

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cidofovir Macure 75 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hver ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder cidofovirdihydrat tilsvarende 75 mg cidofovir.

Hvert hetteglass (5 ml) inneholder cidofovirdihydrat tilsvarende 375 mg cidofovir.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hvert hetteglass (5 ml) inneholder omtrent 2,5 mmol (57 mg, dvs. 11,4 mg/ml) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Klar og fargeløs oppløsning med pH 7,2-7,6

Osmolaritet: Mellom 550 mOsmol/l og 650 mOsmol/l

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

Cidofovir er indisert for behandling av cytomegalovirus (CMV) retinitt hos voksne med ervervet immunsviktsyndrom (aids) som ikke har nedsatt nyrefunksjon. Det bør bare brukes når andre legemidler anses for ikke å være passende.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Legemidlet skal forskrives av lege med erfaring i behandling av hiv-infeksjoner.

Før hver administrasjon av cidofovir, skal serumkreatinin og proteinkonsentrasjonen i urin undersøkes. Det skal gis sammen med oralt probenecid og intravenøs saltvannsoppløsning som beskrevet under (se veiledning under pkt. 4.4 og under pkt. 6.6 for informasjon om anskaffelse av probenecid).

#### Dosering

##### *Voksne*

Induksjonsbehandling. Den anbefalte dosen cidofovir er 5 mg/kg kroppsvekt én gang i uken i to påfølgende uker (gitt som intravenøs infusjon med konstant hastighet over 1 time).

Vedlikeholdsbehandling. Vedlikeholdsbehandlingen begynner to uker etter avsluttet induksjonsbehandling. Anbefalt vedlikeholdsdose av cidofovir er 5 mg/kg kroppsvekt én gang annenhver uke (gitt som intravenøs infusjon med konstant hastighet over 1 time). Avslutning av vedlikeholdsbehandlingen med cidofovir bør vurderes i tråd med lokale anbefalinger for behandling av hiv-infiserte pasienter.

### *Eldre*

Sikkerhet og effekt av cidofovir er ikke fastslått for behandling av CMV-sykdom hos pasienter over 60 år. Siden eldre pasienter ofte har nedsatt glomerulær funksjon, bør det rettes særlig oppmerksomhet på vurderingen av nyrefunksjonen før og under administrasjon av legemidlet.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Nedsatt nyrefunksjon [kreatininclearance  $\leq 55$  ml/min eller  $\geq 2+$  proteinuri ( $\geq 100$  mg/dl)] er en kontraindikasjon for behandling med cidofovir (se pkt. 4.3 og 4.4).

### *Nedsatt leverfunksjon*

Sikkerhet og effekt av cidofovir er ikke kjent for pasienter med leversykdommer. Cidofovir skal derfor brukes med forsiktighet hos denne pasientgruppen.

### *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av cidofovir hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Det er ikke anbefalt til barn under 18 år.

### Administrasjonsmåte

#### *Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet*

Det anbefales å ta adekvate forholdsregler inkludert egnet sikkerhetsutstyr ved tilberedning, administrering og avhending av cidofovir. Tilberedning av cidofovir rekonstituert oppløsning bør skje i avtrekksskap. Personalet som tilbereder den rekonstituerte oppløsningen bør bruke operasjonshansker, vernebriller og beskyttelsesfrakk med strikkede mansjetter. Hvis cidofovir kommer i kontakt med huden, vask godt og skyll rikelig med vann. (Se pkt. 6.6.)

Cidofovir Macure er kun til intravenøs infusjon. Anbefalt dose, doseringsfrekvens og infusjonshastighet skal ikke overskrides. Det skal fortynnes i 100 ml (isoton) natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning før det gis. Infunder hele volumet intravenøst med en konstant hastighet over en periode på 1 time ved hjelp av en standard infusjonspumpe. For å redusere risiko for nefrotoksisitet skal peroralt probenecid og intravenøs prehydrering med natriumklorid gis i forbindelse med hver administrering av Cidofovir Macure (se pkt. 4.4).

