

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Foscarnet Tillomed 24 mg/ml infuusioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra infuusionestettä, liuos sisältää 24 milligrammaa foskarneettinatriumheksahydraattia.

Yksi 250 millilitran pullo sisältää 6000 milligrammaa foskarneettinatriumheksahydraattia.

Yksi 250 millilitran pullo sisältää 1375 milligrammaa (60 mmol) natriumia vaikuttavan aineen aineosana.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Kirkas väritön liuos, jossa ei ole käytännöllisesti katsoen lainkaan hiukkasia

pH: 7,2–7,6

Osmolaliteetti: 240 mOsmol/kg-300 mOsmol/kg

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1. Käyttöaiheet

Foscarnet Tillomed -valmistetta saa käyttää ainoastaan potilailla, joilla on hankinnainen immuunivajavuus eli immuunikato (AIDS).

- Henkeä tai näkökykyä uhkaava sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttama sairaus. Foscarnet Tillomed -valmistetta saa käyttää hoidossa vain, jos sytomegalovirus on todettu.

- Asikloviiriresistenttien herpesvirusten (HSV) aiheuttamat akuutit mukokutaaniset infektiot. Foscarnet Tillomed -hoitoa saa antaa silloin, kun muita lääketieteellisesti hyväksyttäviä hoitovaihtoehtoja ei ole. Vaikuttavan aineen riskiprofiilin takia hoidolle on oltava erittäin vahvat perustelut.

Relapsien kohdalla asikloviiriresistenssiä on arvioitava uudelleen.

On noudatettava yleisesti hyväksytyjä hoitosuosituksia lääkkeiden asianmukaisesta käytöstä HIV-infektiota sairastaville potilaille.

#### 4.2. Annostus ja antotapa

Laskimoon.

*Annostus*

#### **CMV-infektio:**

*Aikuiset:*

#### Induktiohoito

Sytomegalovirusinfektion hoidossa voidaan antaa foskarneettinatriumheksahydraattia 60 mg painokiloa kohti 3 kertaa päivässä (= Foscarnet Tillomed -valmistetta 2,5 ml painokiloa kohti

kolmesti päivässä) 8 tunnin välein tai voidaan antaa foskarneettinatriumheksahydraattia kahdesti päivässä 90 mg painokiloa kohti (Foscarnet Tillomed -valmistetta 3,75 ml painokiloa kohti kahdesti päivässä) 12 tunnin välein.

Foskarneettinatriumheksahydraattiannoksella 60 mg painokiloa kohti infuusion on kestettävä vähintään tunti, ja foskarneettinatriumheksahydraattiannoksella 90 mg painokiloa kohti infuusion on kestettävä vähintään 2 tuntia (ks. kohta ”Antotapa”).

#### Ylläpitohoito:

Sytomegalovirusinfektion uusiutumisen estämiseksi foskarneettinatriumheksahydraattia annetaan infuusiona 90-120 mg painokiloa kohti (=Foscarnet Tillomed -valmistetta 3,75–5 ml painokiloa kohti) kerran päivässä 2 tunnin ajan.

Hoito tulee aloittaa annoksella 90 milligrammaa foskarneettinatriumheksahydraattia painokiloa kohti, ja annos voidaan titrata enintään 120 milligrammaan foskarneettinatriumheksahydraattia painokiloa kohti, jos retiniitti etenee ja Foscarnet Tillomed on hyvin siedetty.

Potilaita, joiden retiniitti etenee ylläpito-hoidon aikana, voidaan hoitaa uudelleen induktiohoito-ohjelmalla. Potilaan tilan vakiinnuttua voidaan aloittaa ylläpitohoito foskarneettinatriumheksahydraatilla.

#### **Erityisryhmät**

##### *Pediatriset potilaat*

Foskarneettinatriumheksahydraatin turvallisuutta ja tehoa lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei ole varmistettu. Katso lisätiedot kohdista 4.4 ja 5.3.

##### *Iäkkäät potilaat*

Koska foskarneettinatriumheksahydraatti erittyy munuaisten kautta, on huomattava, että iäkkäillä potilailla munuaisten toiminta voi olla heikentynyt, vaikka seerumin kreatiniinipitoisuudet olisivat normaaleja. Munuaisten toimintakykyä arvioidaan laskemalla kreatiniinipuhdistuma. Kun foskarneettinatriumheksahydraattia käytetään iäkkäille potilaille, annos säädetään samalla tavoin kuin kohdan ”Annostus munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille” taulukoissa 1 ja 2 kuvataan.

##### *Potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta*

Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, annos on säädettävä kreatiniinipuhdistuman mukaan (katso taulukot 1 + 2). Munuaisten toimintaa on seurattava lähtötilanteessa ja säännöllisesti hoidon aikana, ja annos on laskettava sen mukaan (ks. kohta 4.4).

Kreatiniinipuhdistuma voidaan laskea seerumin kreatiniinipitoisuudesta seuraavasti:

$$\text{Miehet: } Cl_{\text{creat}} [\text{ml/min/kg}] = \frac{140 - \text{ikä} [\text{vuotta}]}{72} \times \text{seerumin kreatiniinipitoisuus (mg/dl)}$$

$$\text{Naiset: } Cl_{\text{creat}} [\text{ml/min/kg}] = 0,85 \times Cl_{\text{creat}} \text{Miehet}$$

Taulukko 1. CMV-infektion aloitushoidon annostusohjelma, kun potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt

	Foskarneettinatriumheksahydraatin annostelu *			
Kreatiniinipuhdistuma (ml/min/painokilo)	90 mg/painokilo (infuusion kesto: vähintään 2 tuntia)	Annosväli :	60 mg/painokilo (infuusion kesto: vähintään 1 tunti)	Annosväli:
> 1,4	90	12 tuntia	60	8 tuntia

1,4 ≥ -> 1	70	12 tuntia	45	8 tuntia
1 ≥ -> 0,8	50	12 tuntia	35	8 tuntia
0,8 ≥ -> 0,6	80	24 tuntia	40	12 tuntia
0,6 ≥ -> 0,5	60	24 tuntia	30	12 tuntia
0,5 ≥ -> 0,4	50	24 tuntia	25	12 tuntia
< 0,4	Ei hoitosuositusta			

Taulukko 2. CMV-infektion ylläpitohoidon annostusohjelma, kun potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt

Kreatiniini- puhdistuma (ml/min/ painokilo)	Foskarneettinatriumheksahydraatin annostus *			
	90 mg/painokilo (Infusion kesto: vähintään 2 tuntia)	Annosväli:	120 mg/painokilo (Infusion kesto: vähintään 2 tuntia)	Annosväli:
> 1,4	90	24 tuntia	120	24 tuntia
1,4 ≥ -> 1	70	24 tuntia	90	24 tuntia
1 ≥ -> 0,8	50	24 tuntia	65	24 tuntia
0,8 ≥ -> 0,6	80	48 tuntia	105	48 tuntia
0,6 ≥ -> 0,5	60	48 tuntia	80	48 tuntia
0,5 ≥ -> 0,4	50	48 tuntia	65	48 tuntia
< 0,4	Ei hoitosuositusta			

\* Huomautus: Tiedot perustuvat farmakokineettisiin tutkimuksiin yhden foskarneettinatriumheksahydraattiannoksen jälkeen potilailla, joiden munuaisten toiminta on eriasteisesti heikentynyt.

Foscarnet Tillomed -valmistetta ei suositella dialyysihoitoa saaville potilaille, sillä annostusohjeita ei ole laadittu.

*Potilaat, joilla on heikentynyt maksan toiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on heikentynyt maksan toiminta.

### Hoidon kesto

Sytomegalovirusinfektion induktiohoidon kesto määräytyy kliinisen vasteen mukaan. Yleensä hoito kestää noin 2–3 viikkoa.

Relapsien ehkäisemiseksi tämän jälkeen siirrytään ylläpitohoitoon. Ylläpitohoito kestää pitempään, vähintään 6 kuukautta mutta mahdollisesti koko loppuelämän ajan.

Päätöksen ylläpitohoidon lopettamisesta on perustuttava yleisesti hyväksytyihin käypä hoito - ohjeisiin.

### **Herpesinfektio:**

#### Annostus

#### *Aikuiset:*

Asikloviiriresistenttiä herpesinfektiota hoidetaan antamalla foskarneettinatriumheksahydraattia 40 mg/painokilo kolmasti päivässä (= 3 kertaa 1,7 ml Foscarnet Tillomed -valmistetta/painokilo) 8 tunnin välein.

Infusion tulee kestää vähintään 1 tunti (ks. Antotapa).

### **Erityisryhmät**

#### *Pediatriset potilaat*

Foskarneettinatriumheksahydraatin turvallisuutta ja tehoa lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei ole varmistettu. Katso lisätiedot kohdista 4.4 ja 5.3.

### *Iäkkäät*

Koska foskarneettinatriumheksahydraatti erittyy munuaisten kautta, on huomattava, että iäkkäillä potilailla munuaisten toiminta voi olla heikentynyt, vaikka seerumin kreatiniinipitoisuudet olisivat normaaleja. Munuaisten toimintakyky määritetään laskemalla kreatiniinipuhdistuma. Foskarneettinatriumin käyttöön iäkkäille potilaille pätevät samat annostitruukset kuin kohdan ”Potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta” taulukossa 3 kuvataan.

### *Potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta*

Jos munuaisten toiminta on heikentynyt, kreatiniinipuhdistuman annostusta on muutettava (katso taulukko 3; kreatiniinipuhdistuman laskeminen: katso kaava sytomegalovirusinfektiota koskevasta kohdasta). Munuaisten toimintaa on seurattava lähtötilanteessa ja säännöllisesti hoidon aikana, ja annos on laskettava sen mukaan.

