

 29. november 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Cidofovir "Macure", koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerheds­oplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

**0. D.SP.NR.**

31792

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cidofovir "Macure"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml koncentrat af infusionsvæske, opløsning indeholder cidofovirdihydrat svarende til 75 mg cidofovir. Hvert hætteglas (5 ml) indeholder cidofovirdihydrat svarende til 375 mg cidofovir.

Hjælpestoffer med kendt virkning

Hvert hætteglas (5 ml) indeholder ca. 2,5 mmol (57 mg, dvs. 11,4 mg/ml) natrium som er en bestanddel af hjælpestofferne.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Klar og farveløs opløsning med pH 7,2-7,6.

Osmolaritet: Mellem 550 mOsmol/L og 650 mOsmol/L.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Cidofovir er indiceret til behandling af CMV-retinitis hos voksne med erhvervet immundefektsyndrom (aids) uden nyreinsufficiens. Det bør kun anvendes, når andre lægemidler findes uegnede.

**4.2 Dosering og administration**

Behandlingen bør ordineres af en læge med erfaring i behandling af HIV-infektion.

Før hver administration af cidofovir bør serumkreatinin og proteinindhold i urinen undersøges. Det skal administreres sammen med oral probenecid og natriumchlorid-infusionsvæske som beskrevet nedenfor (se pkt. 4.4 for anbefalinger og pkt. 6.6 for information om, hvordan man får fat i probenecid).

**Dosering**

Voksne

*Induktionsbehandling*

Den anbefalede cidofovir-dosis er 5 mg/kg legemsvægt (givet som intravenøs infusion med konstant hastighed i løbet af 1 time) 1 gang ugentligt i 2 på hinanden følgende uger.

*Vedligeholdelsesbehandling*

Den anbefalede cidofovir-vedligeholdelsesdosis er 5 mg/kg legemsvægt (givet som intravenøs infusion med konstant hastighed i løbet af 1 time) 1 gang hver anden uge.

Vedligeholdelsesbehandling startes 2 uger efter afslutning af induktionsbehandlingen.

Ophør af cidofovir-vedligeholdelsesbehandling bør overvejes i overensstemmelse med lokale anbefalinger for kontrol af HIV-inficerede patienter.

Ældre

Sikkerhed og virkning af cidofovir er ikke fastlagt til behandling af CMV-sygdom hos patienter over 60 år. Da ældre ofte har nedsat glomerulær funktion, skal man være særlig opmærksom på vurdering af nyrefunktionen før og under brug af lægemidlet.

Nyreinsufficiens

Nyreinsufficiens (kreatininclearance ≤ 55 ml/min eller proteinuri ≥ 2+ (≥ 100 mg/ml)) er kontraindikation for brug af cidofovir (se også pkt. 4.3 og pkt. 4.4).

Leverinsufficiens

Cidofovirs sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos patienter med leversygdom, og cidofovir bør derfor anvendes med forsigtighed til disse patienter.

Pædiatrisk population

Cidofovirs sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Det bør ikke anvendes til børn under 18 år.

**Indgivelsesmåde**

*Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet:*

Der bør træffes passende forholdsregler inklusive brug af korrekt sikkerhedsudstyr ved tilberedning, administration og bortskaffelse af cidofovir. Rekonstitution af cidofovir infusionsvæske bør ske i en LAF- bænk (*laminar air flow cabinet*). Personale, der tilbereder den rekonstituerede infusionsvæske, skal bære operationshandsker, sikkerhedsbriller og en lukket operationskittel med tætsluttende manchetter. Hvis cidofovir kommer i kontakt med huden, vaskes og skylles grundigt med vand (se pkt. 6.6).

