

VALMISTEYHTEENVETO

VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cidofovir Macure 75 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää sidofoviiridihydraattia, joka vastaa 75 mg sidofoviiria. Yksi injektiopullo (5 ml) sisältää sidofoviiridihydraattia, joka vastaa 375 mg sidofoviiria.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi injektiopullo (5 ml) sisältää noin 2,5 mmol (57 mg, ts. 11,4 mg/mL) natriumia apuaineosana.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas ja väritön liuos, jonka pH on 7,2–7,6

Osmolariteetti: Välillä 550 mOsmol/L–650 mOsmol/L

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sidofoviiri on tarkoitettu CMV (sytomegalovirus)-retiniitin hoitoon aikuisilla, joilla on hankinnainen immuunikato-oireyhtymä (AIDS) mutta ei munuaisten toimintahäiriötä. Sitä tulisi käyttää vain, jos muita lääkkeitä ei pidetä potilaalle sopivina.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Seerumin kreatiniini- ja virtsan proteiinipitoisuudet on määritettävä ennen jokaista Sidofoviiri-annosta. Se on annettava suun kautta annettavan probenesidin ja laskimoon annettavan keittosuolaliuoksen kanssa jäljempänä kuvatulla tavalla (katso asiaa koskevat suositukset kohdasta 4.4 ja probenesidin saantitiedot kohdasta 6.6).

Annostus

Aikuiset:

Aloitushoito. Sidofoviirin suositusannos on 5 mg/painokilo (infusoituna tasaisella nopeudella laskimoon yhden tunnin kuluessa) kerran viikossa kahden peräkkäisen viikon ajan.

Ylläpitohoito. Ylläpitohoito aloitetaan kahden viikon kuluttua aloitushoidon päättymisestä. Ylläpitohoitoon suositeltu sidofoviiriannos on 5 mg/painokilo (infusoituna tasaisella nopeudella laskimoon yhden tunnin kuluessa) joka toinen viikko. Sidofoviirilla annetun ylläpitoehdön lopettamista harkittaessa on otettava huomioon HIV-potilaiden hoidosta annetut paikalliset suositukset.

Iäkkäät potilaat:

Sidofoviirin turvallisuutta ja tehoa CMV-retiniitin hoidossa yli 60-vuotiailla potilailla ei ole varmistettu. Koska glomerulusten toiminta on iäkkäillä henkilöillä usein heikentynyt, munuaisten toimintaa on arvioitava erityisen tarkoin ennen lääkevalmisteen antamista ja sen aikana.

Munuaisten vajaatoiminta:

Munuaisten vajaatoiminta [kreatiniinipuhdistuma ≤ 55 ml/min tai proteiuria $\geq 2+$ (≥ 100 mg/dl)] on vasta-aihe Sidofoviirin käytölle (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta:

Sidofoviirin turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu potilailla, joilla on jokin maksasairaus, ja siksi varovaisuutta on noudatettava Sidofoviirin käytössä tällaisille potilaille.

Lapsipotilaat:

Sidofoviirin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Sidofoviirin käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella.

Antotapa

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet:

Sidofoviiri-infuusioliuoksen käyttövalmiiksi saattamisessa, annossa ja hävittämisessä suositellaan riittäviä varotoimenpiteitä, joihin kuuluu myös asianmukaisten suojavälineiden käyttö. Sidofoviiri-infuusioliuos on saatettava käyttövalmiiksi laminaari-ilmavirtauskaapissa. Käytä käyttövalmiiksi saattamisen yhteydessä suojakäsineitä, suojalaseja ja selästä suljettavaa suojatakia, jossa on neuleresoreilla varustetut hihansuut. Jos Sidofoviiriä joutuu iholle, pese ja huuhtele kohta perusteellisesti vedellä. (Ks. kohta 6.6.)

Cidofovir Macure 75 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten on tarkoitettu vain laskimoinfuusioon. Suositeltua annosta, antoväliä tai infuusionopeutta ei saa ylittää. Ennen annostelua Sidofoviiri on laimennettava 100 ml:aan 0,9-prosentista (fysiologista) keittosuolaliuosta. Pussin koko sisältö on infusoitava laskimoon tasaisella nopeudella yhden tunnin aikana tavallisella infuusiopumpulla. Mahdollisen munuaistoksisuuden minimoimiseksi on jokaisen Cidofovir Macure 75 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten -infuusion yhteydessä annettava probenesidiä suun kautta ja keittosuolaliuosta laskimoon ennakoivana nestehoitona (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Sidofoviiriä ei saa antaa potilaalle, jolle ei voida antaa probenesidiä tai muita sulfaa sisältäviä lääkityksiä (ks. kohta 4.4, Munuaistoksisuuden estäminen).

Sidofoviiriä ei saa antaa potilaalle, jolla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Sidofoviiriä ei saa antaa samanaikaisesti muiden mahdollisesti munuaistoksisien lääkeaineiden kanssa (ks. kohta 4.4).