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Administrasjon av cidofovir er kontraindisert hos pasienter som ikke kan få probenecid eller andre sulfapreparater (se pkt. 4.4, Forhindring av nefrotoksisitet).

Cidofovir er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Samtidig bruk av cidofovir og andre potensielt nefrotoksiske midler er kontraindisert (se pkt. 4.4).

Direkte intraokulær injeksjon av cidofovir er kontraindisert. Direkte injeksjon kan medføre signifikant reduksjon i intraokulært trykk og synsforstyrrelser.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Cidofovir Macure er kun ment til intravenøs infusjon og skal ikke gis via andre metoder, inkludert intraokulær injeksjon eller lokalt. Det skal kun gis via intravenøs infusjon i vener med adekvat blodgjennomstrømning for å sikre rask fortynning og fordeling.

Sikkerhet og effekt av cidofovir er ikke fastslått for andre sykdommer enn CMV-retinitt hos voksne med aids.

### Nedsatt nyrefunksjon/hemodialyse

Behandling med cidofovir må ikke startes hos pasienter med kreatininclearance  $\leq 55$  ml/min, eller  $\geq 2+$  proteinuri ( $\geq 100$  mg/dl), da de optimale induksjons- og vedlikeholdsdosene for pasienter med

moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon ikke er kjent. Effekt og sikkerhet for cidofovir ved disse tilstandene er ikke fastslått.

Høyhastighets hemodialyse er vist å redusere serumnivåene av cidofovir med ca. 75 %. Fraksjonen av dosen som ekstraheres ved hemodialyse er  $51,9 \pm 11,0$  %.

#### Nefrotoksisitet

Doseavhengig nefrotoksisitet er den største dosebegrensende toksisiteten relatert til administrasjon av cidofovir (se pkt. 4.8). Sikkerheten av cidofovir er ikke vurdert hos pasienter som får andre kjente potensielt nefrotoksiske midler (f.eks. tenofovir, aminoglykosider, amfotericin B, foskarnet, intravenøs pentamidin og vankomycin).

Cidofovir skal ikke administreres samtidig med legemidler som inneholder tenofovirdisoproksilfumarat på grunn av risikoen for Fanconis syndrom (se pkt. 4.5).

Det anbefales å avslutte behandling med potensielt nefrotoksiske midler minst 7 dager før behandling med cidofovir startes.

Pasienter som ble behandlet med 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg eller 10 mg/kg uten å få probenecid samtidig, viste tegn på proksimal tubulær celledskade, inkludert glukosuri, reduksjon av serumfosfat, urinsyre og bikarbonat, og forhøyede nivåer av serumkreatinin. Tegnene på nefrotoksisitet var delvis reversible hos noen pasienter. Samtidig bruk av probenecid er av vesentlig betydning for å redusere den uttalte nefrotoksisiteten til cidofovir til et nivå som gjør at cidofovirbehandlingen gir en akseptabel nytte/risiko balanse.

#### Forhindring av nefrotoksisitet

Samtidig med hver cidofovirdose må pasienten få oral probenecid og tilstrekkelig med intravenøs natriumkloridoppløsning (se pkt. 6.6 for informasjon om anskaffelse av probenecid). I alle kliniske studier som er relevante for vurderingen av klinisk effekt, ble det gitt probenecid sammen med cidofovir. To gram probenecid skal gis 3 timer før cidofovirdosen, samt 1 g 2 timer og 1 g 8 timer etter avsluttet cidofovirininfusjon (totalt 4 g). For å redusere risiko for kvalme og/eller brekninger/oppkast som assosieres med administrasjon av probenecid, bør pasienten oppfordres til å spise mat før hver dose med probenecid. Et antiemetikum kan være nødvendig.

