée	30 (22)	14 (13)
Élévation de la créatinine ( $\geq 1,5$ mg/dL)	29 (21)	15 (13)
Douleur	29 (21)	10 (9)
Anémie	28 (21)	21 (19)
Anorexie	26 (19)	13 (12)
Dyspnée	26 (19)	9 (8)
Frissons	25 (19)	5 (4)
Augmentation de la toux	22 (16)	10 (9)
Candidose orale	21 (16)	13 (12)

\* Patients recevant 5 mg/kg de régime d'entretien dans les études 105, 106 et 107

§ Patients recevant 3 mg/kg de régime d'entretien dans les études 105 et 107

### 8.3 Moins de réactions indésirables d'essais cliniques

La liste suivante d'événements indésirables ou de maladies intercurrentes a été observée dans les études cliniques de cidofovir lorsqu'administrées par voie intraveineuse, et sont énumérées ci-dessous indépendamment de la relation causale avec cidofovir. L'évaluation de ces rapports a été confondée en raison des diverses manifestations de la maladie sous-jacente et parce que la plupart des patients ont reçu de nombreux médicaments concomitants.

*Corps dans l'ensemble:* douleurs abdominales, blessures accidentelles, réaction allergique, maux de dos, cathéter bloqué, cellulite, douleurs thoraciques, frissons et fièvre, cryptococcose, kyste, mort, oedème du visage, syndrome grippal, hypothermie, réaction du site d'injection, malaise, muqueuse désordre, douleur au cou, surdose, réaction de photosensibilité, sarcome, septicémie

*Système cardiovasculaire:* cardiomyopathie, troubles cardiovasculaires, insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, hypotension, migraine, pâleur, désordre vasculaire périphérique, l'hypotension posturale, choc, syncope, tachycardie, désordre vasculaire, oedème

*Système digestif:* cholangite, colite, constipation, oesophagite, dyspepsie, dysphagie, incontinence fécale, flatulence, gastrite, hémorragie gastro-intestinale, gingivite, hépatite, hépatomégalie, hépatosplénomégalie, ictère, fonction hépatique anormale, foie dommages, nécrose du foie, méléna, pancréatite, rectite, désordre rectal, stomatite, stomatite aphteux, décoloration de la langue, Ulcération buccale, caries dentaires

*Système endocrinien:* insuffisance du cortex surrénale

*Système Hémopathies et lymphatique:* anémie hypochrome, leucocytose, leucopénie, lymphadénopathie, lymphome comme la réaction, pancytopénie, trouble de la rate, splénomégalie, thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique

*Système métabolique et nutritionnel:* cachexie, déshydratation, œdème, hypercalcémie, hyperglycémie, hyperkaliémie, hyperlipémie, hypocalcémie, hypoglycémie, réaction d'hypoglycémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hyponatrémie, hypophosphatémie, hypoprotéinémie, alcaline augmentée phosphatase, augmentation du BUN, augmentation de la déshydrogénase lactique, augmentation de la SGOT, augmentation de la SGPT, œdème périphérique, alcalose respiratoire, soif, perte de poids, gain de poids

*Système musculo-squelettique:* arthralgie, arthrose, nécrose osseuse, douleurs osseuses, troubles articulaires, crampes aux jambes, courbatures, myasthénie, fracture pathologique

*Système nerveux:* rêves anormaux, démarche anormale, syndrome aigu du cerveau, agitation, amnésie, anxiété, ataxie, trouble cérébrovasculaire, confusion, convulsions, délire, démence, dépression, étourdissements, toxicomanie, sécheresse de la bouche, encéphalopathie, paralysie faciale, hallucinations, hémiplégie, hyperesthésie, hypertonie, l'incoordination, l'augmentation de la libido, l'insomnie, myoclonie, nervosité, neuropathie, paresthésie, trouble de la personnalité, somnolence, trouble de la parole, tremblements, secousses, vasodilatation, vertige.

*Système respiratoire:* asthma, bronchitis, epistaxis, hemoptysis, hiccup, hyperventilation, hypoxia, increased sputum, larynx edema, lung disorder, pharyngitis, pneumothorax, rhinitis, sinusitis

*Peau et appendices:* acné, angio-œdème, peau sèche, eczéma, dermatite exfoliante, furonculose, herpès simplex, trouble de l'ongle, prurit, éruption cutanée, séborrhée, décoloration cutanée, trouble de la peau, hypertrophie de la peau, ulcère de la peau, transpiration, urticaire

*Sens spéciaux:* vision anormale, amblyopie, cécité, la cataracte, la conjonctivite, la lésion de la cornée, opacification de la cornée, diplopie, sécheresse des yeux, des troubles de l'oreille, la douleur de l'oreille, troubles oculaires, douleur oculaire, hyperacousie, iritis, kératite, myosis, l'otite externe, l'otite moyenne, le trouble de la réfraction, décollement de la rétine, les troubles de la rétine, la perversion du goût, les acouphènes, l'uvéite, une anomalie du champ visuel, la perte d'audition

*Système urogénital:* clairance de la créatinine diminuée, dysurie, glycosurie, hématurie, Pierre rénale, mammite, métrorragie, nycturie, polyurie, désordre prostatique, néphropathie toxique, urétrite, moulages

---

urinaires, incontinence urinaire, rétention urinaire, voies urinaires infection

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.1 Aperçu**

Administration concomitante de Mar-Cidofovir avec des agents ayant un potentiel néphrotoxiques, p. ex., aminoglycosides intraveineux, i.e., tobramycine, gentamicine et amikacine; la amphotéricine B, la foscarnet, la pentamidine intraveineuse, la vancomycine et les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens sont contre-indiquées. Ces agents doivent être discontinués au moins sept jours avant le début de la thérapie avec Mar-Cidofovir (Voir CONTRE-INDICATIONS).