Cidofovir "Macure" 75 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning er kun til intravenøs infusion. Den anbefalede dosis, doseringshyppighed eller infusionshastighed må ikke overskrides. Det skal fortyndes i 100 ml 0,9 % (normal) natriumchlorid-infusionsvæske før administration. Hele mængden skal infunderes intravenøst til patienten med konstant hastighed i løbet af 1 time ved hjælp af en standard-infusionspumpe. For at minimere den potentielle nefrotoksicitet skal der gives oral probenecid og præhydrering med natriumchlorid-infusionsvæske i forbindelse med hver Cidofovir "Macure" 75 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning-infusion (se pkt. 4.4).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Administration af cidofovir er kontraindiceret til patienter, der ikke kan behandles med probenecid eller andre sulfa-holdige lægemidler (se pkt. 4.4, Forebyggelse af nefrotoksicitet).

Cidofovir er kontraindiceret til patienter med nyreinsufficiens (se pkt. 4.2).

Samtidig behandling med cidofovir og andre potentielt nefrotoksiske lægemidler er kontraindiceret (se pkt. 4.4).

Direkte intraokulær injektion af cidofovir er kontraindiceret; direkte injektion kan være forbundet med væsentlige fald i det intraokulære tryk og synssvækkelse.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Cidofovir "Macure" 75 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning er kun formuleret til intravenøs infusion og må ikke administreres på anden måde, herunder intraokulær injektion eller topikalt. Det bør kun infunderes i vener med tilstrækkelig blodgennem­strømning til at sikre hurtig fortynding og fordeling.

Cidofovirs sikkerhed og virkning er ikke blevet påvist ved andre sygdomme end CMV-retinitis hos voksne med aids.

Nyreinsufficiens/hæmodialyse

Behandling med cidofovir må ikke initieres hos patienter med kreatininclearance ≤ 55 ml/min eller proteinuri ≥ 2+ (≥ 100 mg/dl), da den optimale induktions- og vedligeholdelsesdosis hos patienter med moderat til svær nyreinsufficiens ikke kendes. Virkning og sikkerhed af cidofovir under disse omstændigheder er ikke fastlagt.

Det er vist, at high-flux-hæmodialyse reducerer cidofovirs serumniveau med ca. 75 %. Ved hæmodialyse udskilles 51,9 ± 11,0 % af dosis.

Nefrotoksicitet

Dosisafhængig nefrotoksicitet er den væsentligste dosisbegrænsende toksicitet forbundet med indgift af cidofovir (se pkt. 4.8). Cidofovirs sikkerhed er ikke undersøgt hos patienter, der behandles med andre lægemidler med kendt potentiel nefrotoksicitet (f.eks. tenofovir, aminoglykosider, amphotericin B, foscarnet, pentamidin i.v., adefovir og vancomycin).

Cidofovir bør ikke administreres sammen med lægemidler, som indeholder tenofovir­disoproxilfumarat pga. risikoen for Fanconis syndrom (se pkt. 4.5).

Det anbefales, at potentielt nefrotoksiske lægemidler seponeres mindst 7 dage før behandling med cidofovir påbegyndes.

Patienter, der blev behandlet med 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg eller 10,0 mg/kg uden samtidig indgift af probenecid, udviklede tegn på proksimal tubulær celleskade inklusive glycosuri og fald i serumfosfat, urinsyre og hydrogencarbonat samt stigninger i serumkreatinin. Tegnene på nefrotoksicitet var delvis reversible hos nogle patienter. Samtidig indgift af probenecid er vigtig for at reducere den udtalte cidofovir-nefrotoksicit til et acceptabelt niveau mht. fordele og ulemper ved behandling med cidofovir.

Forebyggelse af nefrotoksicitet

I behandlingen skal hver cidofovirdosis suppleres med oral indgift af probenecid og tilstrækkelig præhydrering med natriumchlorid-infusionsvæske (se pkt. 6.6 vedrørende information om hvordan man får fat i probenecid). Alle kliniske undersøgelser med betydning for vurderingen af klinisk virkning blev udført med samtidig indgift af probenecid og cidofovir. 2 gram probenecid skal indgives 3 timer før cidofovir og 1 gram indgives 2 timer og igen 8 timer efter afslutning af cidofovir-infusionen på 1 time (dvs. ialt 4 g). For at nedsætte risikoen for kvalme og/eller opkastning forbundet med indgivelse af probenecid, bør patienterne tilskyndes til at spise før hver probeneciddosis. Anvendelse af et antiemetikum kan være nødvendigt.