Sidofoviiriä ei saa injisoida suoraan silmän sisään; suoraan injektioon voi liittyä merkittävä silmänpaineen lasku ja näkökyvyn heikentyminen.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Cidofovir Macure 75 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten valmistemuoto sopii ainoastaan laskimoinfuusioon, eikä sitä saa annostella muilla keinoin, mukaan lukien injisoimalla silmän sisään, tai topikaalisesti. Sidofoviiriä saa infusoida vain sellaisiin laskimoihin, joissa verenvirtaus on riittävä lääkkeen laimenemiseksi ja jakautumiseksi nopeasti.

Sidofoviirin turvallisuutta ja tehoa muiden sairauksien kuin aikuisten AIDS-potilaiden CMV-retiniitin hoidossa ei ole osoitettu.

Munuaisten vajaatoiminta/Hemodialyysi

Sidofoviiri-hoitoa ei saa aloittaa potilaalle, jonka kreatiniinipuhdistuma on ≤ 55 ml/min tai jolla on $\geq 2+$ proteinuria (≥ 100 mg/dl), koska ei tiedetä, mikä olisi optimaalinen aloitus- ja ylläpitoannos potilaalle, jonka munuaisten toiminta on heikentynyt keskivaikeasti tai vaikeasti. Sidofoviirin tehoa ja turvallisuutta tällaisissa tiloissa ei ole vahvistettu.

Suurivirtauksisen hemodialyysin on osoitettu pienentävän seerumin sidofoviiripitoisuutta noin 75 %. Hemodialyysissä poistuva annosfraktio on $51,9 \pm 11,0$ %.

Munuaistoksisuus

Tärkein annosta rajoittava toksisuus, joka sidofoviirin antoon liittyy, on annoksesta riippuvainen munuaistoksisuus (ks. kohta 4.8). Sidofoviirin turvallisuutta ei ole arvioitu potilailla, jotka saavat muita tunnettuja mahdollisesti munuaistoksisia lääkkeitä (esim. tenofoviiri, aminoglykosidit, amfoterisiini B, foskarneetti, laskimonsisäinen pentamidiini, adefoviiri ja vankomysiini).

Sidofoviiriä ei saa antaa samanaikaisesti tenofoviirisoproksiilifumaraattia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa Fanconin oireyhtymän riskin vuoksi (ks. kohta 4.5).

Mahdollisesti munuaistoksisten lääkkeiden anto suositellaan lopetettavaksi vähintään 7 päivää ennen sidofoviirihoitoa aloittamista.

Potilailla, jotka saivat 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg tai 10 mg/kg sidofoviiriä ilman samanaikaista probenesidiä, ilmeni proksimaalisten tubulusten soluvaurioon viittaavia löydöksiä, mukaan lukien glukosuriaa, seerumin fosfaatti-, virtsahappo- ja bikarbonaattipitoisuuksien pienenemistä sekä seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemista. Munuaistoksisuuden merkit olivat joillakin potilailla osittain korjaantuvia. Probenesidin samanaikainen anto on välttämätöntä sidofoviirin merkittävän munuaistoksisuuden vähentämiseksi siinä määrin, että sidofoviirihoitoon hyöty-/riskitasapaino on hyväksyttävä.

Munuaistoksisuuden estäminen

Potilaalle on annettava jokaisen sidofoviiriannoksen yhteydessä probenesidiä suun kautta ja riittävästi keittosuolaliuosta laskimoon ennakkoivana nestehoitona (ks. probenesidin saantitiedot kohdasta 6.6). Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa, joilla on merkitystä kliinisen tehon arvioinnissa, käytettiin samanaikaisesti probenesidiä ja sidofoviiriä. Potilaalle olisi annettava 2 grammaa probenesidiä 3 tuntia ennen sidofoviiriannosta ja 1 gramma probenesidiä kahden ja uudelleen 8 tunnin kuluttua 1 tunnin sidofoviiri-infusion päättymisestä (yhteensä 4 grammaa). Probenesidin antoon liittyvän pahoinvointi- ja/tai oksenteluriskin pienentämiseksi potilasta on kehoitettava syömään ennen jokaista probenesidiannosta. Pahoinvointilääkkeen anto voi olla tarpeen.

Niille potilaille, joille probenesidi aiheuttaa allergia- tai yliherkkyysoireita (esim. ihottuma, kuume, vilunväristykset ja anafylaksi), olisi harkittava sopivan antihistamiinin ja/tai parasetamolien antoa ennalta ehkäisevästi tai hoitotarkoituksessa.

Sidofoviiriä ei saa antaa potilaalle, jolle ei voida antaa probenesidiä, koska hän on kliinisesti merkittävästi yliherkkä tälle vaikuttavalle aineelle tai sitä sisältävälle lääkevalmisteelle tai muille sulfaa sisältäville lääkevalmisteille. Sidofoviirin käyttöä ilman samanaikaista probenesidiä ei ole tutkittu kliinisesti. Probenesidin siedätyshoitoa ei suositella.