Hos pasienter som utvikler symptomer på allergi eller overfølsomhet overfor probenecid (f.eks. utslett, feber, frysninger og anafylaksi), bør man overveie å bruke profylaktisk eller terapeutisk antihistamin og/eller paracetamol.

Administrasjon av cidofovir er kontraindisert hos pasienter som ikke kan gis probenecid på grunn av signifikant overfølsomhet overfor virkestoffet eller legemidlet eller mot andre sulfapreparater. Bruk av cidofovir uten samtidig behandling med probenecid er ikke undersøkt i kliniske studier. Desensibilisering med probenecid anbefales ikke.

I tillegg til probenecid skal pasienten gis totalt 1 liter (isoton) natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning intravenøst umiddelbart før hver cidofovirininfusjon. Pasienter som tåler en større væskebelastning kan få totalt 2 liter natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning i forbindelse med hver cidofovirdose. Den første literen bør gis intravenøst over 1 time umiddelbart før cidofovirininfusjonen, og den andre literen, om den tilføres, bør infunderes over 1-3 timer begynnende enten samtidig med cidofovir eller umiddelbart etter avsluttet cidofovirininfusjon.

Hvis serumkreatinin øker med  $\geq 44$  mikromol/l ( $\geq 0,5$  mg/dl), eller vedvarende proteinuri  $\geq 2+$  oppstår, bør cidofovirbehandlingen stoppes og intravenøs hydrering startes. Hos pasienter som viser proteinuri  $\geq 2+$ , skal hydrering utføres og testen gjentas. Om resultatet etter hydrering igjen viser proteinuri  $\geq 2+$ , skal cidofovirbehandlingen avbrytes. Administrasjon av cidofovir til pasienter med vedvarende  $\geq 2+$  proteinuri etter intravenøs hydrering, kan føre til ytterligere skader på proksimale tubuli, inkludert glykosuri, redusert serumfosfat, urinsyre og bikarbonat, og økt serumkreatinin.

Ved endring i nyrefunksjonen er opphold eller mulig avslutning av behandlingen nødvendig. For de pasientene som blir helt friske fra cidofovirassosiert renal toksisitet, er nytte/risiko balansen for reintroduksjon av cidofovir ennå ikke blitt vurdert.

#### Pasientoppfølging

Proteinuri ser ut til å være en tidlig og sensitiv indikator på cidofovirindusert nefrotoksitet. Hos pasienter som får cidofovir må serumkreatinin- og urinproteinnivåene undersøkes i prøver som er tatt høyst 24 timer før hver cidofovirdose. Differensialtelling av hvite blodceller bør også gjøres før hver cidofovirdose (se pkt. 4.8).

#### Okulære hendelser

Pasienter som får cidofovir bør rådes til å ta regelmessige oftalmologiske undersøkelser for at mulige hendelser av uveitt/iritt og okulær hypotoni oppdages. Ved uveitt/iritt skal cidofovir seponeres hvis det ikke er respons på behandlingen med et lokalt kortikosteroid eller tilstanden forverres, eller hvis iritt/uveitt kommer tilbake etter vellykket behandling.

#### Øvrig

Cidofovir bør betraktes som et potensielt karsinogen hos mennesker (se pkt. 5.3).

Forsiktighet må utvises ved bruk til pasienter med diabetes mellitus på grunn av den potensielt økte risikoen for å utvikle okulær hypotoni.

Mannlige pasienter bør informeres om at cidofovir i dyrestudier har gitt vektreduksjon av testiklene og hypospermi. Til tross for at disse forandringene ikke er påvist i kliniske studier, finnes en risiko for at dette kan ramme mennesker og forårsake infertilitet. Menn bør anbefales å benytte kondomer under og i 3 måneder etter behandling med cidofovir (se pkt. 4.6 og 5.3).

For å hindre smitteoverføring av hiv bør adekvate forholdsregler tas.

#### Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 57 mg natrium per hetteglass (5 ml). Dette tilsvarer 3 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Det er en risiko for at samtidig behandling av cidofovir med legemidler som inneholder tenofoviridisoproksilfumarat kan forårsake en farmakodynamisk interaksjon og øke risikoen for Fanconis syndrom (se pkt. 4.4).