Hos patienter, som udvikler allergiske eller overfølsomhedssymptomer over for probenecid (f.eks. udslæt, feber, kuldegysninger og anafylaksi), bør den profylaktiske eller terapeutiske brug af et passende antihistamin og/eller paracetamol overvejes.

Cidofovir er kontraindiceret til patienter, der ikke kan behandles med probenecid pga. klinisk signifikant overfølsomhed over for det aktive stof eller over for andre sulfapræparater. Brug af cidofovir uden samtidig indgift af probenecid er ikke undersøgt klinisk. Et probenecid-desensibiliseringsprogram anbefales ikke.

Udover probenecid skal patienterne indgives ialt 1 liter 0,9 % (normal) natriumchlorid-infusionsvæske intravenøst umiddelbart før hver cidofovir-infusion. Patienter, som kan tolerere yderligere væskemængde, kan indgives op til i alt 2 liter 0,9 % natriumchlorid-infusionsvæske intravenøst med hver cidofovir-dosis. Den første liter natriumchlorid-infusionsvæske skal infunderes i løbet af 1 time umiddelbart før cidofovir-infusion. Hvis endnu 1 liter er nødvendig, skal denne infunderes i løbet af 1-3 timer og påbegyndes samtidig med eller umiddelbart efter cidofovir-infusionen.

Behandlingen med cidofovir bør afbrydes og intravenøs hydrering tilrådes, hvis serumkreatinin stiger med ≥ 44 µmol/l (≥ 0,5 mg/dl) eller hvis der udvikles vedvarende proteinuri ≥ 2+. Hos patienter, der har proteinuri ≥ 2+, bør der foretages intravenøs hydrering og testen bør gentages. Hvis der stadig ses proteinuri ≥ 2+ efter hydrering, bør cidofovirbehandlingen stoppes. Fortsat indgift af cidofovir til patienter med vedvarende proteinuri ≥ 2+ efter intravenøs hydrering kan resultere i yderligere tegn på proksimal tubulær beskadigelse inklusive glycosuri, fald i serumfosfat, urinsyre og hydrogencarbonat og stigning i serumkreatinin.

Ved ændring i nyrefunktion er det nødvendigt midlertidigt at afbryde og muligvis helt at seponere behandlingen. Fordele og ulemper ved at genoptage cidofovirbehandlingen af patienter, der er fuldt restituerede efter cidofovirrelateret nefrotoksicitet, er endnu ikke blevet vurderet.

Patientmonitorering

Proteinuri synes at være en tidlig og følsom indikator for cidofovirinduceret nefrotoksicitet. Patienter, der behandles med cidofovir, skal have målt serumkreatinin og protein i urinen i prøver taget 24 timer inden hver cidofovirdosis. Differentialtælling af hvide blodlegemer bør også foretages før hver cidofovirdosis (se pkt. 4.8).

Øjenpåvirkning

Patienter, der får cidofovir, bør regelmæssigt få foretaget øjenundersøgelser, for at påvise evt. uveitis/iritis og okulær hypertoni. I tilfælde af uveitis/iritis bør cidofovir seponeres, hvis der ikke responderes på behandling med topikal cortikosteroid eller hvis tilstanden forværres. Desuden bør cidofocir seponeres ved tilbagevendende uveitis/iritis efter succesfuld behandling.

Andet

Cidofovir skal betragtes som et potentielt carcinogen for mennesker (se pkt. 5.3).

Cidofovir bør anvendes med forsigtighed, ved behandling af patienter med diabetes mellitus, pga. den potentielt forøgede risiko for udvikling af okulær hypotoni.