Probenesidin lisäksi potilaalle on infusoitava yhteensä 1 litra 0,9-prosenttista (fysiologista) keittosuolaliuosta laskimoon juuri ennen jokaista sidofoviiri-infusiota. Jos potilas sietää tätäkin suurempaa nestekuormitusta, hänelle voidaan infusoida jokaisen sidofoviiriannoksen yhteydessä yhteensä enintään 2 litraa 0,9-prosenttista keittosuolaliuosta laskimoon. Ensimmäinen litra keittosuolaliuosta on infusoitava sidofoviiri-infusiota edeltävän tunnin kuluessa. Toinen litra keittosuolaliuosta, jos se annetaan, infusoidaan 1-3 tunnin kuluessa aloittaen joko samanaikaisesti sidofoviiri-infusion kanssa tai heti sen päätyttyä.

Sidofoviirihoito on lopetettava ja laskimonsisäinen nesteytys on suositeltavaa, jos seerumin

kreatiniinipitoisuus suurenee ≥ 44 mikromol/l ($\geq 0,5$ mg/dl) tai jos potilaalle kehittyy sitkeä $\geq 2+$ proteinuria. Jos potilaan proteinuria on $\geq 2+$, hänet on nesteytettävä laskimonsisäisesti ja laboratoriotestit on uusittava. Jos potilaan proteinuria on vielä nesteytyksenkin jälkeen $\geq 2+$, sidofoviirihoito on lopetettava. Jos sidofoviirin antoa jatketaan potilaalle, jonka proteinuria on laskimonsisäisestä nesteytyksestä huolimatta sitkeästi $\geq 2+$, voidaan lisälöydöksiä todeta proksimaalisten tubulusten vaurioita, mukaan lukien glukosuria, pienentyneet seerumin fosfaatti-, virtsahappo- ja bikarbonaattipitoisuudet ja suurentunut seerumin kreatiniinipitoisuus.

Jos potilaan munuaistoiminta muuttuu, sidofoviirihoito on keskeytettävä ja mahdollisesti lopetettava. Sidofoviirihoiton uudelleenaloittamisen hyöty-/riskitasapainoa ei ole vielä arvioitu sellaisilta potilailta, jotka ovat toipuneet sidofoviiriin liittyvästä munuaistoksisuudesta täysin.

Potilaan seuranta

Proteinuria näyttää olevan sidofoviirin aiheuttaman munuaistoksisuuden varhainen ja herkkä indikaattori. Sidofoviiriä saavan potilaan seerumin kreatiniini- ja virtsan proteiinitasot on määritettävä näytteistä, jotka on otettu kutakin sidofoviiriannosta edeltävän 24 tunnin aikana. Ennen jokaista sidofoviiriannosta on tehtävä myös valkosolujen erittelylaskenta (ks. kohta 4.8).

Silmätapahtumat

Sidofoviiriä saavaa potilasta on kehoitettava käymään säännöllisesti silmätutkimuksissa, jotta mahdollisesti ilmenevä uveitti/iriitti ja silmän hypotonia havaitaan. Jos uveittia/iriittä ilmenee, sidofoviirihoito on lopetettava siinä tapauksessa, että potilas ei vastaa paikalliseen kortikosteroidihoitoon, potilaan tila pahenee tai iriitti/uveitti uusiutuu tuloksellisen hoidon jälkeen.

Muuta

Sidofoviiriä olisi pidettävä ihmiselle mahdollisesti karsinogeenisenä (ks. kohta 5.3).

Varovaisuutta on noudatettava, kun harkitaan sidofoviirihoitoa diabetes mellitus -potilaalle, koska hoito voi suurentaa silmän hypotonian vaaraa.

Miespotilaalle on kerrottava, että sidofoviiri on eläinkokeissa alentanut kivesten painoa ja vähentänyt siittiöiden määrää. Vaikka tällaisia vaikutuksia ei todettu sidofoviirin kliinisissä tutkimuksissa, niitä voi ilmetä myös ihmisellä ja ne voivat aiheuttaa hedelmättömyyttä. Miestä on kehoitettava käyttämään este-ehkäisymenetelmää sidofoviirihoiton aikana ja 3 kuukauden ajan sen jälkeen (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

Asianmukaisia varotoimia on noudatettava jatkossakin HIV-tartunnan estämiseksi.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 57 mg natriumia injektio-pullossa (5 ml), mikä vastaa 3 % WHO:n suositellusta suurimmasta päiväannoksesta 2 g natriumia aikuiselle.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

On olemassa riski, että samanaikainen Sidofoviiri-hoito tenofoviiridisoproksilifumaraattia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa johtaa farmakodynaamiseen yhteisvaikutukseen ja siten lisää Fanconin oireyhtymän riskiä (ks. kohta 4.4).