Probenecid øker AUC (arealet under kurven) for zidovudin. Pasienter som får begge legemidlene bør kontrolleres nøye for zidovudinindusert hematologisk toksisitet.

For andre nukleosid reverstranskriptase-hemmere (NRTI) som gis samtidig med probenecid, henvises det til de respektive preparatomtalene for aktuelle anbefalinger.

Interaksjoner for cidofovir/probenecid og hiv-legemidler eller legemidler som brukes til behandling av vanlige kroniske virusinfeksjoner i denne populasjonen, som for eksempel HCV- og HBV-relatert hepatitt, er ikke blitt undersøkt i kliniske studier.

Probenecid er kjent for å øke eksponeringen av mange substanser (f.eks. paracetamol, aciklovir, ACE-hemmere (angiotensinkonverterende enzymhemmere), aminosalisylsyre, barbiturater, benzodiazepiner, bumetanid, klofibrat, metotreksat, famotidin, furosemid, ikke-steroid antiinflammatoriske midler, teofyllin og zidovudin).

Når cidofovir/probenecid forskrives sammen med andre legemidler, er det derfor viktig at forskrivende lege tar hensyn til gjeldende preparatomtale for probenecid og de respektive preparatomtalene for de andre legemidlene som administreres samtidig, for å få fullstendig informasjon om legemiddelinteraksjoner og andre egenskaper hos disse legemidlene.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Fertile kvinner/Prevensjon hos menn og kvinner

På grunn av det gentoksiske potensialet til cidofovir (se pkt. 5.3), bør kvinner som kan bli gravide bruke effektive prevensjonsmidler mens de behandles med cidofovir og i seks måneder etter avsluttet behandling.

Menn anbefales å bruke effektive prevensjonsmidler, og å ikke få barn, mens de mottar cidofovir og i tre måneder etter avsluttet behandling.

### Graviditet

Det finnes ingen data på bruk av cidofovir hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Cidofovir er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

### Amming

Det er ukjent om cidofovir/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med cidofovir.

### Fertilitet

Det finnes ingen studier av fertilitet hos menn og kvinner ved bruk av cidofovir. Mannlige pasienter bør informeres om at cidofovir i dyrestudier har gitt vektreduksjon av testiklene og hypospermi. Til tross for at disse forandringene ikke er påvist i kliniske studier, finnes en risiko for at dette kan ramme mennesker og forårsake infertilitet.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Cidofovir har ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Under cidofovirbehandling kan bivirkninger som asteni forekomme. Legen anbefales å diskutere dette med pasienten, og med utgangspunkt i sykdomstilstand og medisintoleranse, gi sin anbefaling i hvert enkelt tilfelle.

## 4.8 Bivirkninger

Tabellen under viser bivirkninger sett i kliniske studier eller som er rapportert etter markedsføring, klassifisert etter organklasser (SOC) og frekvens. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensene er definert som svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\,000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Bivirkninger som er rapportert etter markedsføring er oppført i kursiv.

**Bivirkninger muligens eller trolig relatert til cidofovir basert på kliniske studier og rapporter etter markedsføring:**

| Organklasser                                                  | Bivirkning                                   |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>                 |                                              |
| Svært vanlige                                                 | Nøytropeni                                   |
| <b>Nevrologiske sykdommer</b>                                 |                                              |
| Svært vanlige                                                 | Hodepine                                     |
| <b>Øyesykdommer</b>                                           |                                              |
| Vanlige                                                       | Irrit, uveitt, hypotoni i øyet (se pkt. 4.4) |
| <b>Sykdommer i øre og labyrint</b>                            |                                              |
| Ikke kjent                                                    | Nedsatt hørsel                               |
| <b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b> |                                              |
| Vanlige                                                       | Dyspné                                       |
| <b>Gastrointestinale sykdommer</b>                            |                                              |

