

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Virafosc 24 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 24 mg foskarneettinatriumheksahydraattia.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,38 g natriumia per 250 ml:n pullo.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos.

Liuos on isotoninen, ja sen pH on 7,4.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Virafosc on tarkoitettu aikuispotilaille seuraaviin käyttöaiheisiin:

- sytomegalovirus (CMV) -viremian ja CMV-taudin induktio- ja ylläpitohoito potilailla, joille on tehty hematopoeettisten kantasolujen siirto.
- CMV-retiniitin induktio- ja ylläpitohoito AIDS-potilailla.
- ylemmän ja alemman maha-suolikanavan CMV-infektioiden induktiohoito AIDS-potilailla.
- asikloviriin reagoimattomien mukokutaanisten yskänrokkovirus (HSV) -infektioiden induktiohoito AIDS-potilailla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus aikuisilla

Induktiohoito:

- *CMV-viremia potilailla, joille on tehty hematopoeettisten kantasolujen siirto*
Virafosc-valmistetta annetaan vähintään 2 viikon ajan jaksottaisina infuusioina 12 tunnin välein annoksella 60 mg/painokilo potilaalle, joiden munuaistoiminta on normaali. Annosta on säädettävä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaalle (ks. taulukko 1). Infuusion kesto ei saa olla lyhyempi kuin 1 tunti.
- *CMV-tauti potilailla, joille on tehty hematopoeettisten kantasolujen siirto*
Virafosc-valmistetta annetaan vähintään 2–3 viikon ajan (aika riippuu kliinisestä vasteesta) jaksottaisina infuusioina 8 tunnin välein annoksella 60 mg/painokilo tai 12 tunnin välein

annoksella 90 mg/painokilo potilaille, joiden munuaistoiminta on normaali. Annosta on säädettävä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. taulukko 1). Infuusion kesto ei saa olla lyhyempi kuin 2 tuntia annoksella 90 mg/kg kahdesti vuorokaudessa eikä lyhyempi kuin 1 tunti annoksella 60 mg/kg kolmesti vuorokaudessa.

- *CMV-retiniitti AIDS-potilailla*
Virafosc-valmistetta annetaan 3 viikon ajan (aika riippuu kliinisestä vasteesta) jaksottaisina infuusioina 8 tunnin välein annoksella 60 mg/painokilo tai 12 tunnin välein annoksella 90 mg/painokilo potilaille, joiden munuaistoiminta on normaali. Annosta on säädettävä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. taulukko 1). Infuusion kesto ei saa olla lyhyempi kuin 2 tuntia annoksella 90 mg/kg kahdesti vuorokaudessa eikä lyhyempi kuin 1 tunti annoksella 60 mg/kg kolmesti vuorokaudessa.
- *Ylemmän ja alemman maha-suolikanavan CMV-infektiot*
Virafosc-valmistetta annetaan jaksottaisina infuusioina 12 tunnin välein annoksella 90 mg/painokilo potilaille, joiden munuaistoiminta on normaali. Useimmilla potilailla oireiden remissio saavutetaan 2–4 viikon kuluessa. Annosta on säädettävä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. taulukko 1). Infuusion kesto ei saa olla lyhyempi kuin 2 tuntia.
- *Asikloviiriin reagoimattomat mukokutaaniset HSV-infektiot*
Virafosc-valmistetta annetaan 2–3 viikon ajan, tai kunnes leesiot ovat parantuneet, jaksottaisina infuusioina 8 tunnin välein annoksella 40 mg/painokilo potilaille, joiden munuaistoiminta on normaali. Annosta on säädettävä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. taulukko 1). Infuusion kesto ei saa olla lyhyempi kuin 1 tunti.

Munuaistoiminnan ja kaikkien annosmuutosten säännöllinen seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 4.4). Infektion uusiutumisen tapauksessa hoitokuuri voidaan toistaa.

Taulukko 1: Virafosc-induktiohoidon annostus

Kreatiniinin puhdistuma	CMV-viremia (hematopoeettisten kantasolujen siirto)	CMV-tauti (hematopoeettisten kantasolujen siirto) ja CMV-retiniitti (AIDS)	CMV-tauti (hematopoeettisten kantasolujen siirto), CMV-retiniitti (AIDS) ja ylemmän ja alemman maha-suolikanavan CMV-infektiot	HSV-infektio
	Annoksella 60 mg/kg		Annoksella 90 mg/kg	Annoksella 40 mg/kg
(ml/kg/min)	(mg/kg)		(mg/kg)	(mg/kg)
> 1,4	60 **	60 ***	90 **	40 ***
> 1,0 – ≤ 1,4	45 **	45 ***	70 **	30 ***
> 0,8 – ≤ 1,0	35 **	35 ***	50 **	20 ***
> 0,6 – ≤ 0,8	25 **	40 **	80 *	25 **
> 0,5 – ≤ 0,6	20 **	30 **	60 *	20 **
> 0,4 – ≤ 0,5	15 **	25 **	50 *	15 **
< 0,4	Hoitoa ei suositella	Hoitoa ei suositella	Hoitoa ei suositella	Hoitoa ei suositella

* 24 tunnin välein (= kerran vuorokaudessa)
* 12 tunnin välein (= kahdesti vuorokaudessa)
*** 8 tunnin välein (= kolmesti vuorokaudessa)

Ylläpitohoito:

Ylläpitoehdön riskejä on arvioitava suhteessa hyötyihin.

- *CMV-viremia potilailla, joille on tehty hematopoeettisten kantasolujen siirto*

Ylläpitoehdona, CMV-viremian induktioehdön jälkeen, Virafosc-valmistetta annetaan seitsemänä päivänä viikossa niin kauan kuin hoidosta katsotaan olevan hyötyä. Potilaalle, joiden munuaistoiminta on normaali, ylläpitoannos on 90–120 mg/kg kerran vuorokaudessa 2 tunnin kestoisena infuusiona. Annosta on säädettävä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaalle (ks. taulukko 2). Infuusion kesto ei saa olla lyhyempi kuin 2 tuntia.

Jos potilaan infektio pahenee ylläpitoehdön aikana, induktiohoito voidaan toistaa.

- *CMV-tauti potilailla, joille on tehty hematopoeettisten kantasolujen siirto*

Ylläpitoehdona, CMV-viremian induktioehdön jälkeen, Virafosc-valmistetta annetaan seitsemänä päivänä viikossa niin kauan kuin hoidosta katsotaan olevan hyötyä. Potilaalle, joiden munuaistoiminta on normaali, ylläpitoannos on 90–120 mg/kg kerran vuorokaudessa 2 tunnin kestoisena infuusiona. Annosta on säädettävä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaalle (ks. taulukko 2). Infuusion kesto ei saa olla lyhyempi kuin 2 tuntia.

Jos potilaan infektio pahenee ylläpitoehdön aikana, induktiohoito voidaan toistaa.

- *CMV-retiniitti AIDS-potilailla*

Ylläpitoehdona, CMV-retiniitin induktioehdön jälkeen, Virafosc-valmistetta annetaan seitsemänä päivänä viikossa niin kauan kuin hoidosta katsotaan olevan hyötyä. Potilaalle, joiden munuaistoiminta on normaali, ylläpitoannos on 90 mg/kg kerran vuorokaudessa 2 tunnin kestoisena infuusiona. Potilaalle, joiden induktiohoito on toistettu relapsin vuoksi, tai joiden retiniitti pahenee, annoksen suurentamista enintään 120 mg:aan/kg/vrk voidaan harkita, jos potilas on sietänyt pienemmän annoksen hyvin. Annosta on säädettävä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaalle (ks. taulukko 2). Infuusion kesto ei saa olla lyhyempi kuin 2 tuntia.

Jos potilaan retiniitti pahenee ylläpitoehdön aikana, induktiohoito voidaan toistaa. Hoitoa foskarneetin ja gansikloviirin yhdistelmällä voidaan harkita potilaalle, joilla on vaikeahoitoinen uusiutuva CMV-retiniitti. Yhdistelmäehdön siedettävyyden on tällöin huomioitava. Fyysisen yhteensopimattomuuden vuoksi foskarneettia ja gansikloviiria ei saa sekoittaa keskenään.

