

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) som en beståndsdel i den aktiva substansen.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

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 detekterats.

- För akuta, mukokutana infektioner som orsakats av aciklovir-resistenta 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.

Vid recidiv 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 administreringssätt

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

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

Underhållsbehandling:

För att förhindra återkomst av en CMV-infektion ges en infusion av foscarnetnatriumhexahydrat 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 foscarnetnatriumhexahydrat/kg och kan titreras upp till 120 mg foscarnetnatriumhexahydrat/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 foscarnetnatriumhexahydrat inledas.

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 foscarnetnatriumhexahydrat 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 foscarnetnatriumhexahydrat 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 foscarnetnatriumhexahydrat *				
Kreatininclearance (ml/min/kg)	90 mg/kg kroppsvikt (Infusionstid:	I intervaller om:	60 mg/kg kroppsvikt (Infusionstid:	I intervaller om:

kroppsvikt)	minst 2 timmar)		minst 1 timme)	
> 1,4	90	12 Timmar	60	8 timmar
$1,4 \geq - > 1$	70	12 Timmar	45	8 timmar
$1 \geq - > 0,8$	50	12 Timmar	35	8 timmar
$0,8 \geq - > 0,6$	80	24 Timmar	40	12 timmar
$0,6 \geq - > 0,5$	60	24 Timmar	30	12 timmar
$0,5 \geq - \geq 0,4$	50	24 Timmar	25	12 timmar
< 0,4	Ingen behandlingsrekommendation			

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

Kreatinin Clearance (ml/min/kg kroppsvikt)	Dosering av foscarnetnatriumhexahydrat *			
	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
$1,4 \geq - > 1$	70	24 Timmar	90	24 Timmar
$1 \geq - > 0,8$	50	24 Timmar	65	24 Timmar
$0,8 \geq - > 0,6$	80	48 Timmar	105	48 Timmar
$0,6 \geq - > 0,5$	60	48 Timmar	80	48 Timmar
$0,5 \geq - \geq 0,4$	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 "Administreringssätt")

Speciella populationer

Pediatrisk 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 foscarnetnatriumhexahydrat 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 foscarnetnatrium 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 foscarnetnatriumhexahydrat *	
	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 foscarnetnatriumhexahydrat hos patienter med olika grader av nedsatt njurfunktion.

Foscarnetnatriumhexahydrat 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 foscarnetnatriumhexahydrat 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 manifest 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 elektrolytrubbningar (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 Foskarnet 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 Foskarnet 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.

Foskarnet 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 Foskarnet 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 bröstmjolk. 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.

Organsystem enligt MedDRA	Frekvens	Biverkning
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, hypomagnesiemi, hypokalcemi
	Vanliga	Hyperfosfatemi, hyponatremi, hypofosfatemi, förhöjt alkaliskt fosfat 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 arytm, torsade de pointes
Blodkärl	Vanliga	Hypertoni, Hypotoni, Tromboflebit ^a
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré, illamående, kräkningar
	Vanliga	Magsmärtor, förstoppning, dyspepsi, pankreatit, gastrointestinal blödning
	Ingen känd frekvens	Sår i matstruben
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
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	Njursmäta, renal tubulär acidosis, renal tubulär nekros, akut renal tubulär nekros, kristallnefropati, hematuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Allmänt obehag och sårbildning ^c
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Asteni, frossa, trötthet, feber
	Vanliga	Malaise, ödem, bröstsmärta ^d , smärta vid injektionsstället, inflammation vid injektionsstället
	Ingen känd frekvens	Extravasation
Undersökningar	Mycket vanliga	Ökad kreatininhalt i blodet, minskat hemoglobin
	Vanliga	Minskad njurclearance av kreatinin, onormalt elektrokardiogram, förhöjt gammaglutamyltransferas, förhöjt alanintransaminas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt lipas
	Mindre vanliga	förhöjt amylas, ökat kreatinfosfokinas i blodet

^aTromboflebit i perifer vena efter infusion av utspädd foskarnetnatriumhexahydrat har observerats.

^bFall 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.

^cFoskarnetnatriumhexahydrat utsöndras i höga koncentrationer i urinen och kan förknippas med betydande irritation och sårbildning i genitallområdet, särskilt efter långvarig behandling

^dTransitorisk 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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9. Överdoser

Överdoser har rapporterats vid användning av foscarnetnatriumhexahydrat, 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 följdtilstånd har uppstått till följd av överdosen.

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

Hemodialys ökar elimineringen av foscarnetnatriumhexahydrat 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.

Foscarnetnatriumhexahydrat 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. Foscarnetnatriumhexahydrat hämmar också det virala DNA-polymeraset från hepatit B-virus.

Foscarnetnatriumhexahydrat 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 $\mu\text{mol/l}$ foscarnetnatriumhexahydrat.

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 foscarnetnatriumhexahydrat är 75-265 μmol foscarnet/l (=foscarnetnatriumhexahydrat 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 foscarnetnatriumhexahydrat 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

Foscarnetnatriumhexahydrat metaboliseras inte.

Eliminering

Foskarnetnatriumhexahydrat utsöndras uteslutande renalt genom glomerulär filtrering och tubulär sekretion. Njurclearance 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 _{max} i distributionsjämvikt (µM)	589 ± 192 (24)	623 ± 132 (19)
C _{min} 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 råtta.

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 foskarnetnatriumhexahydrat:

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

Foskarnetnatriumhexahydrat 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 foskarnet (3,3 mmol/l utan och 10 mmol/l med metabolisk aktivering). Foskarnetnatriumhexahydrat var också aktivt i celltransformationstestet.

I mikrokärntestet vid en dos på 175 mg/kg foskarnetnatriumhexahydrat/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 foskarnetnatriumhexahydrat/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 foskarnetnatriumhexahydrat. En fertilitetsstudie på råttor och en peri- och postnatal studie på råttor visade inga biverkningar som kunde tillskrivas foskarnetnatriumhexahydrat. I dessa studier har foskarnetnatriumhexahydrat 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 tvåvärda katjoner, t.ex. Ca^{2+} , Mg^{2+} , 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:

3 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. Särskilda 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 vid 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. Särskilda anvisningar för destruktion 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

60789

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2022-09-14

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-06-24