|                                                                  |                                                   |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Svært vanlige                                                    | Kvalme, oppkast                                   |
| Vanlige                                                          | Diaré                                             |
| Ikke kjent                                                       | Pankreatitt                                       |
| <b>Hud- og underhudssykdommer</b>                                |                                                   |
| Svært vanlige                                                    | Alopesi, utslett                                  |
| <b>Sykdommer i nyre- og urinveier</b>                            |                                                   |
| Svært vanlige                                                    | Proteinuri, økning i serumkreatinin (se pkt. 4.4) |
| Vanlige                                                          | Nyresvikt                                         |
| Mindre vanlige                                                   | Ervervet Fanconis syndrom                         |
| <b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b> |                                                   |
| Svært vanlige                                                    | Asteni, feber                                     |
| Vanlige                                                          | Frysninger                                        |

Rapporter om nyresvikt (samt tilstander som sannsynligvis skyldes nyresvikt, f.eks. økning i serumkreatinin, proteinuri, glykosuri) er mottatt etter markedsføring og noen av dem var fatale. Tilfeller av akutt nyresvikt etter kun én eller to doser av cidofovir er rapportert.

Ved funn av glykosuri, proteinuri/aminoaciduri, hypourikemi, hypofosfatemi og/eller hypokalemi bør muligheten for cidofovir-relatert Fanconis syndrom vurderes.

Tabellen under viser bivirkninger muligens eller trolig relatert til probenecid basert på kliniske studier:

| <b>Organklasser</b>                                              | <b>Bivirkning</b>  |
|------------------------------------------------------------------|--------------------|
| <b>Nevrologiske sykdommer</b>                                    |                    |
| Vanlige                                                          | Hodepine           |
| <b>Gastrointestinale sykdommer</b>                               |                    |
| Svært vanlige                                                    | Kvalme, oppkast    |
| <b>Hud- og underhudssykdommer</b>                                |                    |
| Svært vanlige                                                    | Utslett            |
| <b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b> |                    |
| Svært vanlige                                                    | Feber              |
| Vanlige                                                          | Asteni, frysninger |

I tillegg kan probenecid også gi andre bivirkninger inkludert anoreksi, smerter i tannkjøttet, rødming, alopesi, svimmelhet, anemi og pollakiuri. Overfølsomhetsreaksjoner med dermatitt, kløe, urtikaria og, sjeldent, anafylaksi, og Stevens-Johnson syndrom er sett. Det har vært rapporter om leukopeni, hepatisk nekrose, nefrotisk syndrom og aplastisk anemi. Hemolytisk anemi er også rapportert og kan muligens knyttes til G6DP-mangel. Ved samtidig forskrivning av probenecid og cidofovir er det derfor viktig at forskrivende lege tar hensyn til gjeldende preparatomtale for probenecid for fullstendig informasjon om sikkerhetsprofilen og andre egenskaper for legemidlet.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## 4.9 Overdosering

To tilfeller av overdosering med cidofovir er rapportert. I begge tilfellene skjedde overdoseringen ved den første induksjonsdosen, og ingen ytterligere doser av cidofovir ble gitt. En pasient fikk en enkeltdose på 16,4 mg/kg og den andre fikk en enkeltdose på 17,3 mg/kg.

#### Symptomer

Hos en av pasientene så man mindre forbigående endring av nyrefunksjonen, mens nyrefunksjonen hos den andre pasienten var upåvirket (se pkt. 4.4).

#### Behandling

Begge pasientene ble lagt inn på sykehus og fikk profylaktisk oralt probenecid samt intensiv hydrering i 3 til 7 dager.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, nukleosider og nukleotider ekskl. reverstranskriptase-hemmere, ATC-kode: J05AB12

#### Generelt

Cidofovir er en cytidinanalogue med såvel *in vitro* som *in vivo* aktivitet mot humant cytomegalovirus (HCMV). HCMV-stammer som er resistente mot ganciklovir, kan være følsomme for cidofovir.