### **9.2 Interactions médicament-médicament**

Afin de limiter les effets néphrotoxiques de cidofovir, probénécide doit être pris avec chaque administration de Mar-Cidofovir (Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Probénécide est connu pour interagir avec le métabolisme ou la sécrétion tubulaire rénale de nombreux médicaments, par exemple, le paracétamol, l'acyclovir, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'acide aminosalicylique, les barbituriques, les benzodiazépines, bumétanide, clofibrate, méthotrexate, famotidine, furosémide, agents anti-inflammatoires non stéroïdiens, théophylline et zidovudine.

Comme probénécide réduit le dégagement de la zidovudine, les patients qui sont traités avec la zidovudine devraient temporairement interrompre l'administration de zidovudine ou diminuer leur dose de zidovudine de 50% sur les jours de l'administration d'injection de cidofovir seulement.

## **10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mécanisme d'action**

Cidofovir supprime la réplication du CMV par inhibition sélective de la synthèse de l'ADN viral. Les données biochimiques appuient l'inhibition sélective des ADN polymérases HSV-1, HSV-2 et CMV par cidofovir diphosphate, le métabolite intracellulaire actif de la cidofovir. Le diphosphate de cidofovir inhibe ces polymérases virales à des concentrations qui sont 8 à 600 fois plus basses que celles nécessaires pour inhiber l'ADN polymérase cellulaire humaine alpha, bêta et gamma. L'incorporation de cidofovir dans l'ADN viral résulte en une réduction du taux de synthèse de l'ADN viral.

### **10.2 Pharmacodynamique**

#### *Pharmacologie animale*

Cidofovir a été évaluée dans une batterie d'essais in vivo et in vitro aigus évaluant les effets pharmacodynamiques sur les systèmes physiologiques suivants: système nerveux central (souris); toxicité aiguë (souris et rat, injection intrapéritonéale unique jusqu'à 30 mg/kg); anti-inflammation (souris, rat); métabolisme lipidique (souris); tolérance au glucose (souris); fonction gastro-intestinale (rat); propriétés antimicrobiennes in vitro; fonction du système cardiovasculaire (souris); fonction du système immunitaire (souris); et l'activité antagoniste endocrinienne in vitro et in vivo. Cidofovir n'a produit aucun effet significatif dans ces essais, sauf pour une activité anti-ulcérogéniques modérée. Les effets sur la fonction

du système cardiovasculaire ont été évalués chez des rats recevant une seule injection intraveineuse de solution saline ou de cidofovir (5 mg/kg). La pression artérielle systolique/diastolique et moyenne et la fréquence cardiaque ont été mesurées chez les animaux conscients par l'intermédiaire d'un cathéter d'artère fémorale à 3 minutes de pré-dose et à 1-15 minutes, 30 minutes, 1 heure, 2 heures, 5 heures et 24 heures après la dose. Aucun effet significatif sur l'artère de test sur la pression artérielle systémique ou la fréquence cardiaque n'a été observé.

### 10.3 Pharmacocinétique

Mar-Cidofovir doit être administré avec probénécide.

La pharmacocinétique du cidofovir sans probénécide a été évaluée chez 27 patients infectés par le VIH, avec ou sans infection à CMV asymptomatique. Des pharmacocinétiques indépendantes de la dose ont été démontrées après une infusion d'une heure de 1,0 (n = 5), 3,0 (n = 10), 5,0 (n = 2) et 10,0 (n = 8) mg/kg. Il n'y a eu aucune preuve d'accumulation de cidofovir après 4 semaines d'administration répétée de 3 mg/kg/semaine (n = 5) sans probénécide. Chez les patients ayant une fonction rénale normale, environ 80 à 100% de la dose cidofovir ont été récupérés inchangés dans l'urine dans les 24 heures (n = 27). La clairance rénale du cidofovir était supérieure à la clairance de la créatinine, ce qui indique que la sécrétion tubulaire rénale contribue à l'élimination du cidofovir.