Taulukko 2: Virafosc-ylläpitoehdön annostus

Kreatiniinin puhdistuma (ml/min/kg)	(mg/kg 2 tunnin kestoisena infuusiona)	
> 1,4	90 *	120 *
> 1,0 – ≤ 1,4	70 *	90 *
> 0,8 – ≤ 1,0	50 *	65 *
> 0,6 – ≤ 0,8	80 #	105 #
> 0,5 – ≤ 0,6	60 #	80 #
> 0,4 – ≤ 0,5	50 #	65 #
< 0,4	Hoitoa ei suositella	Hoitoa ei suositella
* 24 tunnin välein (= kerran vuorokaudessa)		
# 48 tunnin välein		

Asikloviiriin reagoimattomien HSV-infektioiden uudelleen hoito

Virafosc-ylläpitohoitoa hoidetun asikloviiriin reagoimattoman HSV-infektion uusiutumiseen ei ole tutkittu riittävästi. Uusiutumisen tapauksessa viruksen reagoimattomuus asikloviiriin on vahvistettava uudelleen, joko antamalla asianmukaista asikloviirihoitoa (5–10 mg/kg 10 päivän ajan) ja toteamalla vasteen riittämättömyys tai *in vitro* -testien avulla.

Nesteytys

Munuaistoksisuutta voidaan vähentää potilaan asianmukaisella nesteyttämisellä. Potilaalle on suositeltavaa antaa 0,5–1,0 litraa fysiologista keittosuolaliuosta infuusiona ennen ensimmäistä Virafosc-infuusiota ja tämän jälkeen 0,5–1,0 litraa fysiologista keittosuolaliuosta kuhunkin jaksoittaiseen Virafosc-infuusioon lisättyinä.

Myös suun kautta nesteyttäminen on mahdollista. Tällöin potilaan on juotava 0,5–1,0 litraa keittosuolaliuosta ennen Virafosc-infuusiota ja sen jälkeen. Nesteyttämistä saa käyttää vain potilaille, joille se sopii.

Annostus dialyysipotilailla

Virafosc-valmistetta ei suositella hemodialyysipotilaille. Annostuksesta näille potilaille ei ole olemassa suosituksia.

Annostus iäkkäillä potilailla

Kuten aikuisilla potilailla.

Annostus pediatrisilla potilailla

Foskarneetin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu. Ks. kohdat 4.4 ja 5.3.

Annostus munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta on pienennettävä kreatiniinin puhdistuman mukaan edellä olevan taulukon mukaisesti. Annosta ei tarvitse muuttaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Antotapa

Virafosc on annettava laskimoon, joko keskuslaskimokatetrin kautta tai suoraan ääreislaskimoon.

Keskuslaskimokatetrin kautta annettavaan infuusioon voidaan käyttää foskarneetti 24 mg/ml -liuosta. **Ääreislaskimoon** annettaessa suositellaan liuoksen laimentamista 12 mg/ml:n pitoisuuteen 5-prosenttisella glukosiliuoksella tai fysiologisella keittosuolaliuoksella.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Varoitus - Virafosc-valmistetta ei saa antaa nopeana injektiona laskimoon.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Virafosc-valmistetta saa määrätä vain asiaankuuluva erikoislääkäri.

Virafosc-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt. Koska munuaistoiminnan heikentymistä saattaa esiintyä milloin tahansa Virafosc-hoidon aikana, seerumin kreatiinipitoisuutta on seurattava joka toinen päivä induktiohoidon aikana ja kerran viikossa ylläpitohoidon aikana, ja annosta on säädettävä munuaistoiminnan mukaan. Asianmukaista nestetasapainoa on ylläpidettävä kaikilla potilailla (ks. kohta 4.4). Jos potilaalla on munuaissairaus tai

potilas saa hoitoa muilla munuaistoksisilla lääkevalmisteilla, munuaistoimintaa on seurattava huolellisesti (ks. kohta 4.5).

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,38 mg natriumia per 250 ml:n pullo, joka vastaa 69 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Virafosc-valmisteen suurin suositeltu vuorokausiannos on 12 g (180 mg/kg/vrk keskimääräiselle 70 kg:n painoiselle potilaalle), joka vastaa 138 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin päivittäisestä enimmäissaannista.

Virafosc-valmisteen katsotaan sisältävän suuren määrän natriumia. Tämä on huomioitava erityisesti silloin, jos potilaalla on ruokavalion natriumrajoitus. Valmisteen käyttöä on vältettävä, jos potilas ei siedä kuormitusta keittosuolaliuoksella (esim. sydänlihassairauden vuoksi).

Koska Virafosc-valmisteella on taipumus kelatoida bivalentteja metalli-ioneja, kuten kalsiumia, Virafosc-valmisteen antoon saattaa liittyä seerumin ionisoidun kalsiumin pitoisuuden akuuttia laskua, joka on suhteessa Virafosc-infusion nopeuteen ja joka ei välttämättä näy seerumin kalsiumin kokonaispitoisuudessa. Potilaan elektrolyyttipitoisuudet, etenkin kalsium ja magnesium, on mitattava ennen Virafosc-hoidon aloittamista ja hoidon aikana, ja liian pienet pitoisuudet on korjattava.

Foskarneetin käyttöön on liittynyt QT-ajan pidentymisen tapauksia ja harvinaisemmin kääntyvien kärkien takykardian tapauksia (ks. kohta 4.8). Potilaita, joilla tiedetään esiintyvän sydämen johtumisajan, etenkin QTc-ajan, pidentymistä, tai joilla on merkittäviä elektrolyyttihäiriöitä (hypokalemia, hypomagnesemia), bradykardiaa, taustalla oleva sydänsairaus, kuten kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, tai jotka käyttävät lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa, on seurattava huolellisesti kammioarytmian lisääntyneen riskin vuoksi. Potilaita on neuvottava ilmoittamaan kaikista sydänoireista viipymättä.

Virafosc kertyy hampaisiin, luihin ja rustoihin. Eläinkokeissa kertyminen oli suurempaa nuorilla eläimillä. Virafosc-valmisteen turvallisuutta ja vaikutusta luuston kehitykseen lapsilla ei ole tutkittu. Ks. kohta 5.3.

Virafosc-hoitoon on liittynyt kouristuskohtauksia, jotka ovat liittyneet muutoksiin plasman mineraali- ja elektrolyyttipitoisuuksissa. Epileptisten sarjakohtausten tapauksia on raportoitu. Näin ollen potilaita on seurattava huolellisesti tällaisten muutosten ja niiden mahdollisten jälkiseurausten varalta. Mineraali- ja elektrolyyttisten anto saattaa olla tarpeen.

Virafosc-valmiste erittyy virtsaan suurina pitoisuuksina, mikä saattaa aiheuttaa huomattavaa sukupuolielinten ärsytystä ja/tai haavaumia. Ärsytyksen ja haavaumien välttämiseksi on suositeltavaa kiinnittää erityistä huomiota henkilökohtaiseen hygieniaan. Sukupuolielinten alueen peseminen jokaisen virtsaamisen jälkeen on suositeltavaa.

Mikäli potilaalla esiintyy parestesiaa raajoissa tai pahoinvointia, infuusionopeuden pienentäminen on suositeltavaa.

Jos diureettien käyttö on tarpeen, on suositeltavaa käyttää tiatsideja.

Resistenssin muodostuminen: Jos Virafosc-valmisteen anto ei johda terapeutiseen vasteeseen tai oireet pahenevat alkuvaiheessa saadun vasteen jälkeen, tämä saattaa johtua virusten vähentyneestä herkyydestä foskarneetille. Tässä tapauksessa on harkittava Virafosc-hoidon lopettamista ja vaihtamista toiseen asianmukaiseen lääkevalmisteeseen.