#### Virkningsmekanisme

Cidofovir hemmer replikasjonen av HCMV gjennom selektiv hemming av virusets DNA-syntese. Biokjemiske data påviser selektiv hemming av HSV-1, HSV-2 og HCMV-DNA-polymeraser gjennom cidofovirdifosfat, cidofovirs aktive intracellulære metabolitt.

Cidofovirdifosfat hemmer disse viruspolymerasene ved konsentrasjoner som er 8 til 600 ganger lavere enn de som trengs for å hemme humane cellulære  $\alpha$ -,  $\beta$ - og  $\gamma$ -DNA-polymeraser. Inkorporering av cidofovir i virusets DNA fører til redusert viral DNA-syntese.

Cidofovir tas opp i cellen via endocytose i væskefasen og blir fosforylert til cidofovirmonofosfat og deretter cidofovirdifosfat. Cidofovirs forlengede antivirale effekt er koblet til metabolittenes halveringstider. Cidofovirdifosfat forblir intracellulært med en halveringstid på 17-65 timer, og et cidofovir-fosfatkolin-addukt har en halveringstid på 87 timer.

#### Antiviral aktivitet

Cidofovir er aktiv *in vitro* mot HCMV, et medlem av herpesvirus-familien. Antiviral effekt sees ved konsentrasjoner som er signifikant lavere enn de som gir celledød.

Følsomheten for cidofovir *in vitro* vises i følgende tabell:

| Hemmende effekt av cidofovir på virusformering i cellekultur |                           |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Virus                                                        | IC <sub>50</sub> (mikroM) |
| CMV-isolat, villtype                                         | 0,7 ( $\pm$ 0,6)          |
| CMV-isolat, ganciklovirresistent                             | 7,5 ( $\pm$ 4,3)          |
| CMV-isolat, foscarnetresistent                               | 0,59 ( $\pm$ 0,07)        |

Effekten på HCMV *in vivo* ble bekreftet i kontrollerte kliniske studier med cidofovir der man behandlet CMV-retinitt hos pasienter med aids. I disse studiene ble det påvist statistisk signifikant hemming av progresjon av CMV-retinitt hos pasienter behandlet med cidofovir sammenliknet med pasienter i kontrollgruppen. Mediantiden til progresjon av retinitt i de to effekt-studiene (GS-93-106 og GS-93-105) var 120 dager og inntraff aldri for de behandlede gruppene sammenliknet med henholdsvis 22 dager og 21 dager for de ubehandlede (utsatt behandling) gruppene.

I studie GS-93-107 som ble gjort på pasienter med residiv etter behandling med andre legemidler, var mediantiden til retinittprogresjon 115 dager.

#### Virusresistens

Etter *in vitro*-seleksjon av ganciklovirresistente isolater av HCMV, så man kryssresistens mellom ganciklovir og cidofovir med ganciklovirselekterte mutasjoner i DNA-polymerasegenet hos HCMV, men ikke med mutasjoner i UL97-genet. Ingen kryssresistens mellom foskarnet og cidofovir ble sett hos forkarnetselekterte mutanter. Cidofovirselekterte mutanter var muterte i DNA-polymerasegenet og var kryssresistente mot ganciklovir, men følsomme for foskarnet.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Cidofovir utskilles hovedsakelig uforandret via nyrene, gjennom en kombinasjon av glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Hos pasienter med normal nyrefunksjon fant man etter 24 timer 80-100 % av den intravenøse dosen i urinen i form av uforandret cidofovir. Ingen metabolitter av cidofovir kunne påvises i serum eller urin fra pasienter.