Mandlige patienter bør informeres om, at cidofovir har medført reduceret testikelvægt og hypospermi hos dyr. Selv om dette ikke er blevet iagttaget i kliniske undersøgelser med cidofovir, kan sådanne ændringer forekomme hos mennesket og forårsage infertilitet. Mandlige patienter bør tilrådes at anvende barriereprævention under og i tre måneder efter behandlingen med cidofovir (se pkt. 4.6 og pkt. 5.3).

Der bør fortsat anvendes passende prævention for at forhindre overførsel af HIV.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 57 mg natrium pr. hætteglas (5 ml), svarende til 3 % af WHOs anbefalede maksimale daglige indtag på 2 g natrium til en voksen person.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er en risiko for, at samtidig behandling med cidofovir og præparater, der indeholder tenofovirdisoproxilfumarat, kan forårsage en farmakodynamisk interaktion og øge risikoen for Fanconis syndrom (se pkt. 4.4).

Probenecid øger AUC for zidovudin. Patienter, der får begge lægemidler, bør overvåges nøje for zidovudin-induceret hæmatologisk toksicitet.

For beskrivelse af andre nukleosidanalog-reverstranskriptase-inhibitorer (NRTI) anvendt sammen med probenecid henvises til de relevante produktbeskrivelser.

Interaktioner mellem cidofovir/probenecid og anti-HIV-lægemidler eller lægemidler, der anvendes til behandling af almindelige kroniske virusinfektioner i denne population, såsom HCV- og HBV-relateret hepatitis, er ikke undersøgt i kliniske forsøg.

Probenecid er kendt for at øge tilgængeligheden af mange lægemidler (f.eks. paracetamol, aciclovir, angiotensin-converterende enzyminhibitorer, aminosalicylsyre, barbiturater, benzodiazepiner, bumetanid, clofibrat, methotrexat, famotidin, furosemid, NSAID, teofyllin og zidovudin).

Når cidofovir og probenecid udskrives sammen med anden medicin, er det vigtigt, at lægen rådfører sig med det gældende produktresumé (eller anden passende reference) for probenecid, og tilsvarende produktinformation for det andet produkt for komplet information om interaktioner og andre vigtige forhold for det enkelte produkt.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder/Kontraception til mænd og kvinder:

På grund af det genotoksiske potentiale for cidofovir (se pkt. 5.3) bør kvinder i den fertile alder anvende effektive præventionsmidler, mens de behandles med

cidofovir samt i seks måneder efter behandlingen er afsluttet.

Mænd anbefales at anvende effektive præventionsmidler og ikke gøre en kvinde gravid, mens de får cidofovir samt i tre måneder efter behandlingen er afsluttet.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af cidofovir til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Cidofovir bør ikke anvendes under graviditeten eller til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Det er ukendt, om cidofovir/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med cidofovir.

Fertilitet

Der findes ingen undersøgelser af cidofovirs indflydelse på fertiliteten hos mænd og kvinder. Mandlige patienter bør informeres om, at cidofovir har medført reduceret testikelvægt og hypospermi hos dyr. Selv om dette ikke er blevet iagttaget i kliniske undersøgelser med cidofovir, kan sådanne ændringer forekomme hos mennesket og forårsage infertilitet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Cidofovir påvirker i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Bivirkninger såsom asteni kan forekomme under behandling med cidofovir. Lægen rådes til at diskutere dette med patienten og at give sin anbefaling i hvert enkelt tilfælde på grundlag af sygdomstilstand og tolerance over for lægemidlet.

**4.8 Bivirkninger**

Tabellen nedenfor viser en oversigt over bivirkninger set i kliniske forsøg eller efter markedsføring opstillet efter systemorganklasser (SOC) og frekvens. Inden for hver frekvensgruppe er de alvorligste bivirkninger anført først. Frekvenser defineres som: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til <1/100), *Sjælden (≥ 1/10.000 til <1/1.000), Meget sjælden (<1 / 10.000)* eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Bivirkninger identificeret fra erfaring efter markedsføring er inkluderet i kursiv.