Kun Virafosc-valmistetta annetaan CMV-viremiaan, potilasta on seurattava huolellisesti elinspesifisen infektion varalta. Jos infektiioireita ilmenee, annostus on heti muutettava CMV-tautia koskevan annostuksen mukaiseksi (ks. kohta 4.2) ja muihin asianmukaisiin toimenpiteisiin on ryhdyttävä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska Virafosc saattaa heikentää munuaistoimintaa, additiivinen toksisuus on mahdollista, jos valmistetta käytetään yhdistelmänä muiden munuaistoksisten lääkkeiden, kuten aminoglykosidien, amfoterisiini B:n, siklosporiini A:n, asikloviirin, metotreksaatin ja takrolimuusin, kanssa. Virafosc voi myös pienentää seerumin ionisoidun kalsiumin pitoisuutta, minkä vuoksi äärimmäinen varovaisuus on tarpeen, jos valmistetta käytetään samanaikaisesti muiden seerumin kalsiumpitoisuuteen tunnetusti vaikuttavien lääkkeiden, kuten laskimoon annettavan pentamidiinin, kanssa. Munuaisten vajaatoimintaa ja oireellista hypokalsemiaa (Trousseau ja Chvostekin oireita) on havaittu Virafosc-valmisteen ja laskimoon annettavan pentamidiinin samanaikaisessa käytössä.

Munuaistoiminnan poikkeavuutta on raportoitu Virafosc-valmisteen ja ritonaviirin ja/tai sakinaviirin samanaikaisessa käytössä.

Mahdollisesti lisääntyneen QT-ajan pidentymisen ja kääntyvien kärkien takykardian riskin vuoksi Virafosc-valmistetta on käytettävä varoen QT-aikaa tunnetusti pidentävien lääkkeiden kanssa. Tällaisia ovat varsinkin luokan IA rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini), luokan III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli) ja neuroleptit. Potilaan sydämen toimintaa on seurattava huolellisesti samanaikaisessa käytössä.

Virafosc-valmisteella ei ole farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia tsidovudiinin (atsidotymidiinin), gansikloviirin, didanosinin, tsalsitabiinin tai probenesidin kanssa.

Farmakologiset yhteisvaikutukset (infuusiota koskevat yhteensopimattomuudet) on kuvattu kohdassa 6.2.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja Virafosc-valmisteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen. Eläinkokeissa ei ole raportoitu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehillä ja naisilla

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

Raskaus

Ei ole riittävästi tietoja foskarneetin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on raportoitu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Virafosc-valmistetta saa antaa raskaana oleville naisille vain, jos se on täysin välttämätöntä, jos turvallisia vaihtoehtoja ei ole olemassa ja jos hoitoa ei voida lopettaa.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö foskarneetti rintamaitoon. Eläinkokeet kuitenkin viittaavat foskarneetin rintamaitoon erittymiseen (ks. kohta 5.3). Imeväisiin kohdistuvien haittavaikutusten riskin vuoksi imettäminen on lopetettava ennen hoidon aloittamista. Naisten, joilla on HIV-infektio, ei pidä imettää HI-viruksen imeväiseen siirtymisen välttämiseksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Virafosc-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Sairaus itsessään sekä mahdolliset Virafosc-valmisteen haittavaikutukset (kuten huimaus ja kouristuskohdaukset, ks. kohta 4.8) voivat heikentää ajokykyä ja koneidenkäyttökykyä. Lääkärin on suositeltavaa keskustella asiasta potilaan kanssa ja antaa potilaalle yksilöllinen, sairauden vaikeusasteeseen ja lääkkeen sietoon perustuva suositus.

4.8 Haittavaikutukset

Suurin osa Virafosc-valmistetta saavista potilaista on vaikeasti immuunipuutteisia ja sairastaa vakavia virusinfektioita. Potilaan fyysinen tila, taustalla olevan sairauden vaikeusaste, muut infektiot ja muut samanaikaiset hoidot vaikuttavat osaltaan Virafosc-valmisteen käytön aikana havaittaviin haittatapahtumiin.

Virafosc-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa raportoidut haittavaikutukset on esitetty alla olevassa taulukossa. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokan ja seuraavien yleisyysluokkien mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Huom: Kliinisissä tutkimuksissa ei huolehdittu johdonmukaisesti potilaiden nesteyttämisestä ja elektrolyyttitasapainon seuraamisesta. Joidenkin haittatapahtumien yleisyys on pienempi kuin näissä tutkimuksissa, kun tämänhetkisiä suosituksia noudatetaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Taulukko 3: Haittatapahtumien yleisyys

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Tapahtuma
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Granulosytopenia, anemia
	Yleinen	Leukopenia, trombositopenia, neutropenia
	Melko harvinainen	Pansytopenia
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Sepsis
	Tuntematon	Yliherkkyys (mukaan lukien anafylaktiset reaktiot), anafylaktoidiset reaktiot
Umpieritys	Tuntematon	Diabetes insipidus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Ruokahalun heikentyminen, hypokalemia, hypomagnesemia, hypokalsemia
	Yleinen	Hyperfosfatemia, hyponatremia, hypofosfatemia, veren alkalisen fosfataasin nousu, veren laktaattidehydrogenaasin nousu, hyperkalsemia, kuivuminen
	Melko harvinainen	Asidoosi
	Tuntematon	Hypernatremia
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Aggressiivisuus, kiihtyneisyys, ahdistuneisuus, sekavuus, masentuneisuus, hermostuneisuus
Hermosto	Hyvin yleinen	Huimaus, päänsärky, parestesia
	Yleinen	Koordinaatiohäiriö, kouristuskohtaus, hypoestesia, tahattomat lihassupistukset, perifeerinen neuropatia, vapina
	Tuntematon	Enkefalopatia
Sydän	Yleinen	Palpitaatio, takykardia
	Tuntematon	QT-ajan pidentymä EKG:ssa, kammioarytmia, kääntyvien kärkien takykardia
Verisuonisto	Yleinen	Hypertensio, hypotensio, tromboflebiitti ^a
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli, pahoinvointi, oksentelu
	Yleinen	Vatsakipu, ummetus, dyspepsia, haimatulehdus, maha-suolikanavan verenvuoto
	Tuntematon	Ruokatorven haavauma

Maksa ja sappi	Yleinen	Maksan toiminnan poikkeavuus
Iho ja ihonalainen	Hyvin yleinen	Ihottuma
	Yleinen	Kutina
	Melko harvinainen	Nokkosihottuma, angioedeema
	Tuntematon	Erythema multiforme, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens Johnsonin oireyhtymä ^b
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihaskipu
	Tuntematon	Lihashoikkous, myopatia, lihastulehdus, rabdomyolyyysi
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleinen	Munuaisten vajaatoiminta
	Yleinen	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, dysuria, polyuria, proteinuria
	Melko harvinainen	Glomerulonefriitti, nefroottinen oireyhtymä, munuaistiehyiden häiriö
	Tuntematon	Munuaiskipu, renaalinen tubulaarinen asidoosi, munuaistiehyiden nekroosi, munuaisten kidesairaus, hematuria
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Epämiellyttävät tuntemukset ja haavaumat sukupuolielimissä ^c
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Voimattomuus, vilunväristykset, väsymys, kuume
	Yleinen	Yleinen huonovointisuus, turvotus, rintakipu ^d , injektiokohdan kipu, injektiokohdan tulehdus
	Tuntematon	Ekstravasaatio
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Veren kreatiniinin nousu, hemoglobiinin lasku
	Yleinen	Kreatiniinin puhdistuman pienentyminen, EKG:n poikkeavuus, gammaglutamyyli transferaasin nousu, alaniini aminotransferaasin nousu, aspartaatti aminotransferaasin nousu, lipaasin nousu
	Melko harvinainen	Amylaasin nousu, veren kreatinikinaasin nousu

^a Ääreislaskimoiden tromboflebiittia on havaittu laimentamattoman foskarneettiliuoksen infusoimisen jälkeen.

^b Äkillisiä rakkulaisia ihottumia mukaan lukien erythema multiformea, toksista epidermaalista nekrolyysia ja Stevens Johnsonin oireyhtymää on raportoitu. Useimmista näistä tapauksista potilaat ottivat muita lääkkeitä, jotka on yhdistetty toksiseen epidermaaliseen nekrolyysiin ja Stevens Johnsonin oireyhtymään.

^c Foskarneetti erittyy virtsaan suurina pitoisuuksina, mikä saattaa aiheuttaa huomattavaa ärsytystä ja/tai haavaumia sukupuolielinten alueella, etenkin pitkään jatkuneen hoidon jälkeen.

^d Ohimenevää rintakipua on raportoitu osana foskarneetin aiheuttamia infuusioreaktioita.