La pharmacocinétique de cidofovir administrée avec probénécide a été évaluée chez 12 patients infectés par le VIH, avec ou sans infection à CMV asymptomatique, et 10 patients souffrant de rechute du CMV rétinite. Des pharmacocinétiques indépendantes de la dose ont été observées pour la cidofovir, administrée avec probénécide, après une infusion d'une heure de 3 (n = 12), 5,0 (n = 6) et 7,5 (n = 4) mg/kg. Environ 70 à 85% de la dose cidofovir administrée avec le probénécide concomitant a été excrétée comme médicament inchangé dans les 24 heures. Lorsque la cidofovir a été administrée avec probénécide, la clairance rénale du cidofovir a été réduite à un niveau correspondant à la clairance de la créatinine, suggérant que probénécide bloque la sécrétion tubulaire rénale active du cidofovir.

Pour une comparaison des paramètres pharmacocinétiques (PK) de cidofovir, à 3 mg/kg et à 5 mg/kg, sans et avec probénécide, administré par perfusion, veuillez consulter le tableau ci-dessous.

**Tableau 6 Pharmacocinétique cidofovir, sans et avec probénécide**

	<b>CIDOFOVIR, ADMINISTRÉ SANS PROBENECIDE</b>		<b>CIDOFOVIR, ADMINISTRÉ AVEC PROBENECID</b>	
	3 mg/kg (n=10)	5 mg/kg (n=2)	3 mg/kg (n=12)	5 mg/kg (n=6)
AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	20,0 $\pm$ 2,3	28,3	25,7 $\pm$ 8,5	40,8 $\pm$ 9,0
Cmax (fin de l'infusion)( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	7,3 $\pm$ 1,4	11,5	9,8 $\pm$ 3,7	19,6 $\pm$ 7,2
Vdss (mL/kg)	537 $\pm$ 126 (n=12)		410 $\pm$ 102 (n=18)	
La clairance totale (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	179 $\pm$ 23,1 (n=12)		148 $\pm$ 38,8 (n=18)	
Clairance rénale (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	150 $\pm$ 26,9 (n=12)		98,6 $\pm$ 27,9 (n=11)	

<sup>+</sup>Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La liaison protéique *in vitro* du cidofovir au plasma ou à la protéine sérique était inférieure à 6% sur la plage de concentration de cidofovir 0,25 à 25 µg/mL.

Les concentrations de cidofovir dans le LCR après perfusion intraveineuse de 5 mg / kg avec probénécide et hydratation intraveineuse étaient indétectables (<0,1 µg / mL, seuil de détection) à 15 minutes après la perfusion d'une heure chez un patient dont la concentration sérique correspondante était de 8,7 µg / mL.

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

L'état d'entreposage recommandé pour l'injection de cidofovir 75 mg/ml est "entreposer à 15 °-25 ° C (59 °-77 ° F)."

En raison des propriétés mutagènes du cidofovir, des précautions adéquates, y compris l'utilisation d'équipement de sécurité approprié, sont recommandées pour la préparation, l'administration et l'élimination de l'injection cidofovir. L'injection excessive de cidofovir et tous les autres matériaux utilisés dans la préparation et l'administration du mélange doivent être placés dans un contenant étanche à l'épreuve des fuites pour élimination. La méthode recommandée d'élimination est l'incinération à haute température.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Avec une seringue, transférer dans des conditions aseptiques la dose appropriée d'injection de cidofovir du flacon à un sachet de perfusion contenant 100 ml de solution saline de 0,9% (normale) et mélanger soigneusement. Le volume entier doit être injecté par voie intraveineuse dans le patient à un taux constant sur une période de 1 heure par l'utilisation d'une pompe à perfusion standard. L'injection de cidofovir devrait être administrée par des professionnels de la santé suffisamment expérimentés dans le soin des patients atteints du SIDA.

S'ils ne sont pas destinés à être utilisés immédiatement après la préparation, les adjuvants de perfusion d'injection cidofovir peuvent être entreposés temporairement jusqu'à 24 heures dans un réfrigérateur (2-8° C) lorsque la reconstitution est effectuée dans des conditions aseptiques. Le stockage au-delà de 24 heures ou de congélation n'est pas recommandé. Les solutions réfrigérées devraient être autorisées à chauffer à température ambiante avant utilisation.

- 1) Ne pas utiliser si le joint sur l'ouverture de la bouteille est cassé ou manquant.
- 2) Inspecter visuellement cidofovir pour l'injection et examiner pour les particules et la décoloration avant l'administration.
- 3) Une fois que le sachet de perfusion de PVC contenant la solution diluée de cidofovir a été préparé, inspectez visuellement la solution résultante pour s'assurer qu'elle est claire et exempte de la preuve visible des particules. Comme pour tous les médicaments administrés par voie parentérale, les adjuvants intraveineux doivent être inspectés visuellement pour la clarté, les particules, les précipitations, la décoloration et les fuites avant l'administration, chaque fois que la solution et le conteneur le permettent. Les solutions présentant des flou,



des particules, des précipitations, des décolorations ou des fuites ne doivent pas être utilisées.

- 4) Toute solution cidofovir inutilisée (concentrée en flacons ou en solution diluée) doit être rejetée immédiatement.

## PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

Nom propre: Cidofovir

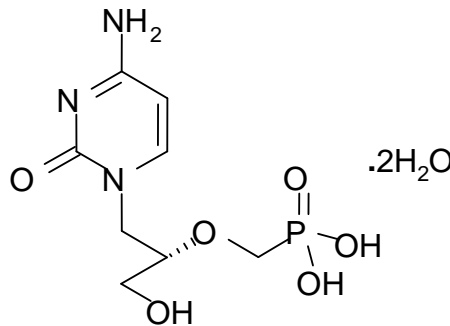
Nom chimique:

[[1S)-2-(4-Aminés-2-oxo-1(2H)-pyrimidinyl)-1-(hydroxyméthyl) Éthoxy] méthyle] acide phosphonique dihydrate

(S)-1-[3-Hydroxy-2-( Phosphonylméthoxy) Propyl] Cytosine dihydratée

Formule moléculaire et masse moléculaire:  $C_8H_{14}N_3O_6P \cdot 2H_2O$ ; 315.22 dihydrate (279,19 anhydre)

Formule structurelle:



Propriétés physico-chimiques:

Modérément soluble dans l'eau, soluble dans l'hydroxyde de sodium 0,1 M, pratiquement insoluble dans le méthanol et dans l'éthanol.

Le profil de solubilité de cidofovir dihydrate dans différents solvants est compilé ci-dessous:

Solvant	Observation
Eau	Modérément soluble
Éthanol (96%)	Pratiquement insoluble
Méthanol	Pratiquement insoluble

Solvant	Observation
Formamide de diméthyle	Pratiquement insoluble
Acétate d'éthyle	Pratiquement insoluble
Sulfoxyde de diméthyle	Pratiquement insoluble
Chloroforme	Pratiquement insoluble
Acétone	Pratiquement insoluble

La solubilité aqueuse de cidofovir dihydrate à des mémoires tampons de pH est résumée ci-dessous:

Tampon pH	Solubilité en mg/mL	Observation
1,2	6 mg/mL	Légèrement soluble
6,0	5 mg/mL	Légèrement soluble
8,0	11 mg/mL	Modérément soluble

### Caractéristiques du produit pH (1% Aq. Suspension)

Environ 3,5

### pKa

Acide le plus fort - 1,19

Base la plus forte - 2,15

**Log P:**-3,9

### Point de fusion

Environ 259,0°C

### Hygroscopicité:

Le dihydrate de cidofovir est de nature non hygroscopique

### Absorptivité molaire

L'absorptivité molaire de Cidofovir Dihydrate est 9953 Lmol<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>

## 14 LES ESSAIS CLINIQUES

Trois essais contrôlés de phase II/III de cidofovir, administrés par perfusion intraveineuse, ont été menés chez des patients infectés par le VIH atteints de CMV rétinite.

### **Retard par rapport à la thérapie immédiate (étude 105)**

Au cours de l'étape 1 de ce procès ouvert, mené par les études du groupe de recherche clinique sur les complications oculaires du sida (SOCA), 29 patients non traités ayant des rétinite périphériques à CMV ont été randomisés, soit au traitement immédiat par cidofovir (5 mg /kg une fois par semaine pendant 2 semaines, puis 3 mg/kg chaque autre semaine), ou à, ont le traitement cidofovir retardé jusqu'à ce que la progression du CMV rétinite ait été observée. Au cours de l'étape 2 de cet essai, 35 autres patients qui n'avaient pas été traités antérieurement au CMV rétinite ont été randomisés soit avec un traitement immédiat avec cidofovir (5 mg/kg une fois par semaine pendant 2 semaines, puis 5 mg/kg toutes les deux semaines), un traitement immédiat par cidofovir (5 mg/kg une fois par semaine pendant 2 semaines, puis 3 mg/kg toutes les autres semaines), ou pour avoir le traitement cidofovir retardé jusqu'à la progression du CMV rétinite. Sur les 64 patients de cette étude, 12 ont été randomisés à 5 mg/kg de traitement d'entretien, 26 à 3 mg/kg de traitement d'entretien, et 26 à un traitement différé.

Sur les 12 patients inscrits au groupe d'entretien de 5 mg/kg, 5 patients ont progressé, 5 patients ont cessé de suivre une thérapie et 2 patients n'ont pas suivi l'achèvement de l'étude. D'après les lectures masquées de photographies rétinienne, le temps médian [intervalle de confiance à 95% (IC)] à la progression rétinite n'a pas été atteint (25, non atteint) pour le groupe de maintenance de 5 mg/kg. Le temps médian (IC de 95%) au point de terminaison alternatif de la progression de rétinite ou l'arrêt de médicament d'étude était de 44 jours (24, 207) pour le groupe d'entretien de 5 mg/kg.

On a observé que les patients recevant 5 mg/kg d'entretien avaient retardé le temps de progression rétinite, comparativement aux patients recevant 3 mg/kg d'entretien ou de traitement différé.