### *Taulukko 3: Herpesinfektion hoidon annostusohjelma, kun potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt*

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min/painokilo)	Foskarneettinatriumheksahydraatin annostus *	
	40 mg/painokilo (infusion kesto: vähintään 1 tunti)	Annosväli:
> 1,4	40	8 tuntia
1,4 ≥ -> 1	30	8 tuntia
1 ≥ -> 0,8	20	8 tuntia
0,8 ≥ -> 0,6	25	12 tuntia
0,6 ≥ -> 0,5	20	12 tuntia
0,5 ≥ -> 0,4	15	12 tuntia
< 0,4	Ei hoitosuositusta	

\* Huomautus: Tiedot perustuvat farmakokineettisiin tutkimuksiin yhden foskarneettinatriumheksahydraattiannoksen jälkeen potilailla, joilla on eriasteista munuaisten vajaatoimintaa.

Foskarneettinatriumheksahydraattia ei suositella dialyysihoitoa saaville potilaille, sillä annostusohjeita ei ole laadittu.

### *Potilaat, joilla on heikentynyt maksan toiminta*

Annostitus ei ole tarpeen potilaille, joilla on heikentynyt maksan toiminta

### Hoidon kesto

Asikloviiriresistentin herpesinfektion hoitoa on jatkettava, kunnes leesiot ovat täysin remissiossa (täydellinen re-epitelisaatio). Tähän tarvitaan yleensä 2–3 viikon pituinen hoitajakso. Jos hoidolla ei viikossa saavuteta minkäänlaista tehoa, hoidon jatkamista on pohdittava kriittisesti hyötyjen ja riskien näkökulmasta.

Asikloviiriresistentin herpesinfektion jälkeisten relapsien ehkäisyä foskarneettinatriumheksahydraatilla ei ole tutkittu riittävästi. Jos relapseja ilmenee, resistenssin arviointi on tarpeen.

### Antotapa

Foscarnet Tillomed -valmistetta ei saa antaa lyhytkestoisena injektiona laskimoon.

Keskuslaskimoon annettavaa infuusioliuosta ei tarvitse laimentaa. Ääreislaskimoon annettava infuusioliuos on laimennettava ennen käyttöä. (Katso laimennusohjeet kohdasta 6.6).

Katso kohdista 6.2 ja 6.4 lisätiedot käyttövalmiin liuoksen valmistuksesta ja säilytyksestä.

### Nesteytys

Foskarneettinatriumheksahydraatin munuaistoksisuutta voidaan vähentää riittävällä nesteytyksellä. Ennen Foscarnet Tillomed -valmisteen ensimmäistä antokertaa on saatava aikaan riittävä diureesi antamalla infuusiona 0,5–1 litraa 0,9-prosentista natriumkloridiliuosta.

Tämän jälkeen jokaisen infuusion yhteydessä on annettava 0,5–1,0 litraa 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta. Potilaille, joiden hoitomyöntyvyys on hyvä, voidaan antaa vastaava nestemäärä myös suun kautta. Kliinisesti ilmenevä nestevajaus on korjattava ennen Foscarnet Tillomed -hoidon aloittamista.

### **4.3. Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Foscarnet Tillomed -valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Koska munuaisten toiminta voi heikentyä milloin tahansa Foscarnet Tillomed -hoidon aikana, seerumin kreatiniinia on seurattava induktiohoidon aikana joka toinen päivä ja ylläpito- ja hoitoaikana kerran viikossa, ja annosta on säädettävä munuaisten toiminnan mukaan. Kaikkien potilaitten riittävästä nesteensaannista on huolehdittava (ks. kohta 4.2). Jos potilaalla on munuaissairaus tai häntä hoidetaan samanaikaisesti muilla munuaistoksisilla lääkevalmisteilla, potilaan munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.5).

Koska foskarneettinatriumheksahydraatilla on taipumus kelatoida kahdenarvoisia metallioneja, kuten kalsiumia, Foscarnet Tillomed -valmisteen antamiseen saattaa liittyä seerumin ionisoituneen kalsiumin pitoisuuden akuutti väheneminen, jonka voimakkuus on verrannollinen Foscarnet Tillomed -valmisteen infuusionopeuteen. Tämä ei välttämättä näy seerumin kalsiumin kokonaispitoisuudessa. Elektrolyyttitasoja, etenkin kalsiumin ja magnesiumin, on syytä arvioida sekä ennen Foscarnet Tillomed -hoitoa että sen aikana ja puutokset on korjattava.

Foskarneettinatriumheksahydraatti on liittynyt tapauksiin, joissa QT-aika on pidentynyt, ja harvemmin kääntyvien kärkien takykardiaan (ks. kohta 4.8). Potilaita, joilla on ennestään pidentynyt sydämen johtumisaika (etenkin QTc), merkittäviä elektrolyyttihäiriöitä (hypokalemia, hypomagnesemia), bradykardia, jokin sydänsairaus, kuten kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, tai samanaikaisesti käytössä QT-aikaa pidentäviä lääkevalmisteita, on seurattava huolellisesti suurentuneen kammioperäisten rytmihäiriöiden riskin takia. Potilaita on neuvottava ilmoittamaan heti kaikista sydänoireista.

Foskarneettinatriumheksahydraatti kertyy hampaisiin, luihin ja rustoihin. Eläinkokeiden tulokset osoittavat, että kertyminen on voimakkaampaa nuorilla eläimillä. Foskarneettinatriumheksahydraatin turvallisuutta ja lääkeaineen vaikutusta luuston kehitykseen ei ole tutkittu lapsilla. Ks. kohta 5.3.

Foskarneettinatriumheksahydraattihoidon yhteydessä on esiintynyt plasman kivennäisaine- ja elektrolyyttitasojen muutoksiin liittyviä kouristuskohtauksia. Epileptisiä sarjakohtauksia on ilmoitettu. Siksi potilaita on seurattava huolellisesti tällaisten muutosten ja niiden mahdollisten jälkiseurausten varalta. Kivennäisaine- ja elektrolyyttitöydennykset saattavat olla tarpeen.

Foskarneetin käyttöä on vältettävä, jos potilas ei kestä suolakuormitusta (esim. kardiomyopatiassa).

Foskarneettinatriumheksahydraatti erittyy suurina pitoisuuksina virtsaan, mihin voi liittyä voimakasta sukuelinten ärsytystä ja/tai haavaumia. Ärsytyksen ja haavaumien ehkäisemiseksi on kiinnitettävä huomiota henkilökohtaiseen hygieniaan. On suositeltavaa pestä genitaalialue aina virtsaamisen jälkeen.

Jos potilaalla ilmenee raajojen parestesiaa tai pahoinvointia, suositellaan alentamaan infuusionopeutta.

Jos diureetit ovat tarpeen, tiatsidit ovat suositeltavia

Resistenssin kehittyminen: Jos Foscarnet Tillomed -valmisteella ei saada terapeuttista vastetta tai ensin saadaan vaste mutta potilaan tila pahenee sen jälkeen, syynä voi olla virusten heikentynyt herkkyys foskarneettinatriumheksahydraatille. Tällaisessa tilanteessa on harkittava Foscarnet Tillomed -hoidon lopettamista ja siirtymistä sopivaan toiseen lääkevalmisteeseen.

Yksi 250 millilitran pullo tätä lääkevalmistetta sisältää 1375 milligrammaa natriumia. Määrä vastaa 69:ää prosenttia WHO:n suosittelemasta aikuisten päivittäisen natriumin saannin enimmäismäärästä (2 g).

Ylläpitohoidossa tämän valmisteen laimentamaton päivittäinen enimmäisannos (eli 120 mg/kg/vrk) 70 kg painavalle potilaalle vastaa 96:ta prosenttia WHO:n suosittelemasta aikuisten päivittäisen natriumin saannin enimmäismäärästä.

Ylläpitohoidossa tämän valmisteen päivittäinen enimmäisannos (eli 120 mg/kg/vrk) laimennettuna 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella pitoisuuteen 12 mg/ml 70 kg painavalle potilaalle vastaa 158:aa prosenttia WHO:n suosittelemasta aikuisten päivittäisen natriumin saannin enimmäismäärästä.

Foscarnet Tillomed -valmisteen natriumpitoisuus on suuri. Tämä on otettava huomioon erityisesti potilailla, joilla on vähäsuolainen ruokavalio.

#### **4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Koska foskarneettinatriumheksahydraatti voi heikentää munuaisten toimintaa, käyttö yhdessä muiden nefrotoksisten lääkkeiden kanssa (esimerkiksi aminoglykosidit, amfoterisiini B, siklosporiini A, asikloviiri, metotreksaatti ja takrolimuusi) voi lisätä toksisuusvaikutusta. Koska foskarneettinatriumheksahydraatti voi lisäksi alentaa ionisoituneen kalsiumin pitoisuutta seerumissa, on noudatettava äärimmäistä varovaisuutta, jos sitä käytetään yhdessä muiden vaikuttavien aineiden kanssa, joiden tiedetään vaikuttavan seerumin kalsiumpitoisuuteen (esim. i.v. pentamidiini). Munuaisten toiminnan heikkenemistä ja oireista hypokalsemiaa (Trousseau ja Chvostekin merkit) on havaittu annettaessa samanaikaisesti foskarneettinatriumheksahydraattia ja i.v. pentamidiinia. Poikkeavaa munuaisten toimintaa on ilmoitettu foskarneettinatriumheksahydraatin yhteiskäytössä ritonaviirin ja/tai sakinaviirin kanssa.