**Bivirkninger, der formodentlig eller sandsynligvis er forbundet med cidofovir, baseret på kliniske forsøg og set efter markedsføring.**

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasser** | **Bivirkninger** |
| **Blod og lymfesystem** |
| Meget almindelig | Neutropeni |
| **Nervesystemet** |
| Meget almindelig | Hovedpine |
| **Øjne** |
| Almindelig | Iritis, uveitis, nedsat intraokulært tryk (se pkt. 4.4) |
| **Øre og labyrint** |
| Ikke kendt | Nedsat hørelse |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |
| Almindelig | Dyspnø |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| Meget almindeligAlmindelig Ikke kendt | Kvalme, opkastningDiarréPancreatitis |
| **Hud og subkutane væv** |
| Meget almindelig | Alopeci, udslæt |
| **Nyrer og urinveje** |
| Meget almindeligAlmindelig Ikke almindelig | Proteinuri; forhøjet kreatinin (se pkt. 4.4).Nyresvigt Fanconis syndrom |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| Meget almindelig Almindelig | Asteni, feber Kulderystelser |

Der er modtaget rapporter om nyresvigt (samt hændelser, der muligvis er forårsaget af nyresvigt, f.eks. forhøjet kreatinin, proteinuri og glykosuri). Nogle af dem var fatale. Der er rapporteret tilfælde af akut nyresvigt efter kun én eller to doser cidofovir.

Ved tilfælde af glykosuri, proteinuri/aminosyreuri, hypourikæmi, hypofosfatæmi og/eller hypokaliæmi bør cidofovir-relateret Fanconis syndrom overvejes.

I nedenstående tabel er bivirkninger, der sandsynligvis eller muligvis kan relateres til probenecid, baseret på kliniske forsøg:

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasser** | **Bivirkninger** |
| **Nervesystemet** |
| Almindelig | Hovedpine |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| Meget almindelig | Kvalme, opkastning |
| **Hud og subkutane væv** |
| Meget almindelig | Udslæt |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| Meget almindelig Almindelig | FeberAsteni, kulderystelser |

Ud over de her anførte bivirkninger kan probenecid også give andre bivirkninger herunder anoreksi, tandkødssmerter, rødmen, alopeci, svimmelhed, anæmi og pollakiuri. Der er forekommet overfølsomhedsreaktioner såsom dermatitis, pruritus, urticaria, og sjældent anafylaksi og Stevens-Johnsons syndrom. Der er blevet rapporteret om leukopeni, hepatisk nekrose, nefrotisk syndrom og aplastisk anæmi. Hæmolytisk anæmi er også set og kan være forbundet med G6DP-mangel. Når cidofovir og probenecid udskrives samtidig, er det derfor vigtigt, at lægen rådfører sig med det gældende produktresumé (eller anden passende reference) for probenecid for komplet information om sikkerhedsprofil og andre vigtige forhold for produktet.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er rapporteret to tilfælde af cidofovir-overdosering. I begge tilfælde forekom overdoseringen under den første induktionsdosis, og der blev ikke indgivet yderligere cidofovir. En patient fik en enkelt dosis på 16,4 mg/kg, og den anden patient fik en enkelt dosis på 17,3 mg/kg.

Symptomer

Den ene patient fik en mindre, forbigående ændring af nyrefunktionen, mens den anden ikke havde ændringer af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).

Behandling

Begge patienter blev indlagt og blev behandlet med profylaktisk oral probenecid og kraftig hydrering i 3 til 7 dage.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiviralt middel til systemisk brug, nukleosider og nukleotider ekskl. revers transkriptase-hæmmere. ATC-kode: J 05 AB 12.