Probenesidi suurentaa tsidovudiinin AUC-arvoa. Jos potilas saa näitä molempia lääkeaineita, häntä on seurattava tiiviisti tsidovudiinin aiheuttaman hematotoksisuuden varalta.

Probenesidin kanssa samanaikaisesti annettujen muiden nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien (NRTI) osalta tulee tutustua kunkin lääkevalmisteen omissa tuotetiedoissa annettuihin mahdollisiin suosituksiin.

Sidofoviiriin/probenesidin ja HIV-lääkkeiden tai tässä potilasjoukossa yleisten pitkäaikaisten virusinfektioiden (kuten hepatiitti C- ja hepatiitti B -virukseen liittyvän maksatulehduksen) hoitoon käytettävien lääkkeiden yhteisvaikutuksia ei ole selvitetty kliinisissä tutkimuksissa.

Probenesidi suurentaa tunnetusti altistusta monille aineille (esim. parasetamolille, asikloviirille, angiotensiinikonvertaasin estäjille, aminosalisyylihapolle, barbituraateille, bentsodiatsepiineille, bumetanidille, klofibraatille, metotreksaatille, famotidiinille, furosemidille, ei-steroidisille tulehduskivulääkkeille, teofylliinille ja tsidovudiinille).

Siksi sidofoviirin/probenesidin ja muiden aineiden yhteiskäytössä on tärkeää, että hoitava lääkäri tarkistaa probenesidin voimassaolevasta valmisteyhteenvedosta (tai muusta asianmukaisesta lääketietolähteestä) ja samanaikaisesti annettavien valmisteiden tuotetiedoista täydelliset tiedot lääkeyhteisvaikutuksista ja kyseisten valmisteiden muista ominaisuuksista.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset/Ehkäisy miehille ja naisille:

Lääkevalmisteen sidofoviiri genotoksisen potentiaalin vuoksi (katso kohta 5.3), hedelmällisessä iässä olevien naisten pitää käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää sidofoviiri hoidon aikana ja kuusi kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Miehille suositellaan tehokkaan ehkäisymenetelmän käyttöä ja hedelmöittämisen välttämistä sidofoviiri hoidon aikana ja kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus:

Ei ole olemassa tietoja sidofoviirin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Sidofoviirin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä olevien naisten hoitoon, jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys:

Ei tiedetä, erittyvätkö sidofoviiri/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava sidofoviirihoitoon ajaksi.

Hedelmällisyys:

Ei ole olemassa tutkimuksia sidofoviirin vaikutuksista miesten tai naisten hedelmällisyyteen. Miespotilaalle on kerrottava, että sidofoviiri on eläinkokeissa alentanut kivesten painoa ja vähentänyt siittiöiden määrää. Vaikka tällaisia vaikutuksia ei todettu sidofoviirin kliinisissä tutkimuksissa, niitä voi ilmetä myös ihmisellä ja ne voivat aiheuttaa hedelmättömyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Sidofoviirillä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Sidofoviirihoitoon aikana saattaa ilmetä haitallisia reaktioita, kuten voimattomuutta. Lääkäreitä kehoitetaan keskustelemaan niistä potilaan kanssa ja annettava suosituksensa kullekin potilaalle erikseen sairauden senhetkisen tilan ja lääkityksen siedon perusteella.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa taulukossa on lueteltu elinjärjestelmittäin ja yleisyysluokittain ne haittavaikutukset, jotka on tunnistettu kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeisessä seurannassa.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyysluokkien määritelmät ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), *Harvinainen* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), *Hyvin harvinainen* ($< 1/10000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset, jotka on tunnistettu myyntiluvan saamisen jälkeisessä seurannassa, on kursivoitu.

Haittavaikutukset, jotka mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvät sidofoviiriin kliinisten tutkimusten ja myyntiluvan saamisen jälkeisen seurannan perusteella

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen	Neutropenia
Hermosto	
Hyvin yleinen	Päänsärky
Silmät	
Yleinen	Värikalvotulehdus, suonikalvoston tulehdus, silmän hypotensio (ks. kohta 4.4)
Kuulo ja tasapainoelin	
Tuntematon	Kuulon heikkeneminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
yleinen	Hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Pahoinvointi, oksentelu
Yleinen	Ripuli
Tuntematon	Haimatulehdus
Iho ja ihonalainen kudosis	
Hyvin yleinen	Hiustenlähtö, ihottuma
Munuaiset ja virtsatiet	
Hyvin yleinen	Proteinuria, suurentunut veren kreatiniini (ks. kohta 4.4)
Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta
Melko harvinainen	Hankittu Fanconin oireyhtymä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Voimattomuus, kuume
Yleinen	Kylmäväristykset

Myyntiluvan saamisen jälkeisessä seurannassa on ilmoitettu munuaisten vajaatoimintaa (sekä siitä mahdollisesti johtuvia tapahtumia, kuten suurentunut veren kreatiniini, proteinuria, glukosuria), joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on ilmoitettu jo yhden tai kahden sidofoviiriannoksen jälkeen.