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 seuraavalle taholle:

www.sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Virafosc-valmisteen käytössä on raportoitu yliannostuksia, joista suurin on ollut noin 20-kertainen suositeltu annos. Osa tapauksista oli suhteellisia yliannostuksia, jotka johtuivat siitä, ettei annosta säädetty heti potilaille, joiden munuaistoiminta oli heikentynyt.

Osassa tapauksista yliannostuksen ei raportoitu aiheuttaneen kliinisiä jälkiseurauksia.

Virafosc-valmisteen yliannostusten yhteydessä raportoidut haittavaikutukset ovat yhdenmukaisia lääkkeen tunnetun haittavaikutusprofiilin kanssa.

Hemodialyysi lisää Virafosc-valmisteen eliminoitumista, ja siitä saattaa olla hyötyä oleellisissa tapauksissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, virukseen vaikuttavat lääkeaineet, fosfonihapon johdokset, ATC-koodi: J05AD01.

Vaikutusmekanismi

Antiviraaliset ominaisuudet

Foskarneetti on antiviraalinen aine, jolla vaikuttaa soluviljelmässä selektiivisesti kaikkiin tunnettuihin ihmisen herpesryhmän viruksiin (tyypin 1 ja 2 Herpes simplex -viruksiin, Varicella zoster -virukseen, Epstein-Barrin virukseen ja sytomegalovirukseen [CMV]) sekä joihinkin retroviruksiin, mukaan lukien ihmisen immuunikatovirukseen (HIV). Lisäksi foskarneetti estää hepatiitti B -viruksen DNA-polymeraasia.

Foskarneetin antiviraalinen vaikutus perustuu virusspesifisen DNA-polymeraasin ja käänteiskopioijaentsyymien suoraan estoon. Foskarneetti ei vaadi aktivoitumista tymidiinikinaasin tai muiden kinaasien välityksellä tapahtuvan fosforylaation avulla, minkä vuoksi se vaikuttaa *in vitro* HSV-mutantteihin, joilta tymidiinikinaasi puuttuu.

Gansikloviiriin reagoimattomat CMV-kannat ovat yleensä herkkiä foskarneetille.

Kliininen teho ja turvallisuus

In vitro -testien hyöty *in vivo* -tehokkuuden ennustamisessa on rajallinen. Foskarneettipitoisuus, joka estää CMV:n replikaatiota soluviljelmässä, riippuu testiolosuhteista. Foskarneetin keskimääräinen IC₅₀ yli 100:ssa CMV-isolaatissa oli noin 270 µmol/l. Ihmisen solujen korjautuvaa toksisuutta havaittiin 500–1000 µmol/l:n foskarneettipitoisuuksilla.

Mikäli foskarneetille ei saada kliinistä vastetta, virusisolaatin herkkyys foskarneetille on testattava.

Terapeuttiset ominaisuudet

CMV-viremia potilailla, joille on tehty hematopoieettisten kantasolujen siirto

Foskarneetin (n = 110) tehoa CMV-viremian hoidossa allogeenisen hematopoieettisten kantasolujen siirron jälkeen arvioitiin kliinisessä prospektiivisessä pivotaalitutkimuksessa, jossa sitä verrattiin gansikloviiriin (n = 103). Kahden viikon induktiohoidon jälkeen Virafosc-valmisteen havaittiin olevan yhtä tehokas kuin gansikloviiri. Niiden eloonjääneiden potilaiden osuus, joilla ei esiintynyt tapahtumia 180 päivän kuluessa siirrosta (tapahtumiksi määriteltiin CMV-taudin ilmaantuminen tai kuolema mistä tahansa syystä) (ensisijainen päätetapahtuma) oli 66 % foskarneettiryhmässä ja 73 % gansikloviiriryhmässä. Ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (p = 0,6, log rank -testi).

CMV-tauti potilailla, joille on tehty hematopoieettisten kantasolujen siirto

Julkaistun kirjallisuuden mukaan Virafosc-valmisteen anto CMV-tautiin (induktiohoitoannoksella 180 mg/kg/vrk ja ylläpitohoitoannoksella 90–120 mg/kg/vrk) tilanteissa, joissa potilas ei sietänyt gansikloviirihoitoa tai ei reagoanut gansikloviirihoitoon resistenssin vuoksi, johti CMV-taudin lievittymiseen.

CMV-retiniitti AIDS-potilailla

Virafosc stabiloii verkkokalvovalesiot noin 90 %:lla potilaista 2–3 viikon induktiohoidon jälkeen. Koska CMV yleensä aiheuttaa piileviä infektioita ja koska foskarneetin vaikutus on ainoastaan virustaattinen, useimmilla pitkäaikaisesti immuunipuutteisilla potilailla esiintyy kuitenkin relapseja. Kerran päivässä annettava ylläpitohoito annoksella 90–120 mg/kg/vrk induktiohoidon päättymisen jälkeen viivästyttää retiniitin etenemistä. Potilailla, joiden retiniitti etenee ylläpitohoidon aikana tai hoidon lopettamisen jälkeen, induktiohoidon toistamisen on osoitettu olevan yhtä tehokas kuin alkuperäinen induktiohoito.

Ylemmän ja alemman maha-suolikanavan CMV-infektiot AIDS-potilailla

Potilailla, joilla oli vahvistettu ylemmän ja alemman maha-suolikanavan CMV-infektio, 2–4 viikon induktiohoito annoksella 90 mg/kg kahdesti vuorokaudessa lievitti oireita 80 %:lla potilaista ja sai aikaan makroskooppista paranemista 72 %:lla potilaista. Mikroskooppisessa tutkimuksessa 61 %:lla potilaista havaittiin parannusta tulehduksen voimakkuudessa ja 80 %:lla potilaista CMV-inklusiokappaleiden määrä oli pienentynyt huomattavasti tai kappaleita ei enää havaittu. Ylläpitohoitoa käytetään joissakin tapauksissa induktiohoidon päätyttyä.

Asikloviiriin reagoimattomat HSV-infektiot immuunipuutteisilla potilailla

Prospektiivisessa satunnaistetussa tutkimuksessa AIDS-potilaiden leesiot paranivat 11–25 päivän kuluessa, potilaiden kipu lievittyi täysin 9 päivän kuluessa ja potilaiden HSV-viruseritys loppui 7 päivän kuluessa.

5.2 Farmakokineetiikka

Jakautuminen

Seitsemän päivää ihmisille annetun foskarneettihoidon päättymisen jälkeen enintään 20 % kumulatiivisesta laskimoon annetusta annoksesta ei ole erittynyt virtsaan, ja sen voidaan olettaa kertyneen luukudokseen. Molekulaarinen samankaltaisuus fosfaatin ja pyrofosfaatin kanssa sekä kyky muodostaa metalli-ionikomplekseja, mukaan lukien kalsiumionien kanssa, ovat todennäköiset syyt foskarneetin havaittuun nopeaan vaihduntaan kalkkikertymien, mukaan lukien epäorgaanisen luumatriksin, kanssa. Foskarneetin epäorgaaniseen luumatriksiin sitoutumisen ei tiedetä vaikuttavan luuytimeen.

Sitoutuminen ihmisen plasman proteiineihin on vähäistä (< 20 %). Foskarneetin vakaan tilan jakautumistilavuus on 0,4–0,6 l/kg.

Foskarneetti jakautuu aivo-selkäydinnesteeseen. HIV-infektion saaneilla potilailla pitoisuuden on havaittu olevan 13–68 % plasman pitoisuudesta.

Metaboloituminen

Metabolista muuntumista ei tapahdu.

Eliminaatio

Ihmisen laskimoon annetun foskarneetin pitoisuus plasmassa pienenee trieksponentiaalisesti eri puoliintumisajoilla. Kolmen vaiheen puoliintumisajat olivat keskimäärin 0,45 tuntia, 3,3 tuntia ja 18 tuntia.

Foskarneetti eliminoituu munuaisten glomerulussuodatuksen ja tubulaarisen erityksen kautta. Munuaispuhdistuma on noin 150 ml/min.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Foskarneetin anto ihon alle aiheutti luustopoikkeavuuksia rotilla ja kaniineilla ihmisen terapeutista altistusta pienemmällä systeemisellä altistuksella.