Generelt

Cidofovir er en cytidinanalog med *in vitro* og *in vivo*-aktivitet over for human cytomegalovirus (HCMV). HCMV stammer, der er resistente overfor ganciclovir, kan stadig være følsomme overfor cidofovir.

Virkningsmekanisme

Cidofovir undertrykker HCMV-replikation ved selektiv hæmning af virus DNA-syntese. Biokemiske data understøtter selektiv hæmning af HSV-1, HSV-2 og HCMV DNA-polymeraser af cidofovirdi-phosphat, der er cidoforvirs aktive intracellulære metabolit.

Cidofovirdiphosphat hæmmer disse viruspolymeraser ved koncentrationer, som er 1/8 til 1/600 af dem, der er nødvendige for at hæmme humane cellers DNA-polymeraser alfa, beta og gamma.

Optagelse af cidofovir i virus-DNA medfører fald i virus-DNA-syntesens hastighed.

Cidofovir trænger ind i celler ved hjælp af væskefase-endocytose og fosforyleres til cidofovirmonophosphat og derefter til cidofovirdiphosphat. Cidofovirs forlængede antivirale effekt er relateret til metabolitternes halveringstid; cidofovirdiphosphat bliver i cellerne med en halveringstid på 17-65 timer. Ydermere har cidofovirphosphatcholinerne en halveringstid på 87 timer.

Antivirusaktivitet

*In vitro* er cidofovir aktiv over for HCMV, som er et medlem af herpesviridae-familien. Antivirus-aktivitet er blevet iagttaget i koncentrationer, som er signifikant mindre end dem, der medfører celledød.

*In vitro*-følsomheden over for cidofovir er vist i følgende tabel.

|  |  |
| --- | --- |
| Cidofovirhæmning af virus-multiplikation i celle kultur |  |
| Virus | IC50 (µM) |
| Vildtype CMV-isolaterGanciclovirresistente CMV-isolaterFoscarnetresistente CMV-isolater | 0,7 (± 0,6)7,5 (± 4,3)0,59 (± 0,07) |

*In vivo*-aktivitet over for HCMV blev bekræftet i kontrollerede kliniske undersøgelser af cidofovir, hvor aids-patienter med CMV-retinitis blev behandlet. Disse undersøgelser viste statistisk signifikant forlængelse af tid til CMV-retinitis-progression hos patienter, der fik cidofovir i sammenligning med kontrolpatienter. Mediantiden for progressionen af retinitis i de 2 studier (GS-93-106 og GS-93-105) var for behandlingsgruppen 120 dage hhv. ikke opnået, hvorimod mediantiden var 22 hhv. 21 dage for den ubehandlede gruppe (udsat behandling).

I studie GS-93-107 udført med patienter, som havde fået tilbagefald efter behandling med andre midler, var mediantiden for retinitis-progression 115 dage.

Virus resistens

Efter *in vitro*-selektion af ganciclovirresistente HCMV-isolater, blev der iagttaget krydsresistens mellem ganciclovir og cidofovir med ganciclovirselekterede mutationer i HCMV DNA-polymerase-genet, men ikke med mutationer i UL97-genet. Der blev ikke iagttaget krydsresistens mellem foscarnet og cidofovir med foscarnet-selekterede mutanter. Cidofovir-selekterede mutanter fik en mutation i DNA-polymerase-genet og var krydsresistente over for ganciclovir, men var modtagelige over for foscarnet.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Cidofovirs vigtigste udskillelsesvej er nyreekskretion af det uomdannede lægemiddelstof ved en kombination af glomerulær filtration og tubulær sekretion. Hos patienter med normal nyrefunktion blev 80 til 100 % af den intravenøse dosis genfundet i urinen som uomdannet cidofovir inden for 24 timer. Der er ikke påvist cidofovirmetabolitter i patienternes serum eller urin.