Jos virtsan glukoosi-, proteiini- tai aminohappopitoisuus on tavanomaista suurempi tai veren virtsahappo-, fosfaatti- ja/tai kaliumpitoisuus tavanomaista pienempi, on otettava huomioon sidofoviiriin liittyvän Fanconin oireyhtymän mahdollisuus.

Seuraavassa taulukossa on lueteltu haittavaikutukset, jotka mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvät probenesidiin kliinisissä tutkimuksissa saadun kokemuksen mukaan:

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Hermosto	
Yleinen	Päänsärky
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Pahoinvointi, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudosis	
Hyvin yleinen	Ihottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Kuume
Yleinen	Voimattomuus, kylmäväristykset

Probenesidi voi aiheuttaa myös muita haittavaikutuksia, kuten ruokahaluttomuutta, kipua ikenissä, kasvojen kuumeitusta ja punoitusta, hiustenlähtöä, heitehuimausta, anemiaa ja tihtynyttä virtsaamistarvetta. Yliherkkyysoireita, joihin liittyy ihotulehdus, kutina, nokkosihottuma ja joissakin harvinaisissa tapauksissa anafylaksi ja Stevens-Johnsonin oireyhtymä, on ilmennyt. Leukopeniaa, maksakuoliota, nefroottista oireyhtymää ja aplastista anemiaa on ilmoitettu. Lisäksi on ilmennyt hemolyyttistä anemiaa, joka voi liittyä G6DP:n puutokseen. Siksi probenesidin ja sidofoviirin yhteiskäytössä on tärkeää, että hoitava lääkäri tutustuu probenesidin voimassaolevaan valmisteyhteenvetoon (tai muuhun asianmukaiseen lääketietolähteeseen) saadakseen täydelliset tiedot kyseisen valmisteiden turvallisuusprofiilista ja muista ominaisuuksista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista.

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Sidofoviirin yliannostustapauksia on ilmoitettu kaksi. Molemmissa tapauksissa yliannostus sattui ensimmäisen aloitusannoksen yhteydessä, eikä sidofoviirihoitoa enää annettu uudelleen. Toinen potilaista sai 16,4 mg/kg kerta-annoksen ja toinen 17,3 mg/kg kerta-annoksen.

Oireet

Toisella potilaalla munuaisten toiminta muuttui hieman tilapäisesti, mutta toisella munuaisten toiminta ei muuttunut mitenkään (ks. kohta 4.4).

Hoito

Molemmat potilaat otettiin sairaalahoitoon, ja he saivat ennalta ehkäisevästi probenesidiä suun kautta sekä tehokasta nesteytystä 3-7 vuorokauden ajan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, nukleosidit ja nukleotidit lukuun ottamatta käänteiskopioijan estäjiä, ATC-koodi: J05AB12

Yleistä

Sidofoviiri on sytidiinianalogi, jolla on sekä *in vitro*- että *in vivo*-vaikutusta ihmisen sytomegalovirusta (HCMV) vastaan. Vaikka HCMV-kannat olisivat resistenttejä gansikoviirille, ne voivat kuitenkin olla herkkiä sidofoviirille.

Vaikutusmekanismi

Sidofoviiri suppressoi HCMV:n replikaatiota estämällä viruksen DNA-synteesiä selektiivisesti. Biokemialliset tutkimustulokset osoittavat, että sidofoviiridifosfaatti, sidofoviirin solun sisällä vaikuttava metaboliitti, estää selektiivisesti HSV-1-, HSV-2- ja HCMV DNA-polymeraaseja.

Sidofoviiridifosfaatti estää näitä viruspolymeraaseja, kun sen pitoisuus on 8-600 kertaa pienempi kuin mitä tarvitaan ihmisolun DNA:n alfa-, beeta- ja gammapolymeraasien estoon. Sidofoviirin inkorporaatio viruksen DNA:han vähentää viruksen DNA-synteesiä.

Sidofoviiri siirtyy soluun nestefaasin endosytoosin avulla ja fosforyloidaan ensin

sidofoviirimonofosfaatiksi ja sitten sidofoviiridifosfaatiksi. Sidofoviirin pitkäkestoiset antiviraaliset vaikutukset liittyvät sen metaboliittien puoliintumisaikoihin; sidofoviiridifosfaatin solunsisäinen puoliintumisaika on 17-65 tuntia ja sidofoviirifosfaatin ja koliinin muodostaman adduktin puoliintumisaika on 87 tuntia.

Antiviraalinen vaikutus

Sidofoviiri estää *in vitro* HCMV:tä, joka kuuluu herpesvirusten sukuun. Antiviraalinen vaikutus ilmenee pitoisuuksilla, jotka ovat merkittävästi pienempiä kuin ne, jotka aiheuttavat solukuoleman.