QT-ajan pidentymisen ja kääntyvien kärkien takykardian riskin suurenemisen takia on vältettävä käyttämästä Foscarnet Tillomed -valmistetta QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa, erityisesti ryhmien IA (esim. kinidiini) ja III (esim. amiodaroni, sotaloli) kanssa, sekä rytmihäiriölääkkeiden ja neuroleptisten vaikuttavien aineiden kanssa. Jos näitä käytetään yhdessä, sydämen toimintaa on seurattava huolellisesti.

Tsidovudiinin (AZT), gansikloviirin, didanosiin (ddI), tsalsitabiinin (ddC) ja probenesidin kanssa ei ole farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

Farmaseuttiset yhteisvaikutukset (infuusioon liittyvät yhteensopimattomuudet) kuvataan kohdassa 6.2.

#### **4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### *Hedelmällisyys*

Foskarneettinatriumheksahydraatin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavana tietoa. Eläinkokeissa ei havaittu vaikutusta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

#### *Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / miesten ja naisten ehkäisyn käyttö*

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, ja seksuaalisesti aktiivisten miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 6 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

#### *Raskaus*

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja foskarneettinatriumheksahydraatin käytöstä raskaana oleville naisille.

Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3).

Foscarnet Tillomed -valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

#### *Imetys*

Ei ole riittävästi tietoa foskarneettinatriumheksahydraatin erittymisestä ihmisen rintamaitoon.

Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet foskarneettinatriumheksahydraatin erittyvän rintamaitoon (Katso tarkemmat tiedot kohdasta 5.3).

Vastasyntyneisiin/vauvoihin kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois

Foscarnet Tillomed -valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai keskeytetäänkö/lopetetaanko foskarneettihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

#### **4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Foskarneettinatriumheksahydraatilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Itse sairauden sekä foskarneetin mahdollisten haittavaikutusten (esimerkiksi pyörrytys ja kouristukset, ks. kohta 4.8) takia ajokyky ja koneidenkäyttökyky voivat heikentyä. Lääkärin on syytä keskustella tästä kysymyksestä potilaan kanssa ja antaa yksilöllinen suositus potilaan sairauden laadun ja lääkkeensietokyvyn perusteella.

#### **4.8. Haittavaikutukset**

Useimmat Foscarnet Tillomed -valmistetta saavat potilaat ovat vakavasti immuunipuutteisia ja heillä on vakavia virusinfektioita. Potilaan yleiskunto, taustalla olevan sairauden vakavuus, muut infektiot sekä muut samanaikaiset hoidot vaikuttavat Foscarnet Tillomed -hoidon aikana havaittaviin haittavaikutuksiin.

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisen seurannan aikana ilmoitetut foskarneettinatriumheksahydraatin haittavaikutukset esitetään seuraavassa taulukossa. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

On huomattava, että mainituissa kliinisissä tutkimuksissa nesteytystä ja elektrolyyttitasapainon seuranta ei toteutettu yhdenmukaisesti. Joidenkin haittavaikutusten esiintymistiheys on pienempi silloin, kun noudatetaan voimassa olevia suosituksia (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### **Taulukko 4: Haittavaikutusten esiintymistiheys.**



MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Granulosytopenia, anemia
	Yleinen	Leukopenia, trombositopenia, neutropenia
	Melko harvinainen	Pansytopenia
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Sepsis
	Tuntematon	Yliherkkyys (mukaan lukien anafylaksia), anafylaksian kaltaiset reaktiot
Umpierityshäiriöt	Tuntematon	Diabetes insipidus (vesitystauti)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Ruokahalun väheneminen, hypokalemia, hypomagnesemia, hypokalsemia
	Yleinen	Hyperfosfatemia, hyponatremia, hypofosfatemia, kohonnut veren alkalinen fosfataasi, kohonnut veren laktaattidehydrogenaasi, hyperkalsemia, dehydraatio
	Melko harvinainen	Asidoosi
	Tuntematon	Hypernatremia
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Aggressio, ahdistuneisuus, kiihtyneisyys, sekavuus, masennus, hermostuneisuus
Hermosto	Hyvin yleinen	Huimaus, päänsärky, parestesia
	Yleinen	Koordinaatio-ongelmat, kouristukset, hypestesia, tahattomat lihassupistukset, perifeerinen neuropatia, vapina
	Tuntematon	Enkefalopatia
Sydän	Yleinen	Sydämentykytys, takykardia
	Tuntematon	Pidentynyt QT-aika EKG:ssä, kammioperäiset rytmihäiriöt, kääntyvien kärkien takykardia
Verisuonisto	Yleinen	Hypertensio, hypotensio, tromboflebiitti <sup>a</sup>
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli, pahoinvointi, oksentelu
	Yleinen	Vatsakipu, ummetus, dyspepsia, haimatulehdus, maha-suolikanavan verenvuoto
	Tuntematon	Ruokatorven haavauma
Maksa ja sappi	Yleinen	Epänormaali maksan toiminta
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Ihottuma
	Yleinen	Kutina
	Melko harvinainen	Urtikaria, angioedeema
	Tuntematon	Erythema multiforme, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä <sup>b</sup>
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Myalgia
	Tuntematon	Lihasteikkous, myopatia, myosiitti, rabdomyolyysi

Munuaiset ja virtsatiet	Yleiset	Munuaisten toiminnan heikkeneminen, akuutti munuaisten vajaatoiminta, dysuria, polyuria, proteinuria
	Melko harvinainen	Munuaistiehyeiden sairaus, glomerulonefriitti, nefroottinen oireyhtymä
	Tuntematon	Munuaiskipu, munuaisperäinen asidoosi, tubulusnekroosi, akuutti tubulusnekroosi, kidenefropatia, hematuria
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Epämiellyttävät tuntemukset ja haavaumat sukuelimissä <sup>c</sup>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Voimattomuus, vilunväristykset, uupumus, kuume
	Yleinen	Pahanolon tunne, edeema, rintakipu <sup>d</sup> , injektiokohdan kipu, injektiokohdan tulehdus
	Tuntematon	Ekstravasaatio
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Veren kreatiniinin kohoaminen, hemoglobiinin lasku
	Yleinen	Munuaisten kreatiniinipuhdistuman väheneminen, epänormaali elektrokardiogrammi, gammaglutamyyli transferaasin kohoaminen, alaniiniaminotransferaasin kohoaminen, aspartaatti aminotransferaasin kohoaminen, lipaasin kohoaminen
	Melko harvinainen	Amylaasin kohoaminen, veren kreatiinfosfokinaasin kohoaminen

<sup>a</sup>Ääreislaskimoiden tromboflebiittia on havaittu laimentamattoman foskarneettinatriumheksahydroksidiliuoksen infuusion jälkeen.

<sup>b</sup> On ilmoitettu rakkulaihotautitapauksia, kuten erythema multiforme, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja Stevens-Johnsonin oireyhtymä. Useimmissa tapauksissa potilaat käyttivät muita lääkkeitä, joiden yhteydessä on todettu toksista epidermaalista nekrolyysiä tai Stevens-Johnsonin oireyhtymää.

<sup>c</sup>Foskarneettinatriumheksahydraatti erittyy suurina pitoisuuksina virtsaan ja saattaa aiheuttaa voimakasta ärsytystä ja haavaumien muodostumista genitaalialueella etenkin pitkäaikaisen hoidon yhteydessä.

<sup>d</sup>Ohimenevää rintakipua on ilmoitettu osana foskarneettinatriumheksahydraatin infuusioreaktioita.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### **4.9. Yliannostus**

Foskarneettinatriumheksahydraatin käytön yhteydessä on ilmoitettu yliannostustapauksista, joista suurin oli 20-kertainen suositeltuun annokseen verrattuna. Osa tapauksista oli suhteellisia yliannostuksia, koska käytettyä vaikuttavien aineiden annosta ei ollut heti säädetty potilaalle, jonka munuaisten toiminta oli heikentynyt.

Joidenkin tapausten osalta ilmoitettiin, että yliannostuksesta ei aiheutunut mitään klinisiä jälkiseurauksia.

Foskarneettinatriumheksahydraatin yliannostuksen yhteydessä ilmoitetut oireet noudattavat vaikuttavan aineen tunnettua haittavaikutusprofiilia (ks. kohta 4.8).

Hemodialyysi lisää foskarneettinatriumheksahydraatin eliminaatiota ja voi olla tietyissä tapauksissa hyödyksi.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Viruslääkkeet systeemiseen käyttöön; suoraan vaikuttavat viruslääkkeet; fosfonihapon johdannaiset: J05AD01.

Foskarneettinatriumheksahydraatti on laajakirjoinen viruslääke, joka estää kaikkia tunnettuja herpesryhmän viruksia lisääntymästä: tyypin 1 ja 2 herpes simplex -virus, ihmisen herpesvirus 6, varicella-zostervirus, Epstein-Barrin virus ja sytomegalovirus (CMV) sekä eräät retrovirukset, kuten ihmisen immuunikatovirus (HIV), pitoisuuksina, jotka eivät vaikuta normaaliin solujen kasvuun. Foskarneettinatriumheksahydraatti estää myös B-hepatiittiviruksen viraalista DNA-polymeraasia.