Ved afslutningen af en infusion over 1 time af cidofovir 5 mg/kg, indgivet samtidig med oral probenecid, var den gennemsnitlige (± SD) cidofovir-serumkoncentration 19,6 (± 7,18) µg/ml. Den gennemsnitlige totale serumclearance, fordelingsvolumen ved steady state og afsluttende eliminations halveringstid var hhv. 138 (± 36) ml/time/kg, 388 (± 125) ml/kg og 2,2 (± 0,5) time. Der blev vist dosisuafhængig kinetik med enkeltdoser af cidofovir, der blev givet i dosisområdet 3 til 7,5 mg/kg.

*In vitro*-proteinbinding

*In vitro*-proteinbinding af cidofovir til plasma eller serumprotein var 10 % eller mindre i cidofovirs koncentrationsområde fra 0,25 til 25 µg/ml.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske dyrestudier viste, at nefrotoksicitet var cidofovirs vigtigste dosisbegrænsende toksicitet. Bevis på probenecids nefrobeskyttende virkning blev vist i et 52 ugers studie på cynomolgus aber, der fik cidofovir 2,5 mg/kg i.v. 1 gang ugentligt med 1 g oral probenecid.

Carcinogenese

I en 26 ugers intravenøs toksicitetsundersøgelse blev der iagttaget en signifikant stigning i forekomsten af mammaadenocarcinomer hos hunrotter og af Zymbals kirtelcarcinomer hos han- og hunrotter ved subterapeutiske plasmaniveauer af cidofovir. I en særskilt undersøgelse medførte subkutane injektioner af cidofovir 1 gang om ugen i 19 på hinanden følgende uger, mammaadenocarcinomer hos hunrotter ved doser på ned til 0,6 mg/kg/uge. I begge undersøgelser blev der iagttaget tumorer i løbet af 3 måneder efter dosering. Der blev ikke iagttaget tumorer i cynomolgus-aber, der fik cidofovir intravenøst 1 gang ugentlig i 52 uger ved doser op til 2,5 mg/kg/uge.

Mutagenicitet og reproduktionstoksikologi

Undersøgelser har vist, at cidofovir er klastogenetisk *in vitro* ved 100 µg/ml og embryotoksisk hos rotter og kaniner.

Cidofovir fremkaldte ingen mutagen reaktion ved dosisniveauer på op til 5 mg/plade ved tilstedeværelsen af og uden metabolisk aktivering med rottelever-S-9 fraktion i mikrobiologiske assays, der omfatter *Salmonellea typhimurium* til basepar-substitutioner eller frameshift-mutationer (Ames) og *Escherichia coli* til omvendte mutationer.

Der blev iagttaget en forøgelse i dannelsen af mikronucleerede, polykromatiske erytrocytter *in vivo* hos mus, der fik en høj toksisk cidofovirdosis intraperitonealt (≥ 2.000 mg/kg).

Cidofovir inducerede kromosomafvigelser i humane, perifere blodlymfocytter *in vitro* uden metabolisk aktivering (S-9 fraktion). På de 4 cidofovirniveauer (12,5 til 100 µg/ml), der blev undersøgt, forøgedes procentdelen af beskadigede metafaser og antallet af afvigelser pr. celle på en koncentrationsafhængig måde.