Luustomuutokset käsittivät osteoklastien aktiivisuuden ja luuresorption lisääntymisen. Noin 20 % annetusta annoksesta imeytyy luu- ja rustokudokseen, ja kertyminen on suurempaa nuorilla ja kasvavilla eläimillä. Tämä vaikutus on havaittu ainoastaan koirilla. Syy näihin muutoksiin saattaa olla foskarneetin rakenteellinen samankaltaisuus fosfaatin kanssa ja siitä johtuva foskarneetin yhdistymisen hydroksiapatiittiin. Autoradiografiset tutkimukset osoittivat foskarneetilla olevan voimakas affiniteetti luukudokseen. Haittavaikutusten paranevuutta koskevissa tutkimuksissa luustomuutosten havaittiin olevan korjautuvia. Foskarneettinatriumin on osoitettu vaikuttavan haitallisesti hammaskiilteen muodostumiseen hiirillä ja rotilla. Tällaisen kertymisen vaikutuksia luuston kehitykseen ei ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Suolahappo (E 507) (pH:n säätöä varten)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Virafosc ei ole yhteensopiva seuraavien kanssa: 30-prosenttinen glukoosiliuos, Ringerin asetaattiliuos, amfoterisiini B, asikloviiri, gansikloviiri, pentamidiini, trimetopriimi/sulfametoksatsoli, vankomysiinihydrokloridi ja kalsiumia sisältävät liuokset. On suositeltavaa, ettei Virafosc-valmistetta infusoida samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa saman infuusioletkun kautta.

Virafosc on yhteensopiva seuraavien kanssa: 0,9-prosenttinen keittosuolaliuos, 5-prosenttinen glukoosiliuos ja 10-prosenttinen glukoosiliuos.

6.3 Kesto aika

Avaamattomana: 2 vuotta.

Avattuna: Kun pullon steriiliyden varmistava sinetti on rikottu, liuos on mikrobiologisesti kannalta käytettävä 24 tunnin kuluessa. Jos liuosta ei käytetä heti, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ne normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa.

6.4 Säilytys

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

Jääkaappisäilytys tai altistaminen jäätymispisteen alittaville lämpötiloille voi aiheuttaa saostumista. Saostunut valmiste voidaan palauttaa liuokseksi pitämällä pulloa huoneenlämmössä ja ravistamalla sitä toistuvasti.

Avatun ja/tai laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohdat 6.3 ja 6.6.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Yhden 250 ml:n lasipullon sisältävä pakkaus.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yksittäin käyttökuntoon saatetut foskarneettiannokset voidaan siirtää aseptisesti muovisiin infuusiopusseihin. Fysikaalinen ja kemiallinen säilyvyys foskarneettiliuokselle ja sen 1:1-laimennoksille fysiologisen keittosuolaliuoksen tai 5-prosenttisen glukoosiliuoksen kanssa on 7 vuorokautta PVC-pusseissa. Laimennettuja liuoksia ei kuitenkaan pidä säilyttää kauemmin kuin 24 tuntia, ja ne on säilytettävä jääkaapissa.

Foskarneetin joutuminen vahingossa iholle tai silmiin saattaa aiheuttaa paikallista ärsytystä ja polttavaa tunnetta. Vahingossa altistunut alue on huuhdeltava vedellä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

CampusPharma AB
Karl Gustavsgatan 1A
411 25 Göteborg
Sverige

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

40482

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.11.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.02.2023

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Virafosc 24 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 24 mg foskarnetnatriumhexahydrat.

Hjälpämne med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 1,38 g natrium per 250 ml flaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

Klar och färglös lösning.

Lösningen är isoton med ett pH på 7,4.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Virafosc är avsett för vuxna patienter för följande indikationer:

- Hos patienter som genomgått hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT); induktions- och underhållsbehandling av cytomegalovirus (CMV), viremi och CMV-sjukdom.
- Induktions- och underhållsbehandling av CMV-retinit hos patienter med aids.
- Induktionsbehandling av CMV-infektioner i övre och nedre magtarmkanalen hos patienter med aids.
- Induktionsbehandling av mukokutana herpes simplexvirus (HSV)-infektioner i övre och nedre magtarmkanalen hos patienter med aids som inte svarat på aciklovirbehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering hos vuxna

Induktionsbehandling:

- *CMV-viremi hos patienter som genomgått HSCT*
Virafosc ges under minst 2 veckor, som intermittenta infusioner var 12:e timme i dosen 60 mg/kg kroppsvikt hos patienter med normal njurfunktion. Dosen måste justeras för patienter med nedsatt njurfunktion (se tabell 1). Infusionstiden ska inte vara kortare än 1 timme.
- *CMV-sjukdom hos patienter som genomgått HSCT*
Virafosc ges under minst 2-3 veckor, beroende på klinisk respons, som intermittenta infusioner var 8:e timme i dosen 60 mg/kg kroppsvikt eller var 12:e timme i dosen 90 mg/kg kroppsvikt

hos patienter med normal njurfunktion. Dosen måste justeras för patienter med nedsatt njurfunktion (se tabell 1). Infusionstiden ska inte vara kortare än två timmar för dosen 90 mg/kg två gånger dagligen eller en timme för dosen 60 mg/kg tre gånger dagligen.

- *CMV-retinit hos patienter med aids*
Virafosc ges under 3 veckor, beroende på klinisk respons, som intermittenta infusioner var 8:e timme i dosen 60 mg/kg kroppsvikt eller var 12:e timme i dosen 90 mg/kg kroppsvikt hos patienter med normal njurfunktion. Dosen måste justeras för patienter med nedsatt njurfunktion (se tabell 1). Infusionstiden ska inte vara kortare än två timmar för dosen 90 mg/kg två gånger dagligen eller en timme för dosen 60 mg/kg tre gånger dagligen.
- *CMV-infektioner i övre och nedre magtarmkanalen*
Virafosc ges som intermittenta infusioner var 12:e timme i dosen 90 mg/kg kroppsvikt hos patienter med normal njurfunktion. De flesta patienter upplever remission av symtom inom 2-4 veckor. Dosen måste justeras för patienter med nedsatt njurfunktion (se tabell 1). Infusionstiden ska inte vara kortare än två timmar.
- *Mukokutana herpes simplex virus-infektioner som inte svarat på aciklovir*
Virafosc ges under 2-3 veckor, eller tills lesionerna har läkt ut, som intermittenta infusioner var 8:e timme i dosen 40 mg/kg kroppsvikt hos patienter med normal njurfunktion. Dosen måste justeras för patienter med nedsatt njurfunktion (se tabell 1). Infusionstiden ska inte vara kortare än en timme.

Regelbunden monitorering av njurfunktionen och eventuell dosjustering rekommenderas (se avsnitt 4.4). Vid recidiv kan behandlingen upprepas.

Tabell 1: Doseringsregim för Virafosc som induktionsbehandling

Kreatinin-clearance	CMV-viremi (HSCT)	CMV-sjukdom (HSCT) och CMV-retinit (aids)	CMV-sjukdom (HSCT), CMV-retinit (aids) och CMV i GI-kanalen	HSV-infektion
	Behandlingsregim för 60 mg/kg		Behandlingsregim för 90 mg/kg	Behandlingsregim för 40 mg/kg
(ml/kg/min)	(mg/kg)		(mg/kg)	(mg/kg)
> 1,4	60 **	60 ***	90 **	40 ***
> 1,0 till ≤ 1,4	45 **	45 ***	70 **	30 ***
> 0,8 till ≤ 1,0	35 **	35 ***	50 **	20 ***
> 0,6 till ≤ 0,8	25 **	40 **	80 *	25 **
> 0,5 till ≤ 0,6	20 **	30 **	60 *	20 **
> 0,4 till ≤ 0,5	15 **	25 **	50 *	15 **
< 0,4	Behandling rekommenderas inte.	Behandling rekommenderas inte.	Behandling rekommenderas inte.	Behandling rekommenderas inte.
* var 24:e timme (= en gång dagligen)				
** var 12:e timme (= två gånger dagligen)				
*** var 8:e timme (= tre gånger dagligen)				
GI övre och nedre magtarmkanalen				

Underhållsbehandling:

Riskerna med underhållsbehandling ska vägas mot nyttan.