Foskarneettinatriumheksahydraatilla on viruksen lisääntymistä estävä vaikutus sytomegalovirusiin ja herpesviruksiin, eli se estää virusten kasvua mutta ei pysty eliminoimaan sytomegalovirusta eikä herpesviruksia. Sytomegaloviruksen replikaation 50 %:n reversiibeli inhibitio (IC<sub>50</sub>) saavutettiin kliinisillä isolaateilla *in vitro*-ympäristössä keskimäärin pitoisuudella 270 µmol/l. HSV-1- ja HSV-2-virusten kohdalla IC<sub>50</sub>-arvot vaihtelivat välillä 10 µmol/l-130 µmol/l. Normaaliin ihmisen solujen kasvun inhibition IC<sub>50</sub>-arvo foskarneettinatriumheksahydraatille on 1000 µmol/l.

### 5.2. Farmakokineetiikka

#### Imeytyminen

Kliinisessä tutkimuksessa annettiin foskarneettinatriumheksahydraattia jatkuvana infuusiona laskimoon 16 g/24 h (0,13-0,19 mg/painokilo/min), jolloin pitoisuuksina plasmassa mitattiin 75-265 µmol foskarneettia/litra (= foskarneettinatriumheksahydraattia 22,5-79,5 mg/l). Jatkuvassa infuusiossa vakaan tilan olosuhteet saavutetaan noin kahdessa päivässä.

#### Jakautuminen

Plasman pitoisuusaikaprofiilin avulla kuvataan moniosastomallilla tilannetta sen jälkeen, kun ihmisille on annettu yhden kerran foskarneettinatriumheksahydraattia laskimoon. Jakaantumistilavuus on 0,4-0,6 l/kg painokiloa kohti ja aivoselkäydinnesteessä saavutettu pitoisuus on 10-70 % plasman pitoisuudesta. Sitoutumisaste plasman proteiineihin on alle 20 %.

#### Biotransformaatio

Foskarneettinatriumheksahydraatti ei metaboloitu.

### Eliminaatio

Foskarneettinatriumheksahydraatti erittyy yksinomaan munuaisista glomerulussuodatuksen ja tubulaarierityksen kautta. Munuaispuhdistuma on noin 150 ml/min. Puoliintumisaika plasmassa on 2–4 tuntia henkilöillä, joiden munuaiset toimivat normaalisti.

Terminaalinen puoliintumisaika on 1–8 päivää, mikä luultavasti johtuu foskarneettinatriumheksahydraatin hitaasta vapautumisesta luustosta.

Taulukossa 5 esitetään farmakokineettiset parametrit, jotka määritettiin CMV-infektion aloitushoidolle AIDS-potilaille, kun foskarneettinatriumheksahydraattia annetaan kahdesti päivässä ja kolmesti päivässä.

Taulukko 5

Parametri	3 kertaa päivässä, annos 60 mg/painokilo 8 tunnin välein *	2 kertaa päivässä, annos 90 mg/painokilo 12 tunnin välein *
C <sub>max</sub> jakaantumistasapainossa (µM)	589 ± 192 (24)	623 ± 132 (19)
C <sub>min</sub> jakaantumistasapainossa (µM)	114 ± 91 (14)	63 ± 57 (17)
Jakaantumistilavuus	0,41 ± 0,13 (12)	0,52 ± 0,20 (18)
Puoliintumisaika plasmassa (h)	4,0 ± 2,0 (24)	3,3 ± 1,4 (18)
Elimistön kokonaispuhdistuma (l/h)	6,2 ± 2,1 (24)	7,1 ± 2,7 (18)
Munuaispuhdistuma (l/h)	5,6 ± 1,9 (5)	6,4 ± 2,5 (13)
Aivo-selkäydinnesteen ja plasman pitoisuuksien suhde	0,69 ± 0,19 (9)**	0,66 ± 0,11 (5)***

\* Keskiarvo ± keskihajonta (tutkittujen potilaiden lukumäärä) jokaiselle parametrille

\*\* 50 mg/kg painokiloa kohti 8 tunnin välein 28 päivän ajan; näytteet otettiin 3 tunnin kuluttua tunnin mittaisen infuusion päättymisestä.

\*\* 90 mg/kg painokiloa kohti 12 tunnin välein 28 päivän ajan; näytteet otettiin 1 tunnin kuluttua kahden tunnin mittaisen infuusion päättymisestä.

### 5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

#### *Krooninen toksisuus*

Kroonisissa toksisuustutkimuksissa on osoitettu, että munuaiset ja luusto ovat toksisten vaikutusten kohde-elimiä.

Koirilla ja rotilla havaittiin tubulaarista atrofiaa laskimoon annettujen suurten foskarneettinatriumheksahydraattiannosten jälkeen (15 ja 180 mg/painokilo). Munuaisia vahingoittavaa toimintamekanismia ei toistaiseksi tunneta.

Luuston muutoksina on kuvattu lisääntyneitä osteoklastien toimintaa ja luuresorptiota. Noin 20 % annetusta lääkkeestä imeytyy luihin ja rustoihin. Nuorilla ja kasvavilla eläimillä ilmiö on voimakkaampi. Tämä vaikutus on havaittu vain koirilla. Yksi selitys näille muutoksille voi olla se, että foskarneettinatriumheksahydraatti liittyy hydroksiapatiittiin, koska se on rakenteeltaan fosfaatin kaltaista.

Autoradiografiset tutkimukset osoittivat, että foskarneettinatriumheksahydraatilla on selkeä affiniteetti luukudokseen. Regeneraatiotutkimuksissa on osoitettu, että luuston muutokset ovat palautuvia. Foskarneettinatriumheksahydraatin on osoitettu vaikuttavan hammaskiilteen kehittymiseen hiirillä ja rotilla. Tämän seikan vaikutusta luuston kehittymiseen ei ole tutkittu.

Muita harvinaisia löydöksiä olivat alentunut hemoglobiinipitoisuus sekä rotan etuhampaiden amelogeneesin häiriintyminen (6 kuukauden tutkimus).

#### *Karsinogeenisyys*

Foskarneettinatriumheksahydraatin karsinogeenista potentiaalia tutkittiin hiirillä ja rotilla suun kautta annetuilla 250 mg/painokilo (hiiret) ja 500 mg/painokilo (rotat) annoksilla. Mitään merkkejä karsinogeenisista vaikutuksista ei havaittu hiirissä eikä rotissa.

Foskarneettinatriumheksahydraatin DNA-polymeraasia estävien ominaisuuksien ja tähän liittyvän suurten pitoisuuksien genotoksisuuden takia ei voida sulkea pois pitkäaikaisen foskarneettinatriumheksahydraatti-infuusioidon karsinogeenisuuden mahdollisuutta.

#### *Mutageenisuus*

Foskarneettinatriumheksahydraatilla tehtiin seuraavat mutageenisuuskokeet:

Amesin testi, hiiren lymfoomakoe, SCE-testi ja kromosomipoikkeavuudesta kiinanhamsterin munasarjasoluilla, solujen transformaatiotesti sekä hiirten mikrotumakoe.

Foskarneettinatriumheksahydraatilla ei havaittu genotoksista vaikutusta Amesin testissä, hiiren lymfoomakokeessa eikä SCE-määrittämisessä kiinanhamsterin munasarjasoluista. Todettiin, että kiinanhamsterin munasarjasolujen kromosomipoikkeavuudet lisääntyivät suurilla foskarneettipitoisuuksilla (3,3 mmol/l ilman metabolista aktivaatiota ja 10 mmol/l metabolisella aktivaatiolla) Foskarneettinatriumheksahydraatti oli aktiivinen myös solujen transformaatiotestissä.

Mikrotumakokeessa annoksella 175 mg/kg foskarneettinatriumheksahydraattia painokiloa kohti laskimoon annettuna ei havaittu tilastollisesti merkitsevää nousua mikrotumallisten polykromaattisten erytrosyyttien määrässä, mutta tällainen havainto tehtiin suurimmalla siedetyllä määrällä eli 350 milligrammalla foskarneettinatriumheksahydraattia painokiloa kohti laskimoon annettuna.

Edellä kuvattujen tutkimusten tulokset viittaavat tämän lääkeaineen genotoksiseen potentiaaliin suurina annoksina.

#### *Lisääntymistoksikologia*

Rotilla ja kaneilla tehdyissä teratogeenisuustutkimuksissa osoitettiin luustopoikkeavuuksien ilmaantuvuuden kasvavan foskarneettinatriumheksahydraatin antamisen jälkeen. Rottien hedelmällisyystutkimuksessa ja rottien peri- ja postnataalitutkimuksessa ei todettu mitään haittavaikutuksia, jotka voisivat johtua foskarneettinatriumheksahydraatista. Näissä tutkimuksissa annettiin foskarneettinatriumheksahydraattia ihon alle enintään 75 tai 150 mg/painokilo.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1. Apuaineet**

Suolahappo, laimea, pH:n säätämiseen  
Injektionesteissä käytettävä vesi

### **6.2. Yhteensopimattomuudet**

Foscarnet Tillomed ei sovi yhteen  $\geq 30$ -prosenttisen glukoosiliuoksen, Ringerin asetaatin, amfoterisiini B:n, asiklovirinatriumin, gansiklovirin, pentamidiini-isetionaatin, trimetopriimi-sulfametoksatsolin ja vankomysiinihydrokloridin kanssa. Foscarnet Tillomed ei myöskään sovi

yhteen kahdenarvoisia kationeja (esim.  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ) sisältävien elektrolyyttiliuosten kanssa. Muiden lääkeaineiden samanaikaista infuusiota samaan laskimolinjaan ei suositella.

Foscarnet Tillomed -valmistetta ei saa antaa yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa saman infuusiokanyylin kautta.