Herkkyys sidofoviirille *in vitro* käy ilmi seuraavasta taulukosta:

Sidofoviirin viruksen monistumista estävä vaikutus soluviljelemissä	
Virus	IC ₅₀ (mikroM)
villin tyyppin CMV-isolaatit	0,7 (± 0,6)
gansikloviiriresistentit CMV-isolaatit	7,5 (± 4,3)
foskarneettiresistentit CMV-isolaatit	0,59 (± 0,07)

Sidofoviirin *in vivo* -estovaikutus HCMV:hen on osoitettu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa sidofoviirillä hoidettiin AIDS-potilaiden CMV-retiniittiä. Näissä tutkimuksissa aika, joka kului lähtötilanteesta CMV-retiniitin pahenemiseen, oli tilastollisesti merkittävästi pidempi sidofoviiripotilailla kuin verrokkipotilailla. Kahdessa tehotutkimuksessa (GS-93-106 ja GS-93-105) mediaaniaika, joka kului lähtötilanteesta retiniitin pahenemiseen, oli 120 päivää, eikä sitä saavutettu sen paremmin hoidettujen potilaiden ryhmissä (22 päivää) kuin hoitamattomienkaan ryhmissä (21 päivää).

GS-93-107-tutkimuksessa, jonka potilaat olivat relapoituneet muilla lääkkeillä kuin sidofoviirillä tapahtuneen hoidon jälkeen, lähtötilanteesta retiniitin pahenemiseen kulunut mediaaniaika oli 115 päivää.

Virusresistenssi

Gansikloviiriresistenttien HCMV-isolaattien *in vitro* -selektion jälkeen todettiin ristiresistenssiä gansikloviirin ja sidofoviirin välillä niissä gansikloviirillä valikoiduissa kannoissa, joissa oli mutaatio HCMV:n DNA-polymeraasigeenissä. Kannoissa, joissa oli mutaatio UL97-geenissä, ristiresistenssiä ei todettu. Ristiresistenssiä ei todettu foskarneetin ja sidofoviirin välillä foskarneetilla valikoiduissa mutanttikannoissa. Sidofoviirillä valikoiduissa mutanttikannoissa oli mutaatio DNA-polymeraasigeenissä. Nämä kannat olivat ristiresistenttejä gansikloviirille mutta herkkiä foskarneetille.

5.2 Farmakokineetiikka

Sidofoviiri eliminoitui pääasiassa muuttumattomana lääkeaineena munuaisteitse, glomerulussuodatuksen ja tubuluserityksen kautta. Potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti, 80-100 prosenttia laskimonsisäisestä annoksesta voitiin mitata virtsasta muuttumattomana sidofoviirinä 24 tunnin kuluttua. Sidofoviirin metaboliitteja ei ole todettu potilaiden seerumista eikä virtsasta.

Kun potilailla oli infusioitua sidofoviiriä yhden tunnin ajan 5 mg/kg ja annettu samanaikaisesti probenesidiä suun kautta, keskimääräinen sidofoviiripitoisuus (± SD) seerumissa oli 19,6 (± 7,18) mikrog/ml. Seerumin kokonaispuhdistuma oli keskimäärin 138 (± 36) ml/h/kg, vakaan tilan jakautumistilavuus 388 (± 125) ml/kg ja eliminaation terminaalinen puoliintumisaika 2,2 (± 0,5) h. Sidofoviirin kerta-annosten kinetiikka osoitettiin annoksesta riippumattomaksi, kun annosväli oli 3-7,5 mg/kg.

Sitoutuminen proteiineihin *in vitro*

Kun sidofoviiripitoisuus oli 0,25-25 mikrog/ml, sidofoviiristä sitoutui plasman tai seerumin proteiineihin *in vitro* enintään 10 prosenttia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tutkimukset eläimillä ovat osoittaneet, että munuaistoksisuus oli sidofoviirin pääasiallinen annosta rajoittava toksisuus. Näyttöä probenesidin munuaisia suojaavasta vaikutuksesta saatiin tutkimuksessa, jossa *cynomolgus*-apinoille annettiin 52 viikon ajan 2,5 mg/kg sidofoviiriä laskimoon kerran viikossa ja sen yhteydessä 1 g probenesidiä suun kautta.

Karsinogeenisuus

Sidofoviirin laskimonsisäistä toksisuutta selvitettiin eräässä rottatutkimuksessa 26 viikon ajan. Tulosten mukaan nisän adenokarsinooman ilmaantuvuus lisääntyi naarasrotilla merkitsevästi ja Zymbalin rauhasen karsinooman ilmaantuvuus lisääntyi sekä naaras- että urosrotilla merkitsevästi, kun sidofoviiripitoisuus plasmassa alitti terapeuttisen tason. Eräässä toisessa tutkimuksessa injisoitiin sidofoviiriä ihon alle kerran viikossa 19 perättäisen viikon ajan. Tämä aiheutti naarasrotille nisän adenokarsinooman niinkin pienellä viikkoannoksella kuin 0,6 mg/kg. Molemmissa tutkimuksissa kasvaimet todettiin kolmen kuukauden kuluessa lääkkeen annosta. Toisaalta kasvaimia ei todettu lainkaan niillä *cynomolgus*-apinoilla, jotka saivat enimmillään 2,5 mg/kg sidofoviiriä laskimoon kerran viikossa 52 viikon ajan.

