

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Virafosc 24 mg/ml infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 24 mg foscarnetnatriumhexahydrat.

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 simplex-virus (HSV)-infektioner i övre och nedre magtarmkanalen hos patienter med aids som inte svarat på aciklovirbehandling.

#### 4.2 Dosering och administreringssätt

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)<br>** var 12:e timme (= två gånger dagligen)<br>*** var 8:e timme (= tre gånger dagligen)<br>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 foscarnet och ganciklovir kan övervägas hos patienter med svårbehandlad återkommande CMV-retinit, med beaktande av tolerabilitet för kombinationsbehandlingen. På grund av fysikalisk inkompatibilitet får foscarnet och ganciklovir **inte** blandas.

Tabell 2: Doseringsregim för Virafosc som underhållsbehandling

| Kreatininclearance<br>(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. | 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 pediatriiska 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.**

### **4.3 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 Virafoscs 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 Virafoscs 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 ventrikulärytmi. 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 symtomatisk hypokalcemi (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.

#### **4.6 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. Djuurstudier 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 immunsupprimerade och har allvarliga virusinfektioner.

Patientens fysiska status, den underliggande sjukdomens svårighetsgrad, andra infektioner och andra samtidiga 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, ventrikulärrytm, torsade de pointes                                                                                    |
| Blodkärl                                                   | Vanliga             | Hypertoni, hypotoni, tromboflebit <sup>a</sup>                                                                                               |
| 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 nekrolis, Stevens-Johnsons syndrom <sup>b</sup>                                                        |
| Muskuloskeletala 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, njurtubulisjukdom                                                                                       |
|                                                            | Ingen känd frekvens | Njursmärta, renal tubulär acidos renal tubulär nekros, kristallinefropati, hematuri                                                          |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel                         | Vanliga             | Obehag och ulceration kring genitalier <sup>c</sup>                                                                                          |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsställe | Mycket vanliga      | Asteni, frossa, trötthet, feber                                                                                                              |
|                                                            | Vanliga             | Sjukdomskänsla, ödem, bröstsmärta <sup>d</sup> , 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                                                                                                               |

<sup>a</sup> Tromboflebit i perifera vener efter infusion av outspädd foskarnetlösning har observerats.

<sup>b</sup> 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.

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

<sup>d</sup> 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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **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 IC<sub>50</sub> 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 allogen 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 benmärg.

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 råtta 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**

62973

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

Datum för det första godkännandet: 2023-02-20

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2023-02-20