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

### **6.3. Kesto aika**

Avaamaton:

2 vuotta

Avaamisen jälkeen:

Mikrobiologisesta näkökulmasta katsottuna valmiste on käytettävä heti, ellei avaamismenetelmä estä mikrobikontaminaatiota. Ellei valmistetta käytetä heti, käytön aikaisten säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Laimentamisen jälkeen:

Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu 36 tuntiin asti 2–8 °C:n ja 20–25 °C:n lämpötilassa, kun liuos on laimennettu pitoisuudesta 24 mg/ml foskarneettinatriumheksahydraattia pitoisuuteen 12 mg/ml foskarneettinatriumheksahydraattia PVC-pusseihin.

Mikrobiologisesta näkökulmasta katsottuna tuote on käytettävä heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ne yleensä saisi ylittää 24:ää tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä oloissa.

### **6.4. Säilytys**

Ei saa säilyttää kylmässä. Ei saa jäätyä.

Foscarnet Tillomed -valmistetta ei saa säilyttää alle 8 °C:n lämpötilassa, sillä valmiste voi saostua alemmassa lämpötilassa. Saostumat eivät häviä, vaikka infuusioneste jäädytetään ja sulatetaan uudelleen.

Foscarnet Tillomed voidaan saattaa uudelleen käyttövalmiiksi, jos sitä on erehdyksessä säilytetty jääkaappilämpötilassa tai infuusioliuosta on pidetty jäätymispisteen alapuolella. Pulloa ravistetaan voimakkaasti useita kertoja ja pidetään huoneenlämmössä 4 tunnin ajan, kunnes kaikki saostumat ovat lienneet täysin.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5. Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

250 ml infuusionestettä, liuos lasipullossa, jossa on bromobutyylimuovipulppu, alumiinisinetti ja muovisuojus.

Pakkauskoot: 1 pullo ja 10 pulloa.

Kaikkia pakkauskooria ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Yhtä Foscarnet Tillomed -pulloa saa käyttää vain yhteen infuusioon yhdelle potilaalle.

Kun lääke annetaan ääreislaskimoon, liuos on ennen käyttöä laimennettava pitoisuudesta 24 mg/ml foskarneettinatriumheksahydraattia pitoisuuteen 12 mg/ml

foskarneettinatriumheksahydraattia 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuksella tai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuksella.

Sairaala-apteekin on siirrettävä yksilöllisesti annosteltavat Foscarnet Tillomed -annokset aseptisesti muovisiin infuusiopusseihin (PVC-pusseihin) ja laimennettava yhtä suurella määrällä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta.

Foskarneettinatriumheksahydraatin iho- tai silmäkontakti voi aiheuttaa paikallista ärsytystä ja polttelua. Altistunut alue on huuhdeltava runsaalla vedellä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Tillomed Pharma GmbH  
Mittelstrasse 5/5a  
12529 Schönefeld  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

38167

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

<Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}>  
<Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}>

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

30.06.2022

## **PRODUKTRESUMÉ**



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Foscarnet Tillomed 24 mg/ml, infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml infusionsvätska, lösning innehåller 24 mg foscarnetnatriumhexahydrat.  
Varje 250 ml-flaska innehåller 6 000 mg foscarnetnatriumhexahydrat

Varje 250 ml-flaska innehåller 1 375 mg (60 mmol) natrium som en beståndsdel i den aktiva substansen.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning

Klar och färglös lösning, huvudsakligen fri från partiklar

pH: Mellan 7,2 och 7,6

Osmolalitet: Mellan 240 mOsmol/kg och 300 mOsmol/kg

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1. Terapeutiska indikationer

Foscarnet Tillomed ska endast användas av patienter med förvärvat immunbristsyndrom (AIDS).

- Livshotande eller synhotande sjukdom orsakad av cytomegalovirus (CMV). Behandling med Foscarnet Tillomed ska endast ges om cytomegalovirus har upptäckts.

- För akuta, mukokutana infektioner som orsakats av aciklovir-resistent herpesvirus (HSV). Behandling med Foscarnet Tillomed ska ges om det inte finns några medicinskt godtagbara terapeutiska alternativ. På grund av riskprofilen hos den aktiva substansen krävs strikt indikation.

Om det sker ett återfall måste aciklovir-resistensen ses över.

De allmänt accepterade riktlinjerna för lämplig användning av läkemedel för behandling av cytomegalovirus- eller herpes simplex-infektioner hos hiv-infekterade patienter måste följas.

#### 4.2. Dosering och administreringsätt

För intravenös användning.

*Dosering*

##### CMV-infektion:

*Vuxna:*

##### Induktionsbehandling

Vid behandling av CMV-infektion kan foscarnetnatriumhexahydrat administreras som 60 mg/kg kroppsvikt, 3 gånger om dagen (=Foscarnet Tillomed 2,5 ml/kg kroppsvikt, tre

gångar om dagen) med 8 timmars mellanrum eller två gånger om dagen med foskarnetnatriumhexahydrat 90 mg/kg kroppsvikt (Foscarnet Tillomed 3,75 ml/kg kroppsvikt, två gånger om dagen) med 12 timmars mellanrum.

Infusionstiden för foskarnetnatriumhexahydrat 60 mg/kg kroppsvikt får inte vara kortare än 1 timme och för foskarnetnatriumhexahydrat 90 mg/kg kroppsvikt inte kortare än 2 timmar (se "Administreringsätt").

#### Underhållsbehandling:

För att förhindra återkomst av en CMV-infektion ges en infusion av foskarnetnatriumhexahydrat på 90-120 mg/kg kroppsvikt (=Foscarnet Tillomed 3,75-5 ml/kg kroppsvikt) en gång om dagen i 2 timmar.

Behandlingen bör inledas med 90 mg foskarnetnatriumhexahydrat/kg och kan titreras upp till 120 mg foskarnetnatriumhexahydrat/kg om retiniten är progressiv och Foscarnet Tillomed tolereras väl.

Patienter som upplever progression av retinit medan de får underhållsbehandling kan behandlas med induktionsregimen igen. När patienten har stabiliserats kan underhållsbehandling med foskarnetnatriumhexahydrat inledas.

### **Speciella populationer**

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för foskarnetnatriumhexahydrat hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Mer information finns i avsnitt 4.4 och 5.3.

#### *Äldre*

Eftersom foskarnetnatriumhexahydrat utsöndras via njurarna bör det noteras att njurfunktionen kan vara nedsatt hos äldre patienter trots normala serumkreatininnivåer. Njurfunktionen bedöms genom beräkning av kreatininclearance. För användning av foskarnetnatriumhexahydrat hos äldre gäller samma dosjusteringar som beskrivs under "Dosering hos patienter med nedsatt njurfunktion" i tabell 1 och 2.

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Vid nedsatt njurfunktion ska dosen anpassas till kreatininclearance (se tabell. 1 + 2). Njurfunktionen ska kontrolleras vid baslinjen och regelbundet under behandlingen och dosen ska beräknas i enlighet med detta (se avsnitt 4.4).

Kreatininclearance kan beräknas från serumkreatininkoncentrationen enligt följande:

$$\text{Män: } Cl_{\text{creat}} [\text{ml/min/kg}] = \frac{140 - \text{ålder} [\text{år}]}{72 \times \text{serumkreatininkoncentration (mg/dl)}}$$

$$72 \times \text{serumkreatininkoncentration (mg/dl)}$$

$$\text{Kvinnor: } Cl_{\text{creat}} [\text{ml/min/kg}] = 0,85 \times Cl_{\text{creat}} \text{Män}$$

Tabell. 1 Doseringsschema vid nedsatt njurfunktion för initial behandling av CMV-infektion.

	Dosering av foskarnetnatriumhexahydrat *			
Kreatininclearance (ml/min/kg kroppsvikt)	90 mg/kg kroppsvikt (Infusionstid: minst 2 timmar)	I intervaller om	:	60 mg/kg kroppsvikt (Infusionstid: minst 1 timme)
				I intervaller om:

> 1,4	90	12 Timmar	60	8 timmar
1,4 ≥ -> 1	70	12 Timmar	45	8 timmar
1 ≥ -> 0,8	50	12 Timmar	35	8 timmar
0,8 ≥ -> 0,6	80	24 Timmar	40	12 timmar
0,6 ≥ -> 0,5	60	24 Timmar	30	12 timmar
0,5 ≥ -> 0,4	50	24 Timmar	25	12 timmar
< 0,4	Ingen behandlingsrekommendation			

Tabell. 2 Doseringsregim vid nedsatt njurfunktion för underhållsbehandling av CMV-infektion

Dosering av foscarnetnatriumhexahydrat *				
Kreatinin Clearance (ml/min/kg kroppsvikt)	90 mg/kg kroppsvikt (Infusionstid: minst 2 timmar)	I intervaller om:	120 mg/kg kroppsvikt (Infusionstid: minst 2 timmar)	I intervaller om:
> 1,4	90	24 Timmar	120	24 Timmar
1,4 ≥ -> 1	70	24 Timmar	90	24 Timmar
1 ≥ -> 0,8	50	24 Timmar	65	24 Timmar
0,8 ≥ -> 0,6	80	48 Timmar	105	48 Timmar
0,6 ≥ -> 0,5	60	48 Timmar	80	48 Timmar
0,5 ≥ -> 0,4	50	48 Timmar	65	48 Timmar
< 0,4	Ingen behandlingsrekommendation			

\* Obs! Uppgifterna är baserade på studier av farmakokinetik efter singeldos av foscarnetnatriumhexahydrat hos patienter med olika grader av nedsatt njurfunktion.

Foscarnet Tillomed rekommenderas inte för dialyspatienter eftersom det inte finns några riktlinjer för dosering.