Mutageenisuus ja lisääntymistoksisuus

Tutkimusten mukaan sidofoviiri on klastogeeninen *in vitro*, kun sen pitoisuus on 100 mikrog/ml, ja alkiotoksinen rotilla ja kaniineilla.

Eräissä mikrobitesteissä on tutkittu sidofoviiriä ja emäsparien korvautumista tai "frameshift-mutaatioita" (Ames) *Salmonella typhimurium* -bakteereilla ja käänteismutaatioita *Escherichia coli* -bakteereilla. Sidofoviiri ei tuottanut mutageenistä vastetta, kun annostaso oli enintään 5 mg/levy, riippumatta rotan maksan S-9-fraktiolla mahdollisesti tapahtuneesta metabolisesta aktivaatiosta.

Hiiressä, joille annettiin suuria toksisia sidofoviiriannoksia ($\geq 2\ 000$ mg/kg) intraperitoneaalisesti, pienitumaisten polykromaattisten punasolujen tuotanto lisääntyi *in vivo*.

Sidofoviiri aiheutti kromosomiaberraatioita ihmisen ääreisverenkierron lymfosyyteissä *in vitro* ilman metabolista aktivaatiota (S-9-fraktiolla). Tutkimuksessa käytettiin neljää eri sidofoviiripitoisuutta (12,5-100 mikrog/ml). Vaurioituneiden metafaasien prosentuaalinen osuus ja aberraatioiden määrä solua kohti kasvoivat sidofoviiripitoisuuden myötä.

Miespotilaille on kerrottava, että sidofoviiri on eläinkokeissa alentanut kivesten painoa ja vähentänyt siittiöiden määrää. Kun urosrotille injisoitiin laskimoon enintään 15 mg/kg sidofoviiriä kerran viikossa 13 perättäisen viikon ajan, ei todettu hedelmällisyyteen eikä yleiseen lisääntymiskykyyn kohdistuvia haittavaikutuksia. Kun sidofoviiriä annettiin naarasrotille vähintään 1,2 mg/kg laskimoon kerran viikossa enintään 6 viikon ajan ennen parittelua ja kahden viikon ajan sen jälkeen, poikueet pienenevät, poikuetta kohti elävinä syntyneiden lukumäärä väheni ja sikiöiden varhainen resorptio poikuetta kohti lisääntyi. Rotanpoikasten peri- ja postnataalista kehitystä koskeneissa tutkimuksissa naarasrotille injisoitiin enintään 1,0 mg/kg sidofoviiriä ihon alle kerran vuorokaudessa 7. tiineyspäivästä lähtien poikimisen jälkeiseen 21. päivään saakka (noin 5 viikon ajan). Tulosten mukaan tämä ei vaikuttanut haitallisesti jälkeläisten elinkelpoisuuteen, kasvuun, käyttäytymiseen, sukupuoliseen kypsymiseen tai lisääntymiskykyyn. Kun organogeneesin aikana annettiin tiineille rotilla 1,5 mg/kg/vrk sidofoviiriä laskimoon ja tiineille kaniineille 1,0 mg/kg/vrk sidofoviiriä laskimoon, sikiöpaino laski. Annos 1,0 mg/kg/vrk lisäsi merkitsevästi kaniinin sikiöiden ulkoisten anomalioiden ja pehmytkudos- ja luustoanomalioiden ilmaantuvuutta ja oli toksinen myös emolle. Annos, jolla alkiotoksista vaikutusta ei voitu havaita, oli rotilla 0,5 mg/kg/vrk ja kaniineilla 0,25 mg/kg/vrk.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Liuos laimennuksen jälkeen

Käyttökuntoon saatetun valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 36 tunnin ajan, kun sitä säilytetään 2–8 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologisista syistä valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne normaalisti saisi ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei laimennus ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Jäädättämistä ei suositella. Jääkaapissa säilytetyn liuoksen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

5 ml kirkkaat lasiset injektiopullot. Pakkauksen/sulkijan komponentteihin kuuluu: kirkas borosilikaattilasinen injektiopullo, tummanharmaat bromobutyylikumitulpat ja alumiinisuojat, joissa on poistettava muoviliuska. Jokainen paketti sisältää yhden 5 ml injektiopullon.

Cidofovir Macure 75 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten toimitetaan kertakäyttöisissä injektiopulloissa. Osittain käytetty injektiopullo on hävitettävä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttövalmiiksi saattaminen ja annostelu

Cidofovir Macure 75 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten-injektiopullot on tarkastettava silmämääräisesti ennen annostelua hiukkasten ja värjäytymien varalta.