- *CMV-viremi hos patienter som genomgått HSCT*

För underhållsbehandling efter induktionsbehandling av CMV-viremi ges Virafosc sju dagar i veckan så länge som behandling bedöms lämplig. Hos patienter med normal njurfunktion är underhållsdosen 90-120 mg/kg, givet som en 2-timmarsinfusion varje dag. Dosen måste justeras för patienter med nedsatt njurfunktion (se tabell 2). Infusionstiden ska inte vara kortare än 2 timmar.

Patienter som upplever infektionsprogression medan de får underhållsbehandling kan på nytt ges induktionsbehandlingen.

- *CMV-sjukdom hos patienter som genomgått HSCT*

För underhållsbehandling efter induktionsbehandling av CMV-viremi ges Virafosc sju dagar i veckan så länge som behandling bedöms lämplig. Hos patienter med normal njurfunktion är underhållsdosen 90-120 mg/kg, givet som en 2-timmarsinfusion varje dag. Dosen måste justeras för patienter med nedsatt njurfunktion (se tabell 2). Infusionstiden ska inte vara kortare än 2 timmar.

Patienter som upplever infektionsprogression medan de får underhållsbehandling kan på nytt ges induktionsbehandlingen.

- *CMV-retinit hos patienter med aids*

För underhållsbehandling efter induktionsbehandling mot CMV-retinit ges Virafosc sju dagar i veckan så länge som behandling bedöms lämplig. Hos patienter med normal njurfunktion är underhållsdosen 90 mg/kg, givet som en 2-timmarsinfusion varje dag. Hos patienter som behandlas på nytt med induktionsbehandling på grund av recidiv, eller hos patienter med progredierande retinit kan dosökning till 120 mg/kg/dag övervägas om patienten visar god tolerans mot den lägre dosen. Dosen måste justeras för patienter med nedsatt njurfunktion (se tabell 2). Infusionstiden ska inte vara kortare än två timmar.

Patienter som upplever progredierande retinit medan de får underhållsbehandling kan på nytt ges induktionsbehandlingen. Behandling med en kombination av foskarnet och ganciklovir kan övervägas hos patienter med svårbehandlad återkommande CMV-retinit, med beaktande av tolerabilitet för kombinationsbehandlingen. På grund av fysikalisk inkompatibilitet får foskarnet och ganciklovir **inte** blandas.

Tabell 2: Doseringsregim för Virafosc som underhållsbehandling

Kreatininclearance (ml/min/kg)	(mg/kg i 2 timmar)	
> 1,4	90 *	120 *
> 1,0 till ≤ 1,4	70 *	90 *
> 0,8 till ≤ 1,0	50 *	65 *
> 0,6 till ≤ 0,8	80 #	105 #
> 0,5 till ≤ 0,6	60 #	80 #
> 0,4 till ≤ 0,5	50 #	65 #
< 0,4	Behandling rekommenderas inte.	
* var 24:e timme (= en gång dagligen)		
# var 48:e timme		

Upprepad behandling av herpes simplex virus-infektion som inte svarat på aciklovir

Underhållsbehandling med Virafosc mot recidiv av behandlad HSV-infektion som inte svarar på aciklovir har inte undersökts tillräckligt. Vid recidiv måste uteblivet svar på aciklovir bekräftas, antingen som otillräckligt svar på adekvat behandling med aciklovir (5-10 mg/kg i 10 dagar) eller med *in vitro*-tester.

Hydrering

Njurtoxicitet kan minskas genom adekvat hydrering av patienten. Det rekommenderas att 0,5-1,0 liter fysiologisk koksaltlösning administreras som en infusion före den första Virafosc-infusionen och att 0,5-1,0 liter fysiologisk koksaltlösning därefter tillsätts till varje intermittent Virafosc-infusion.

Hydrering är också möjlig genom orala behandlingsregimer. I detta fall ska 0,5 till 1 liter koksaltlösning drickas före och efter Virafosc-infusionen. Hydrering ska endast ges till lämpliga patienter.

Dosering hos patienter som genomgår dialys

Virafosc rekommenderas inte hos patienter som genomgår hemodialys. Inga doseringsriktlinjer har fastställts.

Dosering hos äldre

Som för vuxna.

Dosering i den pediatrika populationen

Säkerhet och effekt för foskarnet för barn har inte fastställts. Se avsnitt 4.4 och 5.3.

Dosering hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Dosen måste sänkas hos patienter med nedsatt njurfunktion enligt nivån av kreatininclearance så som anges i ovanstående tabell. Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Administreringssätt

Virafosc ska administreras intravenöst, antingen via en central venkateter eller direkt i en perifer ven.

När infusionen ges via en **central venkateter** kan foskarnet 24 mg/ml lösning användas. När en **perifer** ven används rekommenderas spädning med 50 mg/ml (5 %) glukoslösning eller fysiologiskt koksaltlösning till en koncentration på 12 mg/ml eller lägre.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Varning - Virafosc ska inte ges som en snabb intravenös injektion.

4.4 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Virafosc får endast förskrivas av specialistläkare.

Virafosc ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom nedsatt njurfunktion kan förekomma när som helst under administrering av Virafosc, ska serumkreatinin monitoreras varannan dag under induktionsbehandling och en gång i veckan under underhållsbehandling. Lämpliga dosjusteringar ska göras utifrån njurfunktion. Adekvat hydrering ska upprätthållas hos alla patienter (se avsnitt 4.2). Njurfunktionen hos patienter med njursjukdom eller som får samtidig behandling med andra nefrotoxiska läkemedel ska monitoreras noga (se avsnitt 4.5).

Detta läkemedel innehåller 1,38 mg natrium per 250 ml flaska. Detta motsvarar 69 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

Den högsta rekommenderade dagliga dosen av detta läkemedel är 12 g Virafosc (180 mg/kg/dag för en genomsnittlig patient som väger 70 kg). Detta motsvarar 138 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

Natriuminnehållet i Virafosc är att betrakta som högt. Detta bör beaktas särskilt för patienter som ordinerats natriumfattig kost. Användningen ska undvikas hos patienter där ett saltöverskott inte tolereras (t.ex. vid kardiomyopati).

På grund av Virafoscens benägenhet att bilda kelater med tvåvärda metaljoner, t.ex. kalcium, kan administrering av Virafosc vara associerad med en akut minskning av joniserat serumkalcium som är proportionell mot Virafoscens infusionshastighet, vilket eventuellt inte återspeglas i nivåer av totalt serumkalcium. Elektrolyterna, särskilt kalcium och magnesium, ska utvärderas före och under behandling med Virafosc och brister ska korrigeras.

Foskarnet har förknippats med fall av förlängt QT-intervall och, mer sällsynt, med fall av torsades de pointes (se avsnitt 4.8). Patienter med konstaterad förlängning i hjärtats överledningstid, i synnerhet QTc-intervall, patienter med signifikant elektrolytrubbning (hypokalemi, hypomagnesemi) och bradykardi samt patienter med underliggande hjärtsjukdom såsom hjärtsvikt eller som tar QT-förlängande läkemedel ska monitoreras noga på grund av en ökad risk för ventrikelarytmi. Patienter ska rådas att rapportera hjärtsymtom omgående.

Virafosc bildar avlagringar i tänder, skelett och brosk. Djurdata visar att avlagringar är mer omfattande hos unga djur. Säkerhet för Virafosc och dess effekt på skelettets utveckling har inte undersökts hos barn. Se avsnitt 5.3.

Krampanfall i samband med plasmamineral- och elektrolytförändringar har förknippats med Virafosc-behandling. Fall av status epilepticus har rapporterats. Patienter måste därför noga monitoreras för sådana förändringar och eventuella komplikationer därav. Mineral- och elektrolyttillskott kan vara nödvändiga.

Virafosc utsöndras i höga koncentrationer i urinen vilket kan vara kopplat till kraftig irritation och/eller ulceration kring genitalier. För att förebygga irritation och sår bör noggrann uppmärksamhet ägnas åt personlig hygien och rengöring av könsorgan efter varje blåstömning rekommenderas.

Om patienten upplever parestesi i en extremitet eller illamående rekommenderas en sänkning av infusionshastigheten.

När diuretika är indicerade rekommenderas tiazider.

Utveckling av resistens: Vid uteblivet behandlingssvar på Virafosc eller om behandlingen leder till ett förvärrat tillstånd efter en initial respons, kan detta bero på en nedsatt känslighet hos virus för foskarnet. I detta fall ska utsättning av Virafosc-behandling och ett byte till ett lämpligt alternativt läkemedel övervägas.