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt leverfunktion.

#### Behandlingens längd

Varaktigheten för induktionsbehandling av en CMV-infektion beror på det kliniska svaret och är i allmänhet cirka 2-3 veckor.

För att förhindra återfall övergår man därefter till underhållsbehandling. Denna behandling pågår en längre tid, minst 6 månader, men kan även vara livslång.

Beslutet om huruvida en underhållsbehandling bör avbrytas bör baseras på allmänt accepterade riktlinjer för aktuell behandling.

#### **Herpes-infektion:**

##### Dosering

*Vuxna:*

Aciklovir-resistent herpesinfektion behandlas 3 gånger dagligen med foscarnetnatriumhexahydrat 40 mg/kg kroppsvikt (= 3 gånger 1,7 ml Foscarnet Tillomed/kg kroppsvikt), 3 gånger dagligen med 8 timmars mellanrum.

Infusionstiden får inte vara kortare än 1 timme (se "Administreringsätt")

#### **Speciella populationer**

##### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för foscarnetnatriumhexahydrat hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Mer information finns i avsnitt 4.4 och 5.3.

### Äldre

Eftersom foskarnetnatriumhexahydrat utsöndras via njurarna bör det noteras att njurfunktionen kan vara nedsatt hos äldre patienter trots normala serumkreatininnivåer. Njurfunktionen fastställs genom beräkning av kreatininclearance. För användning av foskarnetnatrium hos äldre gäller samma dositering som under ”Patienter med nedsatt njurfunktion” i tabell 3

### Patienter med nedsatt njurfunktion

Om njurfunktionen är nedsatt måste doseringen av kreatininclearance justeras (se tabell 3). (För beräkning av kreatininclearance, se formeln i avsnittet om CMV-infektion). Njurfunktionen ska kontrolleras vid baslinjen och regelbundet under behandlingen och dosen beräknas i enlighet med detta.

Tabell 3: Doseringsschema hos patienter med nedsatt njurfunktion vid behandling av herpesinfektion

Kreatininclearance (ml/min/kg kroppsvikt)	Dosering av foskarnetnatriumhexahydrat *	
	40 mg/kg kroppsvikt (Infusionstid: minst 1 timme)	I intervaller om:
> 1,4	40	8 timmar
1,4 ≥ -> 1	30	8 timmar
1 ≥ -> 0,8	20	8 timmar
0,8 ≥ -> 0,6	25	12 timmar
0,6 ≥ -> 0,5	20	12 timmar
0,5 ≥ -> 0,4	15	12 timmar
< 0,4	Ingen behandlingsrekommendation	

\* Obs! Uppgifterna är baserade på studier av farmakokinetik efter singeldos av foskarnetnatriumhexahydrat hos patienter med olika grader av nedsatt njurfunktion.

Foskarnetnatriumhexahydrat rekommenderas inte för dialyspatienter eftersom inga riktlinjer för dosering har utarbetats.

### Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dositering behövs för patienter med nedsatt leverfunktion

### Behandlingens längd

Behandling av aciklovir-resistent herpesinfektion bör utföras tills man uppnår total remission av lesioner (fullständig återepitelisering). För detta krävs vanligtvis en behandlingsperiod på 2-3 veckor. Om behandlingen inte har någon effekt efter en behandlingstid på en vecka måste fortsatt behandling kritiskt granskas med avseende på nytta/risk.

Återfallsprevention efter aciklovir-resistent herpesinfektion med foskarnetnatriumhexahydrat har inte undersökts tillräckligt. Om ett återfall inträffar är det nödvändigt att se över resistensen.

### Administreringssätt

Foscarnet Tillomed ska **inte** administreras som kortvarig intravenös injektion.

Vid infusion i centrala vener är det inte nödvändigt att späda ut infusionslösningen. Vid infusion i en perifer ven måste infusionslösningen spädas före användning. Se avsnitt 6.6 för anvisningar om spädning).

Mer information om beredning och förvaring av den bruksfärdiga lösningen finns i avsnitt 6.2 och 6.4.

### Hydrering

Njurtoxiciteten av foskarnetnatriumhexahydrat kan minskas genom adekvat vätskeintag. Före den första administreringen av Foscarnet Tillomed ska adekvat diures skapas genom infusion av 0,5-1,0 liter 0,9 % natriumkloridlösning. Därefter ska 0,5-1,0 liter 0,9 % natriumkloridlösning ges med varje infusion. Hos patienter med god följsamhet kan lämpligt vätskeintag också ges oralt. En kliniskt manifesterad vätskebrist bör kompenseras innan behandlingen med Foscarnet Tillomed inleds.

### **4.3. Kontraindikationer**

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

### **4.4. Varningar och försiktighet**

Foscarnet Tillomed ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom nedsatt njurfunktion kan inträffa när som helst under administrering av Foscarnet Tillomed ska serumkreatinin kontrolleras varannan dag under induktionsbehandling och en gång i veckan under underhållsbehandling, och lämpliga dosjusteringar ska utföras i enlighet med njurfunktionen. Adekvat hydrering ska upprätthållas hos alla patienter (se avsnitt 4.2). Njurfunktionen hos patienter med njursjukdom eller patienter som får samtidig behandling med andra nefrotoxiska läkemedel måste övervakas noga (se avsnitt 4.5).

På grund av foskarnetnatriumhexahydrats benägenhet att kелera bivalenta metalljoner, till exempel kalcium, kan administrering av Foscarnet Tillomed förknippas med en akut minskning av joniserat serumkalcium, proportionellt mot infusionshastigheten av Foscarnet Tillomed, som kanske inte återspeglas i de totala serumkalciumnivåerna. Elektrolyterna, särskilt kalcium och magnesium, bör bedömas före och under behandlingen med Foscarnet Tillomed och brister bör korrigeras.

Foskarnetnatriumhexahydrat har förknippats med fall av förlängning av QT-intervallet och sällsynta fall av torsade de pointes (se avsnitt 4.8). Patienter med känd befintlig förlängning av hjärtats ledningsintervall, särskilt QTc, patienter med betydande elektrolyttrubbningar (hypokalemi, hypomagnesiemi), bradykardi, samt patienter med underliggande hjärtsjukdomar som hjärtsvikt, eller som tar läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet bör övervakas noggrant på grund av ökad risk för ventrikulär arytm. Patienterna bör uppmanas att omedelbart rapportera eventuella hjärtsymtom.

Foskarnetnatriumhexahydrat lagras i tänder, ben och brosk. Djurdata visar att avlagringen är större hos yngre djur. Säkerheten hos foskarnetnatriumhexahydrat och dess effekter på skelettutvecklingen har inte undersökts hos barn. Se avsnitt 5.3.

Anfall relaterade till förändringar av mineraler och elektrolyter i plasma har förknippats med behandling med foskarnetnatriumhexahydrat. Fall av status epilepticus har rapporterats. Därför måste patienterna övervakas noggrant för att upptäcka sådana förändringar och potentiella följdverkningar. Tillskott av mineraler och elektrolyter kan behövas.

Användning av foskarnet bör undvikas när saltlösning inte kan tolereras (t.ex. vid kardiomyopati).

Foskarnetnatriumhexahydrat utsöndras i höga koncentrationer i urinen och kan förknippas med betydande genital irritation och/eller sårbildning. För att förhindra irritation och sårbildning rekommenderas noggrann personlig hygien och rengöring av genitalområdet efter urinering.

Om patienterna upplever parestesi i extremiteterna eller illamående rekommenderas att sänka infusionshastigheten.

När diuretika är indicerat rekommenderas tiazider.

Resistensutveckling: Om administreringen av Fosarnet Tillomed inte leder till ett terapeutiskt svar eller leder till ett försämrat tillstånd efter ett initialt svar, kan detta bero på en minskad känslighet mot foskarnetnatriumhexahydrat. I detta fall bör man överväga att avsluta behandlingen med Fosarnet Tillomed och byta till ett lämpligt annat läkemedel.

Detta läkemedel innehåller 1 375 mg natrium per 250 ml-flaska, vilket motsvarar 69 % av WHO:s rekommenderade maximala natriumintag per dag för en vuxen (2 g).

Den maximala dagliga dosen av denna produkt under underhållsbehandling (dvs. 120 mg/kg/dag) och utan utspädning för en patient med 70 kg kroppsvikt motsvarar 96 % av WHO:s rekommenderade maximala natriumintag per dag.

Den maximala dagliga dosen av denna produkt under underhållsbehandling (dvs. 120 mg/kg/dag) och utspädd med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) till koncentrationen 12 mg/ml för en patient med 70 kg kroppsvikt motsvarar 158 % av WHO:s rekommenderade maximala natriumintag per dag.

Fosarnet Tillomed anses ha ett högt natriuminnehåll. Detta bör särskilt beaktas för patienter som följer en saltfattig diet.

#### **4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Eftersom foskarnetnatriumhexahydrat kan försämra njurfunktionen kan additiv toxicitet uppstå vid användning i kombination med andra nefrotoxiska läkemedel som aminoglykosider, amfotericin B, ciklosporin A, aciklovir, metotrexat och takrolimus. Eftersom foskarnetnatriumhexahydrat dessutom kan minska serumnivåerna av joniserat kalcium rekommenderas extrem försiktighet vid samtidig användning med andra aktiva substanser som är kända för att påverka serumkalciumnivåerna, som i.v. pentamidin. Nedsatt njurfunktion och symtomatisk hypokalcemi (Trousseaus och Chvosteks tecken) har observerats vid samtidig behandling med foskarnetnatriumhexahydrat och i.v. pentamidin. Onormal njurfunktion har rapporterats i samband med användning av foskarnetnatriumhexahydrat i kombination med ritonavir och/eller sakvinavir.