Siirrä tarvittava Sidofoviiri-annos aseptisissä olosuhteissa injektioruiskulla injektiopullosta infuusiopussiin, joka sisältää 100 ml 0,9-prosenttista (fysiologista) keittosuolaliuosta, ja sekoita perusteellisesti. Pussin koko sisältö on infusoitava laskimoon tasaisella nopeudella yhden tunnin aikana tavallisella infuusiopumpulla. Sidofoviiri-lääkitystä saa antaa terveydenhuollon ammattihenkilö, jolla on riittävästi kokemusta AIDSin hoidosta.

Keittosuolaliuokseen sekoitetun Cidofovir Macure 75 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu lasipulloissa ja infuusiopusseissa, jotka on valmistettu joko polyvinyylidikloridista (PVC) tai eteeni/propeenikopolymeeristä, sekä PVC:stä valmistetuissa ilmattavissa laskimoinfuusioon tarkoitetuissa nesteensiirtolaitteissa. Muuntyyppisiä laskimoinfuusioon tarkoitettuja laitteita ja infuusiopusseja ei ole varmistettu.

Yhteensopivuutta Ringerin liuoksen, laktaattia sisältävän Ringerin liuoksen tai bakterioستاattisten infuusioliuosten kanssa ei ole varmistettu.

Käsittely ja hävittäminen

Sidofoviiri-infuusioliuoksen käyttövalmiiksi saattamisessa, annossa ja hävittämisessä suositellaan riittäviä varotoimenpiteitä, joihin kuuluu myös asianmukaisten suojavälineiden käyttö. Sidofoviiri-infuusioliuos on saatettava käyttövalmiiksi laminaari-ilmavirtauskaapissa. Käytä käyttövalmiiksi saattamisen yhteydessä suojakäsineitä, suojalaseja ja selästä suljettavaa suojatakia, jossa on neuleresoreilla varustetut hihansuut. Jos Sidofoviiriä joutuu iholle, pese ja huuhtele kohta perusteellisesti vedellä. Pane ylijäänyt Sidofoviiri ja kaikki infuusioliuoksen käyttövalmiiksi saattamisessa ja annostelussa käytetyt tarvikkeet vuototiiviiseen, puhkeamattomaan säiliöön hävittämistä varten. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Probenesidin saantitiedot

Probenesidiä ei toimiteta yhdessä Sidofoviirin kanssa, vaan sitä on saatavana probenesidin myyntiluvan haltijan kautta. Jos probenesidin saamisessa kuitenkin ilmenee vaikeuksia, on otettava yhteys Cidofovir Macure 75 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten myyntiluvan haltijan paikalliseen edustajaan (ks. myös kohdat 4.2 ja 4.4).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Kööpenhamina
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

37445

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.11.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.04.2022

PRODUKTRESUMÉ

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 LÄKEMEDELFORM

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 administreringsätt

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 i 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 man vara särskilt noga med att undersöka njurfunktionen före och under administrering av läkemedlet.

Njurinsufficiens:

Njurinsufficiens [kreatininclearance \leq 55 ml/min eller \geq 2+ proteinuri (\geq 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 färdigberedd 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, doserings-frekvens eller infusionshastighet får ej överskridas. Cidofovir skall spädas i 100 ml 9mg/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 kontraindicerad (se avsnitt 4.4).

Direkt intraokulär injektion av cidofovir är kontraindicerad; 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 topikalt. 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 \leq 55 ml/min, eller \geq 2+ proteinuri (\geq 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 tenofoviridisoproxilfumarat 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 cidofovir-dos. 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 cidofovir-dosen 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 sulfat. 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 9mg/ml (0,9%) (isoton) natriumkloridlösning intravenöst omedelbart före varje cidofovirinfusion. Patienter som tål en större vätskebelastning kan få totalt 2 liter 9mg/ml (0,9%) natriumkloridlösning i samband med varje cidofovir-dos. 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 iakttagas 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 rådas 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, aminosalicysyra, 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 sex 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. Frekvensrierna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), *sällsynta* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), *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. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

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

Allmän

Cidofovir är en cytidinanalogue med såväl *in vitro* som *in vivo* aktivitet mot humant cytomegalovirus (HCMV). HCMV stammar som är resistenta mot ganciclovir 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 celledöd.

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, foskarnetresistent	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 ganciclovirresistenta 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 foskarnet och cidofovir sågs hos foskarnetselektade mutanter. Cidofovirselektade mutanter var muterade i DNA-polymerasgenen samt var korsresistenta mot ganciclovir men känsliga för foskarnet.

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 nefroticitet 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 råtta sågs en signifikant ökning i förekomst av mammara 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 råttlever S-9 fraktion, i mikrobiologiska försök med *Salmonella typhimurium* för basparsubstitutioner 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. Dosisnivåerna 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 borsilikatglas, 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 administreringsätt

Injektionsflaskor med Cidofovir Macure 75 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 9mg/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 bakteriestatiska 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

37445

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

26.11.2021

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.04.2022