När Virafosc ges mot CMV-viremi, observera organspecifik infektion noga. Vid symtom på infektion, justera administrerad dos snabbt i enlighet med CMV-sjukdom (se avsnitt 4.2) och vidta lämpliga åtgärder.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom Virafosc kan försämra njurfunktionen kan additiv toxicitet förekomma vid användning i kombination med andra nefrotoxiska läkemedel såsom aminoglykosider, amfotericin B, ciklosporin A, aciklovir, metotrexat och takrolimus. Eftersom Virafosc kan minska serumnivåer av joniserat kalcium, rekommenderas också extrem försiktighet vid samtidig användning med andra läkemedel med effekt på serumkalciumnivåer, t.ex. intravenöst pentamidin. Nedsatt njurfunktion och symptomatisk hypokalemi (Trousseaus och Chvosteks tecken) har observerats vid samtidig behandling med Virafosc och intravenöst pentamidin.

Onormal njurfunktion har rapporterats i samband med användning av Virafosc i kombination med ritonavir och/eller sakvinavir.

På grund av den potentiella risken för QT-förlängning och torsade de pointes, ska Virafosc användas med försiktighet tillsammans med QT-förlängande läkemedel, särskilt (klass IA t.ex. kinidin) och III (t.ex. amiodaron, sotalol), antiarytmika eller neuroleptika. Noggrann monitorering av hjärtat ska genomföras vid samtidig administrering med andra läkemedel.

Ingen farmakokinetisk interaktion har observerats med zidovudin (AZT), ganciklovir, didanosin (ddI), zalcitabin (ddC) eller probenecid.

Farmaceutiska interaktioner (inkompatibiliteter för infusion) beskrivs i avsnitt 6.2.

4.7 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av Virafosc på fertilitet hos människa. Inga effekter på fertilitet har rapporterats i djurstudier.

Fertila kvinnor/födelsekontroll hos män och kvinnor

Fertila kvinnor och sexuellt aktiva män måste använda effektiva preventivmedel i upp till sex månader efter avslutad behandling.

Graviditet

Data beträffande användning av foskarnet hos gravida kvinnor är otillräckliga. Reproduktionstoxikologiska effekter har rapporterats i djurstudier (se avsnitt 5.3). Virafosc ska ges till gravida kvinnor endast då det är absolut nödvändigt, då säkra behandlingsalternativ saknas och då behandling inte kan sättas ut.

Amning

Det saknas data om huruvida foskarnet utsöndras i bröstmjölken. Djurstudier tyder på att foskarnet utsöndras i mjölken (se avsnitt 5.3). På grund av risken för biverkningar hos ammande spädbarn måste amning avbrytas innan behandlingen påbörjas. Kvinnor med hiv-infektion ska inte amma för att förebygga överföring av hiv till spädbarnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Virafosc har måttliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Beroende på sjukdomen i sig och eventuella biverkningar av Virafosc (såsom yrsel och krampanfall, se avsnitt 4.8) kan förmågan att framföra fordon och använda maskiner försämrats. Läkaren bör diskutera frågan med patienten, och, på grundval av sjukdomens svårighetsgrad och behandlingstolerans, ge en rekommendation för det enskilda fallet.

4.8 Biverkningar

Flertalet patienter som får Virafosc är kraftigt immunosupprimerade och har allvarliga virusinfektioner. Patientens fysiska status, den underliggande sjukdomens svårighetsgrad, andra infektioner och andra samtidigt behandlingar bidrar till biverkningar som observerats under användning av Virafosc.

De biverkningar som har rapporterats för Virafosc i kliniska prövningar och vid övervakning efter marknadsföring visas i nedanstående tabell. De delas in i organsystem efter fallande frekvens, enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Observera att hydrering och elektrolytbalans inte genomgående kontrollerades i dessa kliniska prövningar; frekvensen av vissa biverkningar är lägre när aktuella rekommendationer efterföljs (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Tabell 3: Biverkningsfrekvens

Organklass	Frekvens	Händelse
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Granulocytopeni, anemi
	Vanliga	Leukopeni, trombocytopeni, neutropeni
	Mindre vanliga	Pancytopeni
Immunsystemet	Vanliga	Sepsis
	Ingen känd frekvens	Överkänslighet (såsom anafylaktiska reaktioner), anafylaktoida reaktioner
Endokrina systemet	Ingen känd frekvens	Diabetes insipidus
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Minskad aptit, hypokalemi, hypomagnesemi, hypokalcemi
	Vanliga	Hyperfosfatemi, hyponatremi, hypofosfatemi, förhöjt alkaliskt fosfat i blodet, förhöjt laktatdehydrogenas i blodet, hyperkalcemi, uttorkning
	Mindre vanliga	Acidos
	Ingen känd frekvens	Hypernatremi
Psykiska störningar	Vanliga	Aggression, agitation, ångest, förvirringstillstånd, depression, nervositet
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Yrsel, huvudvärk, parestesi
	Vanliga	Koordinationssvårigheter, krampanfall, hypoestesi, ofrivilliga muskelsammandragningar, perifer neuropati, tremor
	Ingen känd frekvens	Encefalopati
Hjärtat	Vanliga	Palpitationer, takykardi
	Ingen känd frekvens	QT-förlängning i EKG, ventrikulärytmi, torsade de pointes
Blodkärl	Vanliga	Hypertoni, hypotoni, tromboflebit ^a
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré, illamående, kräkningar
	Vanliga	Buksmärta, 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 ^b
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi
	Ingen känd frekvens	Muskelsvaghet, myopati, myosit, rabdomyolys
Njur- och urinvägar	Mycket vanliga	Nedsatt njurfunktion
	Vanliga	Akut njursvikt, dysuri, polyuri, proteinuri
	Mindre vanliga	Glomerulonefrit, nefrotiskt syndrom, njurtubulär sjukdom
	Ingen känd frekvens	Njursmärta, renal tubulär acidos renal tubulär nekros, kristallnefropati, hematuri

Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Obehag och ulceration kring genitalier ^c
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsställe	Mycket vanliga	Asteni, frossa, trötthet, feber
	Vanliga	Sjukdomskänsla, ödem, bröstsmärta ^d , smärta vid injektionsstället, inflammation vid injektionsstället
	Ingen känd frekvens	Extravasering
Undersökningar	Mycket vanliga	Förhöjt blodkreatinin, minskat hemoglobin
	Vanliga	Nedsatt renal kreatininclearance, avvikande EKG, förhöjt gamma-glutamyltransferas, förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt lipas
	Mindre vanliga	Förhöjt amylas, förhöjt kreatinfosfokinas i blodet

^a Tromboflebit i perifera vener efter infusion av outspädd foskarnetlösning har observerats.

^b Fall av vesikulobullösa utslag däribland erythema multiforme, toxisk epidermal nekrolys och Stevens-Johnsons syndrom har rapporterats. I de flesta fall tog patienter andra läkemedel som har associerats med toxisk epidermal nekrolys eller Stevens-Johnsons syndrom.

^c Foskarnet utsöndras i höga koncentrationer i urinen vilket kan vara kopplat till kraftig irritation och ulceration kring genitalier, särskilt efter långvarig behandling.

^d Tillfällig bröstsmärta har rapporterats som del av infusionsreaktioner mot foskarnet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

www.sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus ja kehittämiskeskus Fimea

Läkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser har rapporterats vid användning av Virafosc, med den högsta dosen cirka 20 gånger den rekommenderade dosen. En del av fallen var relativa överdoser på så sätt att läkemedelsdosen inte omgående hade justerats för en patient som upplevt nedsatt njurfunktion.

Det finns fall där det man rapporterat att inga kliniska komplikationer uppstod till följd av överdosen.

Biverkningsmönstret som rapporterats i samband med en överdos av Virafosc överensstämmer med läkemedlets kända biverkningsprofil.

Hemodialys ökar eliminering av Virafosc och kan vara till nytta i förekommande fall.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinfektiva medel för systemiskt bruk; virushämmande medel, direktverkande; fosfonsyraderivat, ATC-kod: J05AD01.

Verkningsmekanism

Antivirala egenskaper

Foskarnet är ett virushämmande medel med selektiv verkan i cellodlingar mot alla kända humana virus i herpesgruppen (herpes simplex typ 1 och 2, varicella zoster, Epstein-Barr- och cytomegalovirus (CMV)) och vissa retrovirus, däribland humant immunbristvirus (hiv). Foskarnet hämmar även viralt DNA-polymeras producerat av hepatit B-viruset.

Foskarnet utövar sin antivirala effekt genom en direkt hämning av virusspecifikt DNA-polymeras och omvänt transkriptas. Foskarnet behöver inte aktiveras genom fosforylering av tymidinkinas eller andra kinaser och är därmed aktivt *in vitro* mot HSV-mutationsformer som lider brist på tymidinkinas.

CMV-stammar som inte svarar på ganciklovirbehandling är i allmänhet känsliga för foskarnet.

Klinisk effekt och säkerhet

In vitro-tester är av begränsat värde vad gäller när det kommer till att förutsäga effekten *in vivo*.

Foskarnetkoncentrationen som hämmar CMV-replikation i cellodlingar beror på testförhållandena.

Genomsnittligt IC₅₀ för foskarnet i mer än 100 CMV-isolat var cirka 270 µmol/l. En reversibel toxicitet i humana celler observerades vid koncentrationer på 500-1 000 µmol/l foskarnet.

Vid utebliven klinisk respons på foskarnet ska virusisolat testas för känslighet mot foskarnet.

Terapeutiska egenskaper

CMV-viremi hos patienter med HSCT

I en pivotal klinisk studie undersöktes effekten av foskarnet (n=110) mot CMV-viremi efter allogena HSCT och jämfördes med ganciklovir (n=103). Efter 2 veckors induktionsbehandling visades Virafosc vara lika effektivt som ganciklovir i en prospektiv klinisk prövning. Andel patienter som överlevde utan händelser efter transplantation (där händelser definierades som CMV-sjukdom, eller död oavsett orsak) inom 180 dagar efter transplantation (primärt effektmått) var 66 % i foskarnetgruppen och 73 % i ganciklovirgruppen, utan någon statistiskt signifikant skillnad (p = 0,6, log-ranktest).

CMV-sjukdom hos patienter som genomgått HSCT

Publicerad litteratur visar att det sker en förbättring av CMV-sjukdom när Virafosc ges mot CMV-sjukdom (induktionsbehandling 180 mg/kg/dag, underhållsbehandling 90-120 mg/kg/dag) där det förekommer problem med tolerabilitet i samband med användning av ganciklovir eller resistens mot ganciklovirbehandling.

CMV-retinit hos patienter med aids

Efter 2-3 veckors induktionsbehandling åstadkom Virafosc stabilisering av lesioner i näthinnan hos cirka 90 % av patienterna. Eftersom CMV i allmänhet orsakas av latent infektion och eftersom foskarnet endast har en virushämmande effekt, förekommer dock återfall hos flertalet patienter med ihållande persistent immunbrist. Inrättande av en underhållsbehandling med dosen 90-120 mg/kg/dag, efter fullbordad induktionsbehandling, åstadkommer att tid till retinitprogression förlängs. Hos patienter som upplever progression av retinit medan de får underhållsbehandling eller efter avslutad behandling, har återinsättning av induktionsbehandling visats ha lika stor effekt som den initiala behandlingen.

CMV-infektioner i övre och nedre magtarmkanalen hos patienter med aids

Hos patienter med bekräftad CMV-infektion i övre och nedre magtarmkanalen, gav 2-4 veckors induktionsbehandling i dosen 90 mg/kg två gånger dagligen symtomförbättring hos 80 % av patienterna och en makroskopisk förbättring hos 72 % av patienterna. Vid mikroskopisk undersökning sågs en förbättring i graden av inflammation hos 61 % av patienterna, och ett kraftigt minskat eller ej längre påvisbart antal CMV-inklusionskroppar hos 80 % av patienterna. Underhållsbehandling med foskarnet sätts ibland in efter avslutad induktionsbehandling.

HSV-infektion hos immunsupprimerade patienter som inte svarar på aciklovirbehandling

I en prospektiv randomiserad studie av patienter med aids läkte lesionerna ut inom 11-25 dagar, patienter fick fullständig smärtlindring inom 9 dagar och HSV-virusutgjutning upphörde inom 7 dagar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Sju dagar efter avslutad behandling med foskarnet har en andel på upp till 20 % inte utsöndras i urinen hos människa och kan förmodas ha avlagrats i skelett (vävnad). Den molekylära likheten till fosfat och pyrofosfat, och förmågan att bilda metall-jonkomplex, bland annat med kalciumjoner, är troligtvis orsaken till att foskarnet uppvisar snabbt utbyte med kalciumavlagringar, inklusive den oorganiska benmatrisen. Foskarnets bindning till den oorganiska benmatrisen har ingen känd effekt på benmarg.

Bindning till humana plasmaproteiner är låg (< 20 %). Distributionsvolymen för foskarnet vid jämviktskoncentration är cirka 0,4-0,6 l/kg.

Foskarnet distribueras till cerebrospinalvätskan. Koncentrationer på 13-68 % av plasmakoncentrationen har observerats hos hiv-infekterade patienter.

Metabolism

Det finns ingen metabolisk konvertering.

Eliminering

Efter intravenös administrering hos människa uppvisar koncentrationen av foskarnet i plasma en tri-exponentiell minskning med olika halveringstider. De genomsnittliga halveringstiderna för de tre faserna var 0,45, 3,3 och 18 timmar.

Foskarnet utsöndras i njurarna genom glomerulär filtration och utsöndring i tubuli. Renal clearance är cirka 150 ml/min

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Subkutan administrering av foskarnet orsakade skelettmissbildningar i råttor och kanin vid systemisk exponering lägre än terapeutiska nivåer hos människa.

Skelettförändringarna kännetecknades av ökad osteoklastaktivitet och benresorption. Ungefär 20 % av administrerat läkemedel tas upp i skelett och brosk och avlagringar är större hos unga och växande djur. Denna effekt har endast observerats i hund. Orsaken till dessa förändringar kan vara att foskarnet, på grund av den strukturella likheten med fosfat tas upp i hydroxiapatit. Autoradiografiska studier har visat att foskarnet har en uttalad affinitet till benvävnad. Återhämtningsstudier har visat att skelettförändringarna var reversibla. Foskarnetnatrium har visats ha en negativ inverkan på utveckling av tandemalj hos möss och råttor. Effekterna av denna avlagring på skelettets utveckling har inte studerats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Saltsyra (E507) (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Virafosc är inte kompatibelt med: 300 mg/ml (30 %) glukoslösning, Ringer-acetat, amfotericin B, aciklovir, ganciklovir, pentamidin, trimetoprim/sulfametoxazol, vankomycinhydroklorid eller

lösningar som innehåller kalcium. Det rekommenderas att Virafosc inte infunderas samtidigt med andra läkemedel i samma slang.

Virafosc är kompatibelt med: natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), glukos 50 mg/ml (5 %) och glukos 100 mg/ml (10 %).

6.3 Hållbarhet

Oöppnad: 2 år.

Efter öppnande: Ur mikrobiologiskt synvinkel ska lösningen användas inom 24 timmar efter att sterilitetsförseglingen på en flaska har brutits. Om användning inte sker omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden, vilka normalt inte bör vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla.

Vid förvaring i kylskåp eller exponering för temperaturer under fryspunkten kan fällningar bildas. Genom att förvara flaskan i rumstemperatur och skaka den upprepade gånger kan fällningarna lösas upp igen.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande och/eller spädning finns i avsnitt 6.3 och 6.6.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackning innehållande 1 glasflaska à 250 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Individuellt beredda doser av foskarnet kan överföras aseptiskt till infusionspåsar av plast. Den fysikalisk-kemiska stabiliteten för foskarnet och spädningar i lika delar med fysiologisk koksaltlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukos i PVC-påsar är 7 dagar. Utspädda lösningar ska dock förvaras i kylskåp och förvaringen begränsas till 24 timmar.

Oavsiktlig exponering av foskarnet med hud och ögon kan orsaka lokal irritation och sveda. Vid oavsiktlig kontakt ska det exponerade området sköljas med vatten.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CampusPharma AB
Karl Gustavsgatan 1A
411 25 Göteborg
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

40482

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29.11.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01.02.2023