På grund av den potentiellt ökade risken för QT-förlängning och torsade de pointes ska Fosarnet Tillomed undvikas tillsammans med läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet, särskilt klass IA (t.ex. kinidin) och III (t.ex. amiodaron, sotalol), antiarytmika eller neuroleptika. Noggrann hjärtövervakning bör utföras vid samtidig administrering.

Det finns ingen farmakokinetisk interaktion med zidovudin (AZT), ganciklovir, didanosin (ddI), zalcitabin (ddC) eller probenecid.

Farmaceutiska interaktioner (inkompatibilitet vid infusion) beskrivs i avsnitt 6.2.

#### **4.6. Fertilitet, graviditet och amning**

##### *Fertilitet*

Det finns inga tillgängliga data om hur foskarnetnatriumhexahydrat påverkar fertiliteten. Inga effekter på fertiliteten har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3).

### *Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor*

Fertila kvinnor och sexuellt aktiva män måste använda effektivt preventivmedel under och upp till 6 månader efter behandlingen.

### *Graviditet*

Det finns inga eller begränsade data från användning av foskarnetnatriumhexahydrat hos gravida kvinnor.

Djurstudier är otillräckliga när det gäller reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Foscarnet Tillomed rekommenderas inte under graviditet.

### *Amning*

Det finns otillräcklig information om utsöndring av foskarnetnatriumhexahydrat i bröstmjölk.

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data från djur har visat att foskarnetnatriumhexahydrat utsöndras i mjölk (för detaljer se avsnitt 5.3).

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Foscarnet Tillomed ska därför inte användas under amning.

Ett beslut måste fattas om att antingen avbryta amningen eller avbryta/avstå från foskarnetbehandling efter noggrant övervägande av fördelarna med amning för barnet respektive fördelarna med behandling för modern.

## **4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Foskarnetnatriumhexahydrat har liten effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. På grund av själva sjukdomen och eventuella biverkningar av foskarnet (t.ex. yrsel och kramper, se avsnitt 4.8) kan förmågan att köra bil och använda maskiner vara nedsatt. Läkaren rekommenderas att diskutera denna fråga med patienten och utifrån sjukdomstillståndet och toleransen för medicineringen ge en rekommendation i det enskilda fallet.

## **4.8. Biverkningar**

Majoriteten av de patienter som får Foscarnet Tillomed har kraftigt nedsatt immunförsvar och allvarliga virusinfektioner. Patientens fysiska status, svårighetsgraden av den underliggande sjukdomen, andra infektioner och samtidiga behandlingar bidrar till de biverkningar som observerats vid användning av Foscarnet Tillomed.

De biverkningar som rapporterats med foskarnetnatriumhexahydrat under kliniska prövningar och övervakning efter att produkten släppts ut på marknaden. Biverkningarna förtecknas efter organsystem (SOC) och frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Observera att i dessa kliniska prövningar var hydrering och uppmärksamhet på elektrolytbalansen inte konsekvent, så frekvensen av vissa biverkningar kommer att vara lägre när nuvarande rekommendationer följs (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### **Tabell 4: Frekvens av biverkningar.**

<b>Organsystem enligt MedDRA</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkning</b>
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Granulocytopeni, anemi
	Vanliga	Leukopeni, trombocytopeni, neutropeni
	Mindre vanliga	Pancytopeni
Immunsystemet	Vanliga	Sepsis
	Ingen känd frekvens	Överkänslighet (inklusive anafylaktiska reaktioner), anafylaktoida reaktioner
Endokrina systemet	Ingen känd frekvens	Diabetes insipidus
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Minskad aptit, hypokalemi, hypomagnesie mi, hypokalcemi
	Vanliga	Hyperfosfatemi, hyponatremi, hypofosfatemi, förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet, förhöjt laktatdehydrogenas i blodet, hyperkalcemi, dehydrering
	Mindre vanliga	Acidos
	Ingen känd frekvens	Hypernatremi
Psykiska störningar	Vanliga	Aggression, ångest, agitation, förvirringstillstånd, depression, nervositet
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Yrsel, huvudvärk, parestesi
	Vanliga	onormal koordination, kramper, hypestesi, ofrivilliga muskelsammandragningar, perifer neuropati, tremor
	Ingen känd frekvens	Encefalopati
Hjärtat	Vanliga	Hjärtklappning, takykardi
	Ingen känd frekvens	Elektrokardiogram QT-förlängning, ventrikulär arythmi, torsade de pointes
Blodkärl	Vanliga	Hypertoni, Hypotoni, Tromboflebit <sup>a</sup>
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré, illamående, kräkningar
	Vanliga	Magsmärtor, förstoppning, dyspepsi, pankreatit, gastrointestinal blödning
	Ingen känd frekvens	Sår i matstrupen
Lever och gallvägar	Vanliga	onormal leverfunktion
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudutslag
	Vanliga	Klåda
	Mindre vanliga	Urtikaria, angioödem
	Ingen känd frekvens	Erythema multiforme, toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom <sup>b</sup>
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi
	Ingen känd frekvens	Muskelsvaghet, myopati, myosit, rabdomyolys



Njurar och urinvägar	Vanliga	Nedsatt njurfunktion, akut njursvikt, dysuri, polyuri, proteinuri
	Mindre vanliga	Renal tubulär sjukdom, glomerulonefrit, nefrotiskt syndrom
	Ingen känd frekvens	Njursmärta, renal tubulär acidosis, renal tubulär nekros, akut renal tubulär nekros, kristallnefropati, hematuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Allmänt obehag och sårbildning <sup>c</sup>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Asteni, frossa, trötthet, feber
	Vanliga	Malaise, ödem, bröstsmärta <sup>d</sup> , smärta vid injektionsstället, inflammation vid injektionsstället
	Ingen känd frekvens	Extravasation
Undersökningar	Mycket vanliga	Ökad kreatininhalt i blodet, minskat hemoglobin
	Vanliga	Minskad njureclearance av kreatinin, onormalt elektrokardiogram, förhöjt gammaglutamyltransferas, förhöjt alanintransaminas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt lipas
	Mindre vanliga	förhöjt amylas, ökat kreatinfosfokinas i blodet

<sup>a</sup>Tromboflebit i perifera vener efter infusion av utspädd foskarnetnatriumhexahydrat har observerats.

<sup>b</sup>Fall av vesikulobullösa eruptioner inklusive erythema multiforme, toxisk epidermal nekrolys och Stevens-Johnsons syndrom har rapporterats. I de flesta fall tog patienterna andra läkemedel som har förknippats med toxisk epidermal nekrolys eller Stevens-Johnsons syndrom.

<sup>c</sup>Foskarnetnatriumhexahydrat utsöndras i höga koncentrationer i urinen och kan förknippas med betydande irritation och sårbildning i genitallområdet, särskilt efter långvarig behandling

<sup>d</sup>Transitorisk bröstsmärta har rapporterats som en av infusionsreaktionerna för foskarnetnatriumhexahydrat.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9. Överdoser

Överdoser har rapporterats vid användning av foskarnetnatriumhexahydrat, där den högsta dosen var cirka 20 gånger högre än den rekommenderade dosen. Några av fallen var relativa överdoser, eftersom dosen av aktiva substanser inte hade justerats omedelbart för en patient med nedsatt njurfunktion.

Det finns fall där det har rapporterats att inga kliniska följd tillstånd har uppstått till följd av överdosen.

Symtomen som rapporterats i samband med överdosering av foskarnetnatriumhexahydrat överensstämmer med den kända biverkningsprofilen för den aktiva substansen (se avsnitt 4.8).

Hemodialys ökar elimineringen av foskarnetnatriumhexahydrat och kan vara till nytta i relevanta fall.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1. Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antivirala medel för systemisk användning, direktverkande antiviraler, fosfonsyraderivat, ATC-kod: J05AD01.

Foskarnetnatriumhexahydrat är ett antiviralt medel med ett brett spektrum som hämmar alla kända humana virus i herpesgruppen: herpes simplexvirus typ 1 och 2, humant herpesvirus 6, varicella zoster-virus, Epstein-Barr-virus och cytomegalovirus (CMV) samt vissa retrovirus, inklusive humant immunbristvirus (hiv) i koncentrationer som inte påverkar normal celltillväxt. Foskarnetnatriumhexahydrat hämmar också det virala DNA-polymeraset från hepatit B-virus.

Foskarnetnatriumhexahydrat har en virostatisk effekt mot cytomegalovirus och herpesvirus, dvs. det undertrycker virusens tillväxt, men det kan inte eliminera cytomegalovirus eller herpesvirus. De resultat som erhållits med kliniska isolat in vitro för en 50 % reversibel hämning av replikationen av cytomegalovirus ( $IC_{50}$ ) var i genomsnitt 270  $\mu\text{mol/l}$ . Mot HSV-1 och HSV-2 varierade  $IC_{50}$ -värdena från 10  $\mu\text{mol/l}$  till 130  $\mu\text{mol/l}$ .  $IC_{50}$  för hämning av normal mänsklig celltillväxt är 1 000  $\mu\text{mol/l}$  foskarnetnatriumhexahydrat.

### **5.2. Farmakokinetiska egenskaper**

#### Absorption

Plasmanivåerna som uppmättes i en klinisk studie med en kontinuerlig intravenös infusion av 16 g/24 h (0,13-0,19 mg/kg kroppsvikt/min) av foskarnetnatriumhexahydrat är 75-265  $\mu\text{mol}$  foskarnet/l (=foskarnetnatriumhexahydrat 22,5-79,5 mg/l). Vid kontinuerlig infusion uppnås steady-state efter cirka 2 dagar.