### **Retard par rapport à la thérapie immédiate (étude 106)**

Dans un essai ouvert, 48 patients non traités auparavant avec la rétinite à CMV périphérique ont été randomisés pour recevoir soit un traitement immédiat avec le cidofovir (5 mg / kg une fois par semaine pendant 2 semaines, puis 5 mg / kg toutes les deux semaines), ou d'avoir un traitement de cidofovir retardé jusqu'à la progression de la rétinite à CMV. Les caractéristiques de base et la disposition des patients sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 7 Caractéristiques et disposition des patients dans l'étude 106**

	<b>Thérapie immédiate</b>	<b>Thérapie différée (n=23)</b>
Les caractéristiques de base		
Âge (ans)	<b>38</b>	<b>38</b>
Sexe (M/F)	<b>24/1</b>	<b>22/1</b>

Nombre de cellules CD4	<b>6</b>	<b>9</b>
Points de terminaison		
Rétinite CMV progression	<b>10</b>	<b>18</b>
Interrompu en raison d'un événement indésirable	<b>6</b>	<b>0</b>
Consentement retiré	<b>3*</b>	<b>1</b>
Interrompue en raison d'une maladie intercurrente	<b>2†</b>	<b>1†</b>
Discontinué basé sur un examen ophtalmologique	<b>1‡</b>	<b>1‡</b>
Aucune progression à l'achèvement de l'étude	<b>1</b>	<b>0</b>
Non évaluable à la ligne de base	<b>2</b>	<b>2</b>

\* Un patient est mort 2 semaines après avoir retiré son consentement.

† Deux patients sur le traitement immédiat ont été diagnostiqués avec la maladie de CMV et ont abandonné de l'étude. Un patient sur le traitement retardé a été diagnostiqué avec la maladie gastro-intestinale de CMV.

‡ CMV rétinite progression non confirmée par la photographie rétinienne.

De 25 et 23 patients dans les groupes de traitement immédiat et différé respectivement, 23 et 21 ont été évaluables pour la progression rétinite, tel que déterminé par la photographie rétinienne. D'après les lectures masquées de photographies rétiniennes, la médiane [intervalle de confiance à 95% (IC)] à la progression rétinite était de 120 jours (40, 134) et de 22 jours (10, 27) pour les groupes de thérapie immédiate et différée, respectivement. Cette différence était statistiquement significative.

Cependant, en raison du nombre limité de patients restant sur le traitement dans le temps (3 des 25 patients ont reçu cidofovir pendant 120 jours ou plus), le temps médian à la progression pour le groupe de thérapie immédiate était difficile à estimer précisément. Les temps médians (IC de 95%) au point de terminaison alternatif de la progression de rétinite ou l'arrêt de médicament d'étude (y compris les événements indésirables, le consentement retiré, et la maladie systémique de CMV) étaient 52 jours (37, 85), et 22 jours (13, 27) pour les groupes de thérapie respectivement. Cette différence était statistiquement significative. Le temps de progression les estimations de cette étude peuvent ne pas être directement comparables aux estimations rapportées pour d'autres thérapies.

### **Étude dose-réponse de cidofovir (étude 107)**

Dans un essai ouvert, 100 patients présentant une rechute du CMV rétinite ont été randomisés pour recevoir 5 mg/kg une fois par semaine pendant 2 semaines, puis soit 5 mg/kg (n = 49) ou 3 mg/kg (n = 51) toutes les deux semaines.

Les patients inscrits avaient été diagnostiqués avec le CMV rétinite en moyenne 390 jours avant la randomisation et avaient reçu une médiane de 3,8 cours antérieurs de thérapie systémique à CMV. 84 des 100 patients ont été considérés comme évaluable pour la progression par des photographies en série de la rétine (43 randomisés à 5 mg/kg et 41 randomisés à 3 mg/kg). Vingt-six et 21 patients ont interrompu la thérapie en raison d'un événement indésirable, d'une maladie intercurrente, d'un médicament exclu ou d'un consentement retiré, respectivement dans les groupes de 5 mg/kg et de 3 mg/kg.

**Tableau 8 Caractéristiques du patient et disposition dans l'étude 107**

	<b>5 mg/kg Thérapie d'entretien (n=75)</b>	<b>3 mg/kg Thérapie d'entretien (n=75)</b>
<b>Les caractéristiques de base</b>		
Âge (ans)	39,3	39,1
Sexe (M/F)	74/1	74/1
Nombre de cellules CD4 médian	7,0	5,0
<b>Points de terminaison</b>		
Progression du CMV rétinite	20 (27%)	35 (47%)
Décès	9 (12%)	4 (5%)
Discontinué (événement indésirable / maladies)	29 (39%)	21 (28%)
Perdu au suivi	0 (0%)	0 (0%)
Toujours à risque	4 (5%)	0 (0%)
Autre*	13 (17%)	15 (20%)

\* Comprend, sans s'y limiter, l'arrêt dû à l'incapacité mentale, l'affaiblissement généralisé, le retrait du consentement

Trente-huit des 100 patients randomisés avaient progressé selon l'évaluation masquée de photos rétinienne en série (13 randomisés à 5 mg / kg et 25 randomisés à 3 mg / kg). En utilisant des photographies rétinienne, les durées médianes (IC 95%) de progression de la rétinite pour les groupes 5 mg / kg et 3 mg / kg étaient respectivement de 115 jours (70 non atteints) et 49 jours (35, 52). Cette différence était statistiquement significative. Comme dans l'étude 106, la progression médiane de la progression de la rétinite pour le groupe 5 mg / kg était difficile à estimer précisément en raison du nombre limité de patients restant sous traitement (4 des 49 patients du groupe 5 mg / kg ont été traités pour 115 jours ou plus).