Gjennomsnittlig serumkonsentrasjon av cidofovir ( $\pm$  SD) etter én times intravenøs infusjon av cidofovir 5 mg/kg med samtidig administrasjon av oralt probenecid var 19,6 ( $\pm$  7,18) mikrog/ml. Middelverdiene for total serumclearance, distribusjonsvolum ved steady-state og terminal eliminasjonshalveringstid var henholdsvis 138 ( $\pm$  36) ml/time/kg, 388 ( $\pm$  125) ml/kg og 2,2 ( $\pm$  0,5) timer. Doseuavhengig kinetikk ble vist med engangsdosering av cidofovir i doseintervallet 3-7,5 mg/kg.

### In vitro proteinbinding

Plasma- eller serumproteinbinding av cidofovir *in vitro* var 10 % eller lavere ved cidofovir-konsentrasjoner mellom 0,25 og 25 mikrog/ml.

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske dyrestudier har vist at nefrotoksisitet er den viktigste dosebegrensende toksiske effekten av cidofovir. Bevis for en nyrebeskyttende effekt med probenecid kom fram i en 52 ukers studie på cynomolgusaper, der 2,5 mg cidofovir/kg ble gitt intravenøst én gang i uken sammen med 1 g oralt probenecid.

### Karsinogenitet

I en 26 ukers intravenøs toksisitetsstudie på rotte så man en signifikant økning i forekomst av adenokarsinom i melkekjertel hos hunnene og av Zymbal's kjertelkarsinom hos hunner og hanner ved subterapeutiske cidofovirnivåer i plasma. I en separat studie forårsaket subkutane injeksjoner av cidofovir én gang i uken i 19 påfølgende uker adenokarsinom i melkekjertel hos hunnrotter ved doser så lave som 0,6 mg/kg/uke. I begge studiene kunne tumorene konstateres etter 3 måneders dosering. Ingen tumorer ble observert hos cynomolgusapene som fikk intravenøse doser opp til 2,5 mg/kg/uke én gang i uken i 52 uker.

### Mutagenisitet og reproduksjonstoksikologi

Studier har vist at cidofovir forårsaker kromosombrudd *in vitro* ved 100 mikrog/ml og er embryotoksisk hos rotter og kaniner.

Cidofovir viste ingen mutagene effekter ved doser opp til 5 mg/plate, med og uten metabolsk aktivering av rottelever S-9-fraksjon, i mikrobiologiske forsøk med *Salmonella typhimurium* for baseparsubstitusjoner eller "frameshift"-mutasjoner (Ames) og *Escherichia coli* for reverse mutasjoner.

En økning av dannelsen av polykromatiske erytrocytter med mikrokjerner er vist *in vivo* hos mus som fikk en høy, toksisk dose cidofovir intraperitonealt ( $\geq$  2000 mg/kg).

Cidofovir induserte kromosomale avvik i humane perifere blodlymfocytter *in vitro* uten metabolsk aktivering (S-9-fraksjon). Fire cidofovirnivåer (12,5 til 100 mikrog/ml) ble testet, og andelen skadete metafaser og antallet avvik pr. celle økte konsentrasjonsavhengig.

Mannlige pasienter bør informeres om at cidofovir i dyrestudier har gitt vektreduksjon av testiklene og hypospermi. Ingen negative effekter på fertilitet og generell forplantningsevne ble sett hos hannrotter

etter intravenøse injeksjoner med cidofovir én gang i uken i 13 påfølgende uker med doser opp til 15 mg/kg/uke. Hunnrotter som fikk en intravenøs dose på 1,2 mg/kg/uke eller høyere i opp til 6 uker før parring og i 2 uker etter, fikk mindre kull og færre levende fødte pr. kull, samt økt antall tidlige resorpsjoner pr. kull. Ved undersøkelse av peri- og postnatal utvikling, der hunnrotter fikk subkutane injeksjoner med cidofovir opp til 1,0 mg/kg/dag én gang pr. dag fra og med den 7. drektighetsdagen fram til og med den 21. dagen post partum (ca. 5 uker), oppsto ingen negative effekter på avkommets overlevelse, vekst, oppførsel, kjønnsmodning eller forplantningsevne. Daglige intravenøse doser på 1,5 mg cidofovir/kg/dag til drektige rotter eller 1,0 mg/kg/dag til drektige kaniner under organogenesen medførte redusert fostervekt. En signifikant økt forekomst av eksterne, bløtdels- og skjelettmisdannelser på foster ble registrert hos kaniner ved 1,0 mg/kg/dag. Denne dosen var også toksisk for mordyret. Dosenivåene der ingen embryotoksisk effekt ble sett var 0,5 mg/kg/dag hos rotter og 0,25 mg/kg/dag hos kaniner.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Natriumhydroksid (til pH-justering)  
Saltsyre (til pH-justering)  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler eller fortynningsmidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år.