#### Distribution

Plasmakoncentration-tid mätt med en multikompartimentmodell används för att beskriva situationen efter intravenös administrering av en singeldos av foskarnetnatriumhexahydrat hos människor. Distributionsvolymen är 0,4-0,6 l/kg kroppsvikt och koncentrationen i cerebrospinalvätskan är 10-70 % av plasmakoncentrationen. Bindningen till plasmaproteiner är under 20 %.

#### Metabolism

Foskarnetnatriumhexahydrat metaboliseras inte.

#### Eliminering

Foskarnetnatriumhexahydrat utsöndras uteslutande renalt genom glomerulär filtrering och tubulär sekretion. Njureclearance är i storleksordningen 150 ml/min. Plasmahalveringstiden vid normal njurfunktion är 2 till 4 timmar.

Den terminala halveringstiden är 1 till 8 dagar, vilket troligen beror på den långsamma frisättningen av foskarnetnatriumhexahydrat från benvävnaden.

Tabell 5 visar de farmakokinetiska parametrar som fastställts för initial behandling av CMV-infektioner hos patienter med AIDS, för administrering av foskarnetnatriumhexahydrat två gånger dagligen och tre gånger dagligen.

Tab. 5

Parameter	3 gånger dagligen: en dos på 60 mg/kg kroppsvikt var 8:e timme *	Två gånger dagligen: en dos på 90 mg/kg kroppsvikt var 12:e timme *
C <sub>max</sub> i distributionsjämvikt (µM)	589 ± 192 (24)	623 ± 132 (19)
C <sub>min</sub> i distributionsjämvikt (µM)	114 ± 91 (14)	63 ± 57 (17)
Distributionsvolym (l/kg)	0,41 ± 0,13 (12)	0,52 ± 0,20 (18)
Plasmahalveringstid (h)	4,0 ± 2,0 (24)	3,3 ± 1,4 (18)
Total kroppsclearance (l/h)	6,2 ± 2,1 (24)	7,1 ± 2,7 (18)
Njurclearance (l/h)	5,6 ± 1,9 (5)	6,4 ± 2,5 (13)
CSF/Plasma-kvot	0,69 ± 0,19 (9)**	0,66 ± 0,11 (5)***

\* Medelvärde ± standardavvikelse (antal undersökta patienter) för varje parameter

\*\* 50 mg/kg kroppsvikt var 8:e timme i 28 dagar, proverna togs 3 timmar efter avslutad entimmesinfusion

\*\*\* 90 mg/kg kroppsvikt var 12:e timme i 28 dagar, proverna togs 1 timme efter avslutad entimmesinfusion.

### 5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

#### *Kronisk toxicitet*

Studier på kronisk toxicitet har visat att njurar och ben är målorgan för toxiska effekter.

Tubulär atrofi observerades hos hundar och råttor efter höga intravenösa doser (15 och 180 mg/kg kroppsvikt) av foskarnetnatriumhexahydrat. Verkningsmekanismen för njurskador är för närvarande okänd.

Osteologiska förändringar har beskrivits som ökad osteoklastaktivitet och benresorption. Ungefär 20 % av det administrerade läkemedel absorberas i ben och brosk och deponeringen är högre hos unga och växande djur. Denna effekt har endast observerats hos hundar. En förklaring till dessa förändringar kan vara att foskarnetnatriumhexahydrat ingår i hydroxyapatiten på grund av dess strukturella likhet med fosfat.

Autoradiografiska studier visade att foskarnetnatriumhexahydrat har en klar affinitet till benvävnad. Återhämtningsstudier har visat att benförändringarna är reversibla. Foskarnetnatriumhexahydrat har visat sig påverka utvecklingen av tandemaljen hos möss och råttor. Effekterna av denna avlagring på skelettets utveckling har inte undersökts.

Andra ovanliga fynd var minskad hemoglobinkoncentration och störning av emaljbildning på framtänderna hos råttor (6-månadersstudie).

#### *Karcinogenicitet*

Den karcinogena potentialen hos foskarnetnatriumhexahydrat undersöktes hos möss och råttor efter oral administrering (250 respektive 500 mg/kg kroppsvikt). Det fanns inga tecken på cancerframkallande effekter hos varken mus eller råttor.

På grund av de DNA-polymerashämmande egenskaperna hos foskarnetnatriumhexahydrat och den relaterade genotoxiciteten vid höga koncentrationer kan man inte utesluta att långvarig infusionsterapi med höga doser av foskarnetnatriumhexahydrat kan vara cancerframkallande.

### *Mutagenicitet*

Följande mutagenitetstester har utförts med foscarnetnatriumhexahydrat:

Ames-test, muslymfomtest, SCE-test och test av kromosomavvikelse i CHO-celler, celltransformationstest och mikrokärntest i möss.

Foscarnetnatriumhexahydrat uppvisade inga genotoxiska effekter i Ames-testet, i muslymfomtestet och i SCE-bestämningen i CHO-celler. Det konstaterades att kromosomavvikelsefrekvensen i CHO-celler ökade vid höga koncentrationer av foscarnet (3,3 mmol/l utan och 10 mmol/l med metabolisk aktivering). Foscarnetnatriumhexahydrat var också aktivt i celltransformationstestet.

I mikrokärntestet vid en dos på 175 mg/kg foscarnetnatriumhexahydrat/kg kroppsvikt intravenöst hittades inga tecken på en statistiskt signifikant ökning av antalet polykromatiska erythrocyter med mikrokärnor, men det hittades vid maximal tolererbar dos på 350 mg foscarnetnatriumhexahydrat/kg kroppsvikt intravenöst.

Resultaten av dessa studier tyder på att detta ämne har en genotoxisk potential vid höga doser.

### *Reproduktionstoxikologi*

Teratogenicitetsstudier på råttor och kaniner visade en ökning av förekomsten av skelettmisbildningar efter administrering av foscarnetnatriumhexahydrat. En fertilitetsstudie på råttor och en peri- och postnatal studie på råttor visade inga biverkningar som kunde tillskrivas foscarnetnatriumhexahydrat. I dessa studier har foscarnetnatriumhexahydrat administrerats subkutant i dosintervall upp till 75 eller 150 mg/kg kroppsvikt.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1. Förteckning över hjälpämnen**

Saltsyra, utspädd (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

### **6.2. Inkompatibiliteter**

Foscarnet Tillomed är inte kompatibelt med glukoslösning  $\geq 30\%$ , Ringer-acetat, amfotericin B, aciklovirnatrium, ganciklovir, pentamidinisetionat, trimetoprim-sulfametoxazol och vankomycinhydroklorid. Foscarnet Tillomed är inte heller kompatibelt med elektrolytlösningar som innehåller tvåvärdade katjoner, t.ex.  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ . Det rekommenderas att andra läkemedel inte ges samtidigt i samma kateter.

Foscarnet Tillomed ska inte administreras tillsammans med andra läkemedel via samma infusionskanyl.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som anges i avsnitt 6.6.

### **6.3. Hållbarhet**

Oöppnat:

2 år

Efter öppning:

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart om inte öppningsmetoden utesluter risken för mikrobiell kontaminering. Om produkten inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsbetingelser.

Efter spädning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för 36 timmar vid 2-8 °C och 20-25 °C när lösningen har späts från 24 mg/ml till 12 mg/ml foskarnetnatriumhexahydrat i PVC-påsar.

Av mikrobiologiska skäl bör produkten användas omedelbart. Om användningen inte sker omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsbetingelser efter öppnande. Normalt ska förvaringstiden inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C om inte spädningen har gjorts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

#### **6.4. Särs kilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Foscarnet Tillomed bör inte förvaras under 8 °C eftersom utfällningar kan uppstå vid lägre temperaturer. Utfällningarna kvarstår även om infusionslösningen fryses och tinas igen.

Foscarnet Tillomed kan göras bruksfärdig igen om den har förvarats i kylskåp av misstag eller om infusionslösningen har utsatts för frystemperatur. Flaskan ska då skakas kraftigt flera gånger och förvaras i rumstemperatur i 4 timmar tills alla utfällningar har lösts upp helt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

#### **6.5. Förpackningstyp och innehåll**

250 ml infusionsvätska, lösning i glasflaska och gummipropp av bromobutyl med aluminiumförsegling och avrivningsflik i plast.

Förpackningsstorlekar: 1 flaska respektive 10 flaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6. Särs kilda anvisningar för destruktio n och övrig hantering**

Varje flaska med Foscarnet Tillomed ska endast användas för att behandla en patient med en singeldos.

Vid infusion i perifera vener ska lösningen spädas från 24 mg/ml foskarnetnatriumhexahydrat till 12 mg/ml foskarnetnatriumhexahydrat före användning med 50 mg/ml (5 %) glukoslösning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning.

Enskilda doser av Foscarnet Tillomed ska överföras aseptiskt till infusionspåsar av plast (PVC-påsar) av sjukhusapoteket och spädas med lika delar 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning.

Oavsiktlig kontakt av foskarnetnatriumhexahydrat med huden och ögonen kan orsaka lokal irritation och sveda. Det drabbade området ska sköljas av med mycket vatten.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Tillomed Pharma GmbH  
Mittelstrasse 5/5a  
12529 Schönefeld  
Tyskland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

38167

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

<Datum för det första godkännandet: {DD månad ÅÅÅÅ}>

<Datum för den senaste förnyelsen: {DD månad ÅÅÅÅ}>

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

30/06/2022