Les temps médians (IC 95%) au point de terminaison alternatif de la progression de la rétinite ou de l'arrêt de la drogue à l'étude étaient de 49 jours (38, 63) et de 35 jours (27, 39) pour les groupes de 5 mg/kg et de 3 mg/kg, respectivement. Cette différence était statistiquement significative.

## 15 MICROBIOLOGIE

**Activité antivirale:** Cidofovir est actif in vitro contre les isolats cliniques et de laboratoire du CMV et d'autres virus de l'herpès. L'inhibition de la multiplication de divers isolats de CMV dans les cultures cellulaires par cidofovir est indiquée dans le tableau ci-dessous. L'activité antivirale a été observée à des concentrations nettement inférieures à celles qui causent la mort dans les monocouches cellulaires.

**Tableau 9 Inhibition de Cidofovir de la Multiplication de Virus en Culture Cellulaire**

<b>Virus</b>	<b>IC<sub>50</sub> (µM)</b>
<b>Les isolats de CMV type sauvage</b>	<b>0,7 (± 0,6)</b>
<b>Les isolats de CMV résistant au ganciclovir</b>	<b>7,5 (± 4,3)</b>
<b>Les isolats de CMV résistants au foscarnet</b>	<b>0,6 (± 0,07)</b>

**Résistance:** CMV isolats présentant une sensibilité réduite au cidofovir ont été sélectionnés in vitro en présence de concentrations élevées de cidofovir. Les valeurs de la CI50 pour certains isolats résistants variait de 7 à 15 µM.

**Résistance croisée:** Le Cidofovir isolats résistants sélectionnés in vitro ont été de la croix-résistant au ganciclovir mais sensible à la foscarnet. La majorité de ganciclovir isolats résistants sont le produit du gène UL97 (phosphokinase) des mutants, et restent sensibles à cidofovir. La diminution de la sensibilité au cidofovir, cependant, a été signalée pour l'ADN polymérase mutants de l'infection à CMV qui sont résistants au ganciclovir. À ce jour, tous les isolats cliniques qui présentent un niveau élevé de résistance au ganciclovir, due à des mutations dans les deux ADN polymérase et UL97 gènes, ont été montré pour être une résistance croisée au cidofovir. Le Cidofovir est actif contre certains, mais pas tous, CMV isolats résistants aux foscarnet.

Quelques isolats résistants aux trois médicaments ont été décrits. L'analyse génotypique de deux de ces isolats résistants aux médicaments triples a révélé plusieurs mutations ponctuelles dans le gène de l'ADN polymérase du CMV. On ne connaît pas la signification clinique du développement de ces isolats résistants aux croisements.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicité générale

Le néphrotoxicité, tel que manifesté par les néphrose tubulaires rénaux, est la principale toxicité limitant la dose observée dans les études à doses répétées de durées allant jusqu'à 26 semaines, par plusieurs voies d'exposition et chez plusieurs espèces. On a montré que la néphrotoxicité médiée par le cidofovir diminuait avec un calendrier de dosage moins fréquent (souris, rats, lapins et cobayes), et avec la co-administration de probénécide (lapins et singes). D'autres toxicités communes des tissus cibles ont été observées sur la moelle osseuse (érythroïdes et la déplétion myéloïde), les testicules (hypospermie) et, à des doses néphrotoxiques, la rate et le thymus (épuisement lymphoïde).

### **Mutagenicité et génotoxicité**

Cidofovir n'a pas été mutagène dans les tests bactériens in vitro, mais a été clastogène dans un test de lymphocytes humains in vitro, et a été positif, à des doses toxiques et/ou létales, dans le test du micronoyau de souris.

### **Cancérogénicité**

Deux années d'études sur la cancérogénicité des animaux n'ont pas été réalisées. Dans les études de toxicité chronique chez des rats Sprague-Dawley, le cidofovir a été administré à 0,6, 3 ou 15 mg/kg une fois par semaine par perfusion intraveineuse. La formation d'Adénocarcinome mammaire chez les rats femelles et les carcinomes de la glande de Zymbal chez les rats mâles et femelles n'ont été observés qu'à la dose élevée de 15 mg/kg/semaine après l'administration intraveineuse pendant 26 semaines, alors que l'administration sous-cutanée sous-scapulaire pendant 19 semaines a entraîné un Adénocarcinome mammaire à des doses de 0,6 mg/kg/semaine et plus. La dose élevée, lorsqu'elle est extrapolée systémiquement, équivaut à 1,1 fois l'exposition systémique humaine à la dose recommandée de cidofovir. La faible dose équivaut à 0,6 fois l'exposition systémique humaine à la dose recommandée de cidofovir. L'administration sous-cutanée sous-scapulaire chez les jeunes rats femelles a donné lieu à une dose cidofovir concentrée et élevée localement dans les tissus mammaires et à une réponse tumorigènes plus élevée que celle observée avec la voie intraveineuse.