Mandlige patienter bør informeres om, at cidofovir har medført reduceret testikelvægt og hypospermi hos dyr. Der blev ikke iagttaget bivirkninger mht. fertilitet eller generel reproduktion efter 1 ugentlig intravenøs injektion af cidofovir til hanrotter i 13 uger med doser på op til 15 mg/kg/uge. Hunrotter, der blev doseret intravenøst 1 gang om ugen med 1,2 mg/kg/uge eller mere i op til 6 uger forud for parring og i 2 uger efter parring, havde reducerede kuldstørrelser, færre levendefødte pr. kuld og forøget tidlig resorption pr. kuld. Peri- og postnatale udviklingsundersøgelser, hvor hunrotter fik subkutane injektioner af cidofovir 1 gang om dagen med doser på op til 1,0 mg/kg/dag fra drægtighedsperiodens 7. dag til den 21. dag efter fødslen (ca. 5 uger), medførte ikke bivirkninger vedrørende levedygtighed, vækst, adfærd, seksuel modning eller forplantningskapacitet hos afkommet. Daglig intravenøs indgift af cidofovir ved organogenesen førte til nedsat fostervægt ved dosering til drægtige rotter på 1,5 mg/kg/dag og til drægtige kaniner på 1,0 mg/kg/dag. En signifikant forøget føtal incidens af eksterne anomalier samt bløddels- og skeletanomalier forekom hos kaniner ved 1,0 mg/kg/dag, hvilket også var toksisk for moderdyret. Dosis for ingen observerbar effekt på embryotoksicitet var 0,5 mg/kg/dag for rotter og 0,25 mg/kg/dag for kaniner.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Saltsyre (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**Opløsning efter fortynding**

Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet demonstreret i 36 timer ved 2-8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -betingelser under brug brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2-8 °C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Frysning anbefales ikke. Køleopløsninger skal have lov til at varme op til stuetemperatur inden brug.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

5 ml hætteglas med klart glas. Beholderen/lukningskomponenterne inkluderer: Klare hætteglas med borosilikatglas, mørkegrå brombutylgummipropper og aluminiums­forseglinger med en aftagelig plasttap. Hver pakke indeholder et 5 ml hætteglas.

Cidofovir "Macure" 75 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning leveres i hætteglas til engangsbrug. Delvist anvendte hætteglas skal kasseres.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Metode til forberedelse og administration

Cidofovir "Macure" 75 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning hætteglas skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning inden brug.

Træk den korrekte mængde cidofovir op af hætteglasset med en sprøjte og overfør den under aseptiske forhold til en infusionspose indeholdende 100 ml 0,9 % (normal) natriumchlorid-infusionsvæske og bland grundigt. Infunder hele mængden intravenøst i patienten med konstant hastighed i løbet af 1 time ved hjælp af en standard-infusionspumpe. Det bør administreres af sundhedspersonale med tilstrækkelig erfaring i behandling af aids-patienter.

Den kemiske og fysiske stabilitet af Cidofovir "Macure" 75 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning iblandet saltvand er blevet påvist i glasflasker, infusionsposer af polyvinylchlorid (PVC) eller ethylen/propylencopolymer samt i PVC-baserede i.v.-administrationssæt. Andre typer af i.v.-infusionssæt og infusionsposer er ikke undersøgt.

Kompatibilitet med Ringer-opløsning, Ringer-laktat eller bakteriostatiske infusionsvæsker er ikke undersøgt.

Håndtering og bortskaffelse

Der bør træffes passende forholdsregler inklusive brug af korrekt sikkerhedsudstyr ved tilberedning, administration og bortskaffelse af cidofovir. Rekonstitution af cidofovir infusionsvæske bør ske i en LAF- bænk (*laminar air flow cabinet*). Personale, der tilbereder den rekonstituerede infusionsvæske, skal bære operationshandsker, sikkerhedsbriller og en lukket operationskittel med tætsluttende manchetter. Hvis cidofovir kommer i kontakt med huden, vaskes og skylles grundigt med vand. Overskydende cidofovir og alle andre materialer, der bruges til tilberedning og administration af opløsningen, skal anbringes i en tæt, punkteringsfri beholder og destrueres. Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

Levering af probenecid

Probenicid leveres ikke sammen med cidofovir og bør leveres via indehaveren af markedsførings- tilladelsen for probenecid. Hvis det er vanskeligt at få leveret probenecid, kan den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen for Cidofovir "Macure" 75 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning kontaktes vedrørende information (se også pkt. 4.2 og 4.4).

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Macure Pharma ApS

Hejrevej 39

2400 København NV

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

63385

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

19. oktober 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

29. november 2023