Holdbarhet etter fortynning:

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i 36 timer ved 2 °C - 8 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart vil oppbevaringstid og betingelser før bruk være brukerens ansvar og bør vanligvis ikke være mer enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C, med mindre fortynningen er gjort under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Frysing er ikke anbefalt. Nedkjølte oppløsninger bør oppnå romtemperatur før bruk.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

5 ml hetteglass av klart glass. Komponentene i beholderen omfatter: Klare hetteglass i borosilikatglass, mørkegrå propper i brombutylgummi samt aluminiumforseglinger med plastikkflik til å vippe av. Hver pakke inneholder ett 5 ml hetteglass.

Cidofovir Macure er pakket i hetteglass til engangsbruk. Hetteglass der deler av innholdet er brukt skal kastes.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

#### Metode for tilberedning og administrering

Hetteglass med Cidofovir Macure skal undersøkes visuelt før bruk, med tanke på utfelling og misfarging.

Overfør med en sprøyte, under aseptiske forhold, den riktige dosen av cidofovir fra hetteglasset til en infusjonspose med 100 ml (isoton) natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning og bland godt. Infunder hele volumet intravenøst med en konstant hastighet over en periode på 1 time ved hjelp av en standard infusjonspumpe. Cidofovir bør administreres av helsepersonell som har relevant erfaring med behandling av aids-pasienter.

Kjemisk og fysisk stabilitet av Cidofovir Macure fortynnet i natriumklorid-oppløsning er undersøkt i glassflasker, infusjonsposer av enten polyvinylklorid (PVC) eller etylen/propylen kopolymerisert plast, samt i PVC-baserte ventilerte infusjonssett. Andre typer intravenøse slangesett og infusjonsposer er ikke undersøkt.

Kompatibilitet med Ringer-acetat infusjonsvæske, Ringer-laktat infusjonsvæske eller bakteriestatiske infusjonsvæsker er ikke undersøkt.

#### Håndtering

Det anbefales å ta adekvate forholdsregler, inkludert egnet sikkerhetsutstyr ved tilberedning, administrering og avhending av cidofovir. Tilberedning av rekonstituert oppløsning av cidofovir bør skje i avtrekksskap med laminær luftstrøm (LAF-benk). Personalet som tilbereder den rekonstituerte oppløsningen skal bruke operasjonshansker, beskyttelsesbriller og en kirurgisk frakk med lukket front og strikkede mansjetter. Hvis cidofovir kommer i kontakt med huden, vask godt og skyll rikelig med vann. Rester av cidofovir og andre materialer brukt under tilberedning og administrering skal plasseres i lekkasje- og punkteringstette beholdere for avfallshåndtering. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

#### Anskaffelse av probenecid

Probenecid leveres ikke sammen med cidofovir og må skaffes via innehaveren av markedsføringstillatelsen for probenecid. Hvis det imidlertid er vanskelig å skaffe probenecid, skal den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for Cidofovir Macure kontaktes for informasjon (se også pkt. 4.2 og 4.4).

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Macure Pharma ApS  
Hejrevej 39  
2400 København NV  
Danmark

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMMER**

19-13086

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 4. juli 2022

### **10. OPPDATERINGSDATO**

04.07.2022