Toutefois, dans une étude de toxicité chronique de 52 semaines sur les cidofovir chez les singes cynomolgus, aucune toxicité associée à la cidofovir, brute ou microscopique, y compris les lésions néoplasiques, n'a été observée à des doses allant jusqu'à environ 0,7 fois l'exposition systémique chez l'humain (2,5 mg/ kg/semaine) en association avec des probénécide administrés par voie orale. Toutefois, l'étude n'a pas été conçue comme une étude de cancérogénicité en raison du faible nombre d'animaux à chaque dose et de la courte durée du traitement.

### **Reproduction et tératologie**

Cidofovir a causé une réduction du poids des testicules et des hypospermie chez les rats et les singes. Toutefois, il n'y a pas eu d'effet significatif sur la fertilité et la performance reproductive chez les rats mâles, ni sur la viabilité, le comportement ou la fertilité péri-et post-natale chez les rats. Embryotoxicité dans une étude du segment II chez le rat, et embryotoxicité et tératogène dans une étude du segment II chez le lapin, n'a eu lieu qu'à des doses toxiques pour la mère.



## LIRE CE POUR UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

### INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT DES PATIENTS

#### **Mar-Cidofovir Cidofovir pour l'injection USP 75 mg/mL**

Lisez ceci attentivement avant de commencer à prendre **Mar-Cidofovir** et chaque fois que vous obtenez une recharge. Ce feuillet est un résumé et ne vous dira pas tout sur ce médicament. Parlez-en à votre professionnel de la santé de votre état médical et de votre traitement et demandez s'il y a de nouvelles informations sur **Mar-Cidofovir**.

#### **Mises en garde et précautions sérieuses**

- **Mar-Cidofovir peut causer des problèmes avec vos reins. Parlez-en à votre médecin si vous soupçonnez que vous avez des problèmes rénaux. Voir «effets secondaires graves et ce qu'il faut faire à leur sujet», ci-dessous.**
- **Pour éviter des problèmes rénaux graves ou mortels, vous recevrez des probénécide et des fluides à chaque dose de Mar-Cidofovir. Voir "Comment prendre Mar-Cidofovir", ci-dessous.**
- **Votre médecin vous demandera des tests sanguins et urinaires avant chaque dose de Mar-Cidofovir.**
- **Vous ne devriez pas prendre Mar-Cidofovir si vous prenez d'autres médicaments qui peuvent causer des problèmes rénaux. Parlez à votre professionnel de la santé de tout autre médicament que vous prenez.**
- **Mar-Cidofovir peut affecter votre numération des globules sanguins. Votre médecin va commander des analyses sanguines pour surveiller cela.**
- **Mar-Cidofovir ne doit être utilisé que pour traiter le CMV rétinite (cytomégalovirus) si vous avez le sida (syndrome d'immunodéficience acquise). Voir «à quoi sert Mar-Cidofovir?», ci-dessous.**
- **Mar-Cidofovir peut causer le cancer, les malformations congénitales ou l'infertilité. Parlez-en à votre médecin si vous prévoyez d'avoir des enfants.**

#### **Dans quel cas Mar-Cidofovir est-il utilisé?**

Mar-Cidofovir est utilisé pour traiter une infection oculaire appelée CMV (cytomégalovirus) rétinite chez les patients atteints du SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise).

Le CMV rétinite est une infection oculaire causée par un virus. Le CMV attaque la rétine de l'oeil et peut causer la perte de la vision, et finalement conduire à la cécité. Les patients atteints de sida sont à risque élevé de développer le CMV rétinite. Le traitement du CMV rétinite est nécessaire pour réduire le risque de cécité.

Mar-Cidofovir ne guérira pas le CMV rétinite mais peut améliorer votre état en retardant la progression de la maladie.

#### **Comment fonctionne le Mar-Cidofovir?**

Mar-Cidofovir est un médicament antiviral. Il empêche le CMV de se multiplier.

#### **Quels sont les ingrédients de Mar-Cidofovir?**

Ingrédients médicinaux: cidofovir comme déshydraté

Ingrédients non médicinaux: eau pour injection, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique.

**Mar-Cidofovir se présente sous les formes posologiques suivantes:**

Solution pour injection de 75 mg/mL (375 mg/flacon).

**N'utilisez pas Mar-Cidofovir si:**

- vous avez déjà eu une maladie rénale.
- vous prenez actuellement d'autres médicaments qui peuvent nuire à vos reins.
- vous êtes allergique à cidofovir ou à tout autre ingrédient de ce médicament. Voir "Quels sont les ingrédients dans Mar-Cidofovir, ci-dessus.
- vous ne pouvez pas prendre probénécide en raison d'une allergie grave à probénécide ou à d'autres médicaments contenant des sulfamides.

**Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée, parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre Mar-Cidofovir. Parlez des conditions de santé ou des problèmes que vous pourriez avoir, y compris si vous:**

- Sont enceintes ou prévoient de devenir enceintes. Mar-Cidofovir peut causer des anomalies congénitales. Dites à votre médecin si vous devenez enceinte tout en prenant Mar-Cidofovir.
- Allaites ou prévoyez d'allaiter. On ne sait pas si Mar-Cidofovir passe dans votre lait maternel. Parlez-en à votre médecin de la meilleure façon de nourrir votre bébé si vous prenez Mar-Cidofovir.

**Autres avertissements que vous devriez connaître:**

Patients masculins

L'utilisation de Mar-Cidofovir peut causer des anomalies congénitales ou l'infertilité. Parlez-en à votre médecin si vous attendez un enfant ou prévoyez d'avoir des enfants. Les patients masculins devraient pratiquer des méthodes contraceptives de barrière (préservatif) tout en prenant Mar-Cidofovir et pendant 3 mois après.

Vision

Mar-Cidofovir peut affecter votre vue. Assurez-vous de programmer des examens oculaires réguliers tout en prenant Mar-Cidofovir.

Santé des reins

Mar-Cidofovir peut causer des problèmes rénaux. Votre médecin peut demander des tests de sang et d'urine pour surveiller votre santé du rein. Cela aidera votre médecin à déterminer votre dose.

**Parlez à votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.**

**Les éléments suivants peuvent interagir avec Mar-Cidofovir ou probénécide:**

- paracétamol
- acyclovir

- inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
- acide aminosalicylique
- barbituriques
- benzodiazépines
- bumétanide
- clofibrate
- méthotrexate
- famotidine
- furosémide,
- agents anti-inflammatoires non stéroïdiens
- Théophylline
- zidovudine

### **Comment prendre Mar-Cidofovir:**

Mar-Cidofovir sera donné par un professionnel de la santé. Pour réduire les dommages possibles aux reins, vous recevrez un autre médicament appelé probénécide à chaque dose.

N'oubliez pas de manger des aliments et de boire beaucoup de liquides les jours que vous recevez Mar-Cidofovir.

Votre médecin peut prescrire d'autres médicaments pour aider à gérer les effets secondaires de votre traitement.

### **Dose habituelle:**

Votre médecin déterminera la quantité de Mar-Cidofovir à vous donner en fonction de vos résultats de test et de votre poids corporel.

Vous recevrez Mar-Cidofovir une fois par semaine pour les deux premières semaines et une fois toutes les 2 semaines après.

### **Surdosage:**

Si vous pensez avoir pris trop de Mar-Cidofovir, contactez votre professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région immédiatement, même si il n'y a pas de symptômes.

### **Quels sont les effets secondaires possibles de l'utilisation de Mar-Cidofovir?**

Les effets secondaires les plus courants de cidofovir comprennent:

- Manque d'énergie

Si l'un de ces effets secondaires vous affecte gravement, s'il vous plaît dire à votre médecin ou pharmacien immédiatement.

<b>Effets secondaires graves et ce qu'il faut faire à leur sujet</b>				
Symptôme / effet		Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre la drogue et obtenez l'aide médicale immédiate
		Seulement en cas de graves	Dans tous les cas	
<b>TRÈS COMMUN</b>	Éruption cutanée, faiblesse/fatigue, fièvre, perte de cheveux, nausées, vomissements, maux de tête	√		
	changements dans les résultats des tests sanguins ou urinaires		√	
<b>COMMUN</b>	diarrhée et frissons.	√		
	Toute douleur, rougeur ou démangeaison de l'œil ou changements dans votre vision, réduction de la pression dans les yeux, respiration difficile ou labourée, essoufflement, inflammation du pancréas et déficience auditive		√	
	Problèmes rénaux qui peuvent inclure des symptômes tels que: les changements dans la production d'urine ou de la couleur, le sang dans l'urine, le gain de poids (du liquide de retenue), la confusion, le gonflement des yeux, les mains, les jambes et les pieds.		√	

Si vous avez un symptôme gênant ou un effet secondaire qui n'est pas répertorié ici ou devient assez mauvais pour interférer avec vos activités quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

## **Rapport des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer tout effet secondaire présumé associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada par:

- Visiter la page Web sur la [déclaration des réactions indésirables \(http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-eng.php\)](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-eng.php) Pour plus d'informations sur la façon de signaler en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- Appel sans frais au 1-866-234-2345.

*NOTE: Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'informations sur la façon de gérer vos effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

## **Entreposage:**

L'état d'entreposage recommandé pour l'injection de Mar-Cidofovir 75 mg/ml est "entreposer à 15 °-25 ° C (59° - 77°F)."

Gardez hors de portée et de vue des enfants.

## **Si vous souhaitez plus d'informations sur Mar-Cidofovir:**

- Parlez à votre professionnel de la santé
- Trouvez la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé et incluez cette information sur les médicaments pour les patients en [visitant le site Web de Health Canada](#); le site Web du fabricant [www.marcanpharma.com](http://www.marcanpharma.com), ou en appelant 1-855-627-2261 .

Cette brochure a été préparée par

Marcant Pharmaceuticals Inc. 77 Auriga Drive, Unit # 4, Ottawa, Ontario, K2E 7Z7.

Dernière révision <13-03-2018>