

1. LEGEMIDLETS NAVN

Foskarnetnatriumheksahydrat Tillomed 24 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 24 mg foskarnetnatriumheksahydrat.

Hver 250 ml flaske inneholder 6000 mg foskarnetnatriumheksahydrat.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver flaske med 250 ml inneholder 1375 mg (60 mmol) natrium, som en del av virkestoffet.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning

Klar og fargeløs oppløsning, praktisk talt fri for partikler.

pH: mellom 7,2 og 7,6

Osmolalitet: mellom 240 mOsmol/kg og 300 mOsmol/kg

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Foskarnetnatriumheksahydrat Tillomed bør bare brukes hos pasienter med ervervet immunsviktsyndrom (aids).

- Livstruende eller synstruende øyesykdom forårsaket av cytomegalovirus (CMV). Behandling med Foskarnetnatriumheksahydrat Tillomed bør bare gis dersom cytomegalovirus er påvist.
- Ved akutte, mukokutane infeksjoner forårsaket av aciklovir-resistent herpesvirus (HSV). Behandling med Foskarnetnatriumheksahydrat Tillomed bør gis dersom det ikke finnes medisinsk akseptable terapeutiske alternativer. På grunn av virkestoffets risikoprofil kreves det en streng indikasjon.

Hvis det forekommer et tilbakefall, må aciklovir-resistensen gjennomgås.

De generelt aksepterte retningslinjene for egnet bruk av legemidler for å behandle cytomegalovirus- eller herpes simplex-infeksjoner hos hiv-smittede pasienter må følges.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

CMV-infeksjon:

Voksne

Induksjonsbehandling

Ved CMV-infeksjonsbehandling kan foskarnetnatriumheksahydrat administreres som 60 mg/kg kroppsvekt, 3 ganger daglig (=Foskarnetnatriumheksahydrat Tillomed 2,5 ml/kg kroppsvekt, 3 ganger daglig) ved et intervall på 8 timer eller 2 ganger daglig med foskarnetnatriumheksahydrat ved 90 mg/kg kroppsvekt (=Foskarnetnatriumheksahydrat Tillomed 3,75 ml/kg kroppsvekt, 2 ganger daglig) ved et intervall på 12 timer.

Infusjonsvarigheten for foskarnetnatriumheksahydrat ved doser på 60 mg/kg kroppsvekt må ikke være mindre enn 1 time, og for foskarnetnatriumheksahydrat 90 mg/kg kroppsvekt ikke mindre enn 2 timer (se «Administrasjonsmåte»).

Vedlikeholdsbehandling

For å hindre at en CMV-infeksjon forekommer på nytt, administreres det en infusjon med foskarnetnatriumheksahydrat ved 90–120 mg/kg kroppsvekt (=Foskarnetnatriumheksahydrat Tillomed 3,75–5 ml/kg kroppsvekt) én gang per dag i 2 timer.

Behandling bør innledes med foskarnetnatriumheksahydrat 90 mg/kg og kan titreres opp til foskarnetnatriumheksahydrat 120 mg/kg dersom retiniten er progressiv og Foskarnetnatriumheksahydrat Tillomed er veltolerert.

Pasienter som opplever progresjon av retinit mens de får vedlikeholdsbehandling, kan behandles på nytt med induksjonsregimet. Etter at pasienten er stabilisert, kan vedlikeholdsbehandling med foskarnetnatriumheksahydrat innledes.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av foskarnetnatriumheksahydrat hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.4 og 5.3).

Eldre

Siden foskarnetnatriumheksahydrat skilles ut gjennom nyrene, er det verdt å merke seg at eldre kan få nedsatt nyrefunksjon tross normale serumkreatininnivåer. Nyrefunksjonen vurderes ved beregning av kreatininclearance. Ved bruk av foskarnetnatriumheksahydrat hos eldre gjelder de samme dosejusteringene som beskrevet under «Dosering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon» i tabell 1 og 2.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Ved nedsatt nyrefunksjon bør doseringen justeres i henhold til kreatininclearance (se tabