

PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Cidofovir Macure 75 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller cidofovirdihydrat motsvarande 75 mg cidofovir. Varje injektionsflaska (5 ml) innehåller cidofovirdihydrat motsvarande 375 mg cidofovir.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje injektionsflaska (5 ml) innehåller cirka 2,5 mmol (57 mg, dvs. 11,4 mg/ml) natrium som beståndsdel i hjälpämnena.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar och färglös lösning med pH 7,2–7,6

Osmolaritet: Mellan 550 mOsmol/l och 650 mOsmol/l

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cidofovir är indicerat för behandling av retinit orsakad av cytomegalovirus (CMV) hos vuxna med förvärvat immunbristsyndrom (aids) och utan nedsatt njurfunktion. Det ska endast användas när andra läkemedel anses olämpliga.

4.2 Dosering och administreringssätt

Denna behandling bör förskrivas av läkare med erfarenhet av hiv-infektioner.

Innan varje administrering av cidofovir ska serumkreatinin och urinproteinnivåer undersökas. Det måste administreras med oralt probenecid och intravenös saltlösning enligt nedan (se avsnitt 4.4 för lämpliga rekommendationer och avsnitt 6.6 för information om hur probenecid erhålls).

Dosering

Vuxna:

Induktionsbehandling. Den rekommenderade dosen av cidofovir är 5 mg/kg kroppsvikt en gång i veckan under två veckor i följd (givet som en intravenös infusion med konstant hastighet under en timme).

Underhållsbehandling. Den rekommenderade underhållsdosen för cidofovir är 5 mg/kg kroppsvikt en gång varannan vecka (givet som en intravenös infusion med konstant hastighet under en timme). Underhållsbehandlingen påbörjas två veckor efter avslutad

induktionsbehandling. Avbrott i underhållsbehandlingen med cidofovir bör övervägas i enlighet med lokala rekommendationer för behandling av hiv-infekterade patienter.

Äldre population:

Säkerhet och effekt för cidofovir har inte fastställts för behandling av CMV-sjukdom hos patienter över 60 år. Eftersom äldre individer ofta har nedsatt glomerulär funktion bör man vara särskilt noga med att undersöka njurfunktionen före och under administrering av läkemedlet.

Njurinsufficiens:

Njurinsufficiens [kreatininclearance ≤ 55 ml/min eller $\geq 2+$ proteinuri (≥ 100 mg/dl)] utgör en kontraindikation till behandling med cidofovir (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Leverinsufficiens:

Säkerheten och effekten av cidofovir har ej fastställts hos patienter med leversjukdom och ska därför användas med försiktighet hos den här patientgruppen.

Pediatrisk population:

Säkerhet och effekt för cidofovir för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Cidofovir rekommenderas inte till barn under 18 år.

Administreringssätt

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet:

Lämpliga försiktighetsåtgärder, såsom användning av lämplig skyddsutrustning vid beredning, administrering och hantering av cidofovir-avfall, rekommenderas. Beredningen av cidofovir färdigberedd lösning bör ske i biologiska säkerhetsdragskåp med laminärt luftflöde. Personal som hanterar den färdigberedda lösningen bör använda skyddshandskar, skyddsglasögon, samt skyddsrock med hel framdel och trikåmuddar. Om cidofovir kommer i kontakt med huden skall området tvättas samt sköljas grundligt med vatten. (Se avsnitt 6.6.)

Cidofovir Macure är endast avsett för intravenös infusion. Rekommenderad dos, doseringsfrekvens eller infusionshastighet får ej överskridas. Cidofovir skall spädas i 100 ml 9 mg/ml (0,9%) (isoton) natriumkloridlösning före administrering. Infundera hela volymen intravenöst till patienten med en konstant hastighet under en timmes tid med hjälp av en infusionspump av standardtyp. För att minimera risken för nefrotoxicitet skall peroralt probenecid och intravenös prehydrering med natriumklorid ges tillsammans med varje infusion med Cidofovir Macure (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Administration av cidofovir är kontraindicerat hos patienter som inte kan ges probenecid eller andra sulfainnehållande läkemedel (se avsnitt 4.4 Prevention av nefrotoxicitet).

Cidofovir är kontraindicerat hos patienter med njurinsufficiens (se avsnitt 4.2).

Samtidig behandling med cidofovir och andra potentiellt nefrotoxiska läkemedel är kontraindicerat (se avsnitt 4.4).

Direkt intraokulär injektion av cidofovir är kontraindicerat; en direkt injektion kan medföra avsevärt minskat intraokulärt tryck och minskad synförmåga.

4.4 Varningar och försiktighet

Cidofovir Macure är endast avsett för intravenös infusion och skall inte ges med andra metoder såsom intraokulär injektion eller topiskt. Cidofovir skall endast ges via intravenös infusion i vener med tillräckligt blodflöde för att främja snabb utspädning och distribution.

Säkerhet och effekt hos cidofovir har inte visats vid andra sjukdomar än CMV-retinit hos vuxna med AIDS.

Njurinsufficiens/Hemodialys

Behandling med cidofovir skall ej inledas hos patienter med kreatininclearance ≤ 55 ml/min, eller $\geq 2+$ proteinuri (≥ 100 mg/dl), eftersom de optimala induktions- och underhållsdoserna hos patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion inte är kända. Effekt och säkerhet av cidofovirbehandling vid dessa tillstånd har ej fastställts.

Högpermeabilitets-hemodialys ("high flux" hemodialys) har visat sig sänka serumnivåerna av cidofovir med ungefär 75%. Den dosfraktion som extraheras vid hemodialys är $51,9 \pm 11,0\%$.

Nefrotoxicitet

Dosberoende nefrotoxicitet utgör den huvudsakliga dosbegränsande faktorn vid behandling med cidofovir (se avsnitt 4.8). Säkerheten för cidofovir har inte undersökts hos patienter som får andra kända potentiellt nefrotoxiska medel (t ex tenofovir, aminoglykosider, amfotericin B, foskarnet, intravenöst pentamidin, adefovir och vankomycin).

Cidofovir skall inte administreras samtidigt med läkemedel som innehåller tenofovirdisoproxilfumarat på grund av risken för Fanconis syndrom (se avsnitt 4.5).

Det rekommenderas att avsluta potentiellt nefrotoxiska medel åtminstone 7 dagar före start av cidofovir.

Patienter som behandlades med 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg eller 10 mg/kg utan samtidig probenecidbehandling visade tecken på cellskada i proximala tubuli, med t ex glukosuri, minskningar av serumfosfat, urinsyra och bikarbonat samt förhöjt serumkreatinin. Tecknen på nefrotoxicitet var partiellt reversibla hos en del patienter. Samtidig behandling med probenecid är nödvändigt för att undvika uttalad nefrotoxicitet och för att bibehålla en acceptabel risk-nytta balans för cidofovirbehandlingen.

Prevention av nefrotoxicitet

Behandlingen måste ges tillsammans med peroralt probenecid och advekvat intravenös prehydrering med natriumkloridlösning (se avsnitt 6.6 för information om hur probenecid kan erhållas) med varje cidofovirdos. I samtliga kliniska studier som är relevanta för utvärdering av klinisk effekt gavs probenecid tillsammans med cidofovir. Två gram probenecid skall ges 3 timmar före cidofovirdosen samt 1 g 2 timmar och 8 timmar efter avslutad cidofovirinfusion given under en timme (totalt 4 g). För att minska risken för kräkningar och/eller illamående som förknippas med tillförsel av probenecid, bör patienterna uppmanas att inta föda före varje probeneciddos. Ett antiemetikum kan behöva användas.

Hos patienter som utvecklar symptom på allergi eller överkänslighet mot probenecid (t.ex. utslag, feber, frossa och anafylaxi), bör man överväga profylaktisk eller terapeutisk användning av lämpligt antihistamin och/eller paracetamol.

Administrering av cidofovir är kontraindicerat hos patienter som inte kan ges probenecid pga kliniskt signifikant överkänslighet mot den aktiva substansen eller läkemedlet eller mot andra läkemedel som innehåller sulfa. Användning av cidofovir utan samtidig behandling med probenecid har inte undersökts kliniskt. Desensibilisering med probenecid rekommenderas inte.

Förutom probenecid skall patienten ges sammanlagt 1 liter 9 mg/ml (0,9%) (isoton) natriumkloridlösning intravenöst omedelbart före varje cidofovirinfusion. Patienter som tål en större vätskebelastning kan få totalt 2 liter 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridlösning i samband med varje cidofovirdos. Den första literen natriumkloridlösning bör ges intravenöst under en timmes tid omedelbart före cidofovirinfusionen och den andra literen, om den sätts in, bör infunderas under 1-3 timmar antingen samtidigt med cidofovirinfusionen eller omedelbart efter avslutandet av denna.

Behandlingen med cidofovir bör avbrytas, och intravenös hydrering lämpligen insättas, om serumkreatinin ökar med $\geq 44 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 0,5 \text{ mg/dl}$) eller om bestående proteinuri $\geq 2+$ utvecklas. Hos patienter som visar proteinuri $\geq 2+$ skall intravenös hydrering insättas och testet upprepas. Om patienten efter hydrering fortfarande uppvisar proteinuri $\geq +2$, skall behandlingen med cidofovir sättas ut. Fortsatt administrering av cidofovir till patienter med bestående proteinuri $\geq 2+$ efter intravenös hydrering kan ge ytterligare skador i den proximala tubulin, med glukosuri, minskning av serumfosfat, urinsyra och bikarbonat samt en ökning av serumkreatinin.

Vid förändringar i njurfunktionen måste uppehåll eller möjligtvis utsättning av behandlingen göras. För de patienter som helt återhämtar sig efter renal toxicitet orsakad av cidofovir, har risk-nytta balansen för återinsättning inte utvärderats.

Behandlingskontroll

Proteinuri tycks vara en tidig och känslig markör för cidofovirinducerad nefrotoxicitet. Patienter som behandlas med cidofovir måste få sina värden på serumkreatinin och proteinnivåer i urinen bestämda med prover tagna inom 24 timmar före varje dos av cidofovir. Differentialräkning av leukocyter bör också göras innan varje dos av cidofovir (se avsnitt 4.8).

Ögonhändelser

Patienter som får cidofovir ska uppmanas att regelbundet genomgå oftalmologiska undersökningar för att upptäcka eventuell uveit/irit och okulär hypotoni. I händelse av uveit/irit ska cidofovir ej längre ges om inget svar ses efter behandling med topikal kortikosteroid eller om tillståndet försämras, eller om irit/uveit uppträder igen efter framgångsrik behandling.

Övrigt

Cidofovir bör betraktas som potentiellt carcinogent hos människa (se avsnitt 5.3).

Försiktighet bör iakttas då cidofovir behandling övervägs hos patienter med diabetes mellitus på grund av de potentiellt förhöjda riskerna att utveckla okulär hypotoni.

Manliga patienter bör informeras om att cidofovir i djurförsök förorsakat testikelviktminskning och hypospermi. Trots att dessa förändringar ej har påvisats i kliniska studier, finns en risk att de kan drabba även människor och orsaka infertilitet. Män bör rådask till att använda barriärpreventivmedel under och 3 månader efter behandling med cidofovir (se avsnitt 4.6 och 5.3).

Lämpliga åtgärder ska fortsättningsvis vidtagas för att hindra spridningen av hiv.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 57 mg natrium per injektionsflaska (5 ml), motsvarande 3% av WHO:s högsta rekommenderat dagliga intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns en risk för att samtidig behandling med cidofovir och produkter som innehåller tenofovirdisoproxilfumarat kan leda till en farmakodynamisk interaktion och öka risken för Fanconis syndrom (se avsnitt 4.4).

Probenecid ökar AUC för zidovudin. Patienter som får båda läkemedlen ska övervakas noggrant avseende zidovudininducerad hematologisk toxicitet.

För andra NRTI-läkemedel (nukleosid-omvänd transkriptashämmare) som ges samtidigt som probenecid, hänvisas till lämpliga rekommendationer i respektive produktinformation.

Interaktioner mellan cidofovir/probenecid och läkemedel mot hiv eller läkemedel som används för att behandla vanliga kroniska virusinfektioner i denna population, såsom HCV- och HBV-relaterad hepatit, har inte undersökts i kliniska prövningar.

Probenecid ökar exponeringen av många läkemedel (t.ex. paracetamol, acyklovir, ACE-hämmare, aminosalicylsyra, barbiturater, bensodiazepiner, bumetanid, klofibrat, metotrexat, famotidin, furosemid, icke-steroida antiinflammatoriska medel, teofyllin och zidovudin).

Vid förskrivning av cidofovir/probenecid tillsammans med andra läkemedel är det därför viktigt att förskrivaren använder sig av den gällande produktresumén (eller annan lämplig referensdokumentation) för probenecid och motsvarande förskrivningsstöd för övriga samtidigt administrerade läkemedel för att få en fullständig information om läkemedelsinteraktioner och andra egenskaper hos produkten.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Födelsekontroll hos män och kvinnor:

Enligt genotoxiciteten hos cidofovir (se avsnitt 5.3), ska fertila kvinnor använda effektiva preventivmedel under behandlingen med cidofovir och under en månad efter det att behandlingen avslutats.

Män rekommenderas att använda effektiva preventivmedel och att inte göra någon kvinna gravid när han får cidofovir och tre månader efter det att behandlingen avslutats.

Graviditet:

Det finns inga data från användningen av cidofovir hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Cidofovir rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning:

Det är okänt om cidofovir/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning skall avbrytas under behandling med cidofovir.

Fertilitet:

Det finns inga studier av cidofovir på mäns eller kvinnors fertilitet. Manliga patienter bör informeras om att cidofovir i djurförsök förorsakat testikelviktnedgång och hypospermi. Trots att dessa förändringar ej har påvisats i kliniska studier, finns en risk att de kan drabba även människor och orsaka infertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cidofovir har försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Under behandlingen med cidofovir kan biverkningar såsom asteniska symtom förekomma. Läkaren anmodas att diskutera detta med patienten, och att med utgångspunkt från sjukdomstillstånd och medicintolerans ge sin rekommendation i det enskilda fallet.

4.8 Biverkningar

Tabellen nedan listar biverkningar som har observerats i kliniska prövningar eller rapporterats efter marknadsintroduktion efter organsystem och frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningar som identifierats efter introduktionen på marknaden är kursiverade.

Biverkningar möjligen eller troligen relaterade med cidofovir baserat på kliniska prövningar och erfarenhet efter marknadsintroduktion.

Organsystem	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga	Neutropeni
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk
Ögon	
Vanliga	Irit, uveit, okulär hypotoni (se avsnitt 4.4)
Öron och balansorgan	
Ingen känd frekvens	Hörselnedsättning
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga	Dyspné
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Illamående, kräkningar
Vanliga	Diarré
Ingen känd frekvens	Pankreatit
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Alopeci, utslag
Njurar och urinvägar	
Mycket vanliga	Proteinuri, förhöjt kreatinin i blodet (se avsnitt 4.4)
Vanliga	Njursvikt
Mindre vanliga	Förvärvat Fanconis syndrom
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Asteni, feber
Vanliga	Frossa

Rapporter om njursvikt (samt händelser som möjligen orsakats av njursvikt, t.ex. förhöjt kreatinin i blodet, proteinuri, glukosuri) som rapporterats efter marknadsintroduktionen inkluderar några med dödlig utgång. Fall av akut njursvikt har rapporterats efter endast en eller två doser av cidofovir.

Vid påträffandet av symtom som glukosuri, proteinuri/aminoaciduri, hypourikemi, hypofosfatemi och/eller hypokalemi ska ett cidofovir-relaterat Fanconis syndrom omedelbart beaktas.

Följande tabell listar biverkningar med möjligt eller troligt samband med probenecid baserat på erfarenhet från kliniska prövningar:

Organsystem	Biverkning
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Huvudvärk
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Illamående, kräkningar
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Utslag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Feber
Vanliga	Asteni, frossa

Probenecid kan även orsaka andra biverkningar såsom anorexi, smärta i tandkött, rodnad, alopeci, yrsel, anemi och pollakisuri. Överkänslighetsreaktioner inklusive dermatit, klåda, urtikaria och i sällsynta fall anafylaxi och Stevens-Johnson syndrom har förekommit. Det har förekommit rapporter med leukopeni, levernekros, nefrotiskt syndrom samt aplastisk anemi. Hemolytisk anemi har också förekommit och kan associeras med G6DP brist. Det är därför

viktigt att förskrivaren använder sig av den gällande produktresumén (eller annan lämplig referensdokumentation) för probenecid då produkten administreras samtidigt med cidofovir för att få full förståelse för säkerhetsprofilen och andra egenskaper hos produkten.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26 751 03
Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Två fall av överdosering med cidofovir har rapporterats. I båda dessa fall skedde överdoseringen vid den första induktionsdosen och inga ytterligare doser av cidofovir gavs sedan. En patient fick en singeldos om 16,4 mg/kg och den andra en singeldos om 17,3 mg/kg.

Symtom

En av dessa patienter fick en mindre och övergående förändring av njurfunktionen, medan den andra patienten inte fick någon förändring av njurfunktionen (se avsnitt 4.4).

Behandling

Båda patienterna lades in på sjukhus och fick profylaktiskt oralt probenecid och kraftig hydrering i 3 till 7 dagar.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiviralmedel för systemiskt bruk, nukleosider och nukleotider exkl. omvänd-transkriptas-hämmare, ATC-kod J05AB12

Allmänt

Cidofovir är en cytidinanalogue med såväl in vitro som in vivo aktivitet mot humant cytomegalovirus (HCMV). HCMV stammar som är resistenta mot ganciklovir kan ändå vara känsliga för cidofovir.

Verkningsmekanism

Cidofovir hämmar replikationen av HCMV genom att selektivt hämma virusets DNA-syntes. Biokemiska data påvisar selektiv hämning av HSV-1, HSV-2 och HCMV DNA-polymeraser genom cidofovirdifosfat, cidofovirs aktiva intracellulära metabolit.

Cidofovirdifosfat hämmar dessa viruspolymeraser vid koncentrationer som är 8-600 gånger lägre än de som krävs för att hämma de mänskliga cellulära DNA-polymeraserna alfa, beta och gamma. Inkorporering av cidofovir i virusets DNA leder till reducerad viral DNA-syntes.

Cidofovir förs in i cellen via endocytos i vätskefasen och fosforyleras till cidofovirmonofosfat och därefter till cidofovirdifosfat. Cidofovirs långvariga antivirala verkan är kopplad till metaboliternas halveringstid; cidofovirdifosfat kvarstår intracellulärt med en halveringstid på 17-65 timmar och en cidofovir-fosfatkolinaddukt med en halveringstid på 87 timmar.

Antiviral aktivitet

Cidofovir är aktivt in vitro mot HCMV, som ingår i herpesvirusgruppen. Antiviral effekt ses vid koncentrationer som är signifikant lägre än de som orsakar celldöd.

Känsligheten för cidofovir *in vitro* visas i följande tabell:

Hämmande effekt av cidofovir på virusförökning i cellodling	
Virus	IC ₅₀ (µM)
CMV-isolat, vild typ	0,7 (± 0,6)
CMV-isolat, ganciclovirresistent	7,5 (± 4,3)
CMV-isolat, foscarnetresistent	0,59 (± 0,07)

Effekten på HCMV *in vivo* bekräftades i kontrollerade kliniska studier med cidofovir där man behandlade CMV-retinit hos patienter med AIDS. I dessa studier påvisade statistiskt signifikanta fördröjningar i progressionen av CMV-retinit hos patienter som behandlats med cidofovir jämfört med patienter i kontrollgruppen. Mediantiden till progression av retinit i de två effektstudierna (studierna GS-93-106 och GS-93-105) var 120 dagar och inträffade aldrig för de behandlade grupperna jämfört med 22 dagar respektive 21 dagar för de obehandlade (uppskjuten behandling) grupperna.

I studie GS-93-107, som gjordes på patienter som fått recidiv efter behandling med andra läkemedel, var mediantiden till retinitprogression 115 dagar.

Virusresistens

Efter *in vitro*-selektion av ganciclovirresistent isolat av HCMV, sågs korsresistens mellan ganciclovir och cidofovir med ganciclovirselektade mutationer i DNA-polymerasgenen hos HCMV men ej med mutationer i UL97-genen. Ingen korsresistens mellan foscarnet och cidofovir sågs hos foscarnetselektade mutanter. Cidofovirselektade mutanter var muterade i DNA-polymerasgenen samt var korsresistenta mot ganciclovir men känsliga för foscarnet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Cidofovir utsöndras huvudsakligen som oförändrat läkemedel via njurarna, genom en kombination av glomerulär filtration och tubulär utsöndring. Hos patienter med normal njurfunktion återfanns efter 24 timmar 80 till 100% av den intravenösa dosen i urinen i form av oförändrat cidofovir. Inga metaboliter av cidofovir kunde påvisas i serum eller urin från patienter.

Serumkoncentrationen av cidofovir medelvärde (± SD) efter en timmes intravenös infusion av 5 mg cidofovir/kg med samtidig peroral probenecidbehandling, var 19,6 (± 7,18) µg/ml. Medelvärdena för total serumclearance, distributionsvolymen vid steady state och halveringstiden för eliminering i slutfasen hos dessa patienter var 138 (± 36) ml/tim/kg, 388 (± 125) ml/kg respektive 2,2 (± 0,5) timmar. Dosoberoende kinetik uppvisades vid engångsdoser av cidofovir i dosintervallet 3 till 7,5 mg/kg.

Proteinbindning *in vitro*

Plasma- eller serumproteinbindningen *in vitro* var 10% eller lägre vid cidofovirkoncentrationer från 0,25 till 25 µg/ml.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurförsök har visat att nefrotoxicitet är den huvudsakligt dosbegränsande toxiska effekten hos cidofovir. Bevis på en njurskyddande effekt med probenecid kom fram i en 52 veckor lång studie på cynomolgusapa där 2,5 mg cidofovir/kg gavs intravenöst en gång i veckan tillsammans med 1 g oral probenecid.

Carcinogenicitet

I en 26-veckors intravenös toxicitetsstudie på råttor sågs en signifikant ökning i förekomst av mamma adenokarcinom hos honor och av Zymbal's körtelkarcinom hos hanar och honor vid

subterapeutiska cidofovirnivåer i plasma. I en separat studie orsakade subkutana injektioner av cidofovir 1 gång/vecka under 19 veckor i sträck mammara adenokarcinom i honråttor vid doser så låga som 0,6 mg/kg/vecka. I båda studierna kunde tumörerna konstateras inom 3 månaders dosering. Inga tumörer noterades hos cynomolgusapor som fick intravenösa doser upp till 2,5 mg/kg/vecka en gång i veckan under 52 veckor.

Mutagenicitet och reproduktionstoxikologi

Studier har visat att cidofovir ger kromosombrott in vitro vid 100 µg/ml och är embryotoxiskt hos råtta och kanin.

Cidofovir visade inga mutagena effekter vid doser upp till 5 mg/platta, med och utan metabolisk aktivering med rättlever S-9 fraktion, i mikrobiologiska försök med *Salmonella typhimurium* för basparssubstitutioner eller "frameshift"-mutationer (Ames) och *Escherichia coli* för omvända mutationer.

En ökning av polykromatiska erythrocyter med mikrokärnor noterades in vivo hos möss som erhöll en hög, toxisk intraperitoneal dos av cidofovir ($\geq 2\ 000$ mg/kg).

Cidofovir orsakade kromosomavvikelser i humana perifera blodlymfocyter in vitro utan samtidig metabolisk aktivering (S-9 fraktion). Fyra cidofovirnivåer (12,5 till 100 µg/ml) testades, och andelen skadade metafaser och antalet avvikelser per cell ökade med koncentrationen.

Manliga patienter bör informeras om att cidofovir i djurförsök förorsakat testikelviktnedgång och hypospermi. Inga negativa effekter på fertilitet eller allmän fortplantningsförmåga noterades hos hanråttor efter intravenösa injektioner med cidofovir en gång i veckan under 13 konsekutiva veckor med doser upp till 15 mg/kg/vecka. Honråttor som fått en intravenös dos på 1,2 mg/kg/vecka eller högre i upp till 6 veckor före parning och under 2 veckor efteråt, fick mindre kullar och lägre antal levande födda per kull samt ökat antal tidiga resorptioner per kull. Vid undersökningar av peri- och postnatal utveckling, där honråttor fick subkutana injektioner med cidofovir upp till 1,0 mg/kg/dag en gång om dagen från och med den 7:e dräktighetsdagen fram till och med den 21:a dagen post-partum (cirka 5 veckor), framkom inga negativa effekter på avkommans överlevnad, tillväxt, beteende, könsmognad eller fortplantningsförmåga. Dagliga intravenösa doser om 1,5 mg cidofovir/kg/dag till dräktiga råttor eller 1,0 mg/kg/dag till dräktiga kaniner under organogenesen medförde minskad fostervikt. En signifikant ökning av frekvensen av yttre missbildningar samt missbildningar i mjukdelar och skelett sågs hos foster från kanin vid dosen 1,0 mg/kg/dag. Denna dos var också toxisk för modern. Dosnivåerna där ingen embryotoxisk effekt kunde ses var 0,5 mg/kg/dag i råtta och 0,25 mg/kg/dag i kanin.

6 FARMACEUTISKA EGENSKAPER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid (för pH-justering)
Saltsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel eller utspädningsmedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Lösning efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har påvisats under 36 timmar vid 2–8 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstiden och omständigheterna före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2–8 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Frysning rekommenderas inte. Låt lösningar som förvarats i kylskåp anta rumstemperatur före användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

För förvaringsanvisningar för färdigberedd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor av klart glas à 5 ml. Behållarens/förslutningens komponenter inkluderar: injektionsflaskor av klart borosilikatglas, mörkgrå brombutylgummiproppar och aluminiumförslutningar med snäppflik av plast. Varje förpackning innehåller en injektionsflaska à 5 ml.

Cidofovir Macure tillhandahålls i injektionsflaskor för engångsbruk. Delvis använda injektionsflaskor ska kasseras

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Berednings- och administreringssätt

Injektionsflaskor med Cidofovir Macure ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering.

Överför, under aseptiska förhållanden, med hjälp av en injektionsspruta önskad volym cidofovir ur injektionsflaskan till en infusionspåse som innehåller 100 ml 9 mg/ml (0,9%) (isoton) natriumkloridlösning och blanda omsorgsfullt. Infundera hela volymen intravenöst till patienten med en konstant hastighet under en timmes tid med hjälp av en infusionspump av standardtyp. Det skall ges av sjukvårdspersonal med erfarenhet av omvårdnad av AIDS-patienter.

Den kemiska och fysikaliska stabiliteten hos Cidofovir Macure blandat med natriumkloridlösning har visats i glasflaskor, i infusionspåsar gjorda av antingen polyvinylklorid (PVC) eller av sampolymeriserad plast av etylen/propylen och i PVC-baserade luftade infusionsaggregat. Andra typer av infusionsaggregat och infusionspåsar har inte studerats.

Kompatibilitet med Ringerlösning, Ringerlösning med laktat eller bakteriostatiska infusionsvätskor har inte utvärderats.

Hantering och avfallshantering

Lämpliga försiktighetsåtgärder, såsom användning av lämplig skyddsutrustning vid beredning, administrering och hantering av cidofovir- avfall, rekommenderas. Beredningen av cidofovir färdigberedd lösning bör ske i biologiska säkerhetsdragskåp med laminärt luftflöde. Personal som hanterar den färdigberedda lösningen bör använda skyddshandskar, skyddsglasögon, samt skyddsrock med hel framdel och trikåmuddar. Om cidofovir kommer i kontakt med huden skall området tvättas samt sköljas grundligt med vatten. Överbliven cidofovir och andra utensilier som använts vid beredning och administrering skall placeras i en läckage- och punkteringstät

behållare för avfallshantering. Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Tillhandahållande av probenecid

Probenecid tillhandahålls ej med cidofovir, och bör således erhållas via innehavaren av godkännandet för försäljning av probenecid. Vid svårigheter att erhålla probenecid bör dock det lokala ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning av Cidofovir Macure kontaktas för information (se även avsnitt 4.2 och 4.4).

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Köpenhamn
Danmark

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

59808

DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2021-12-02/2025-11-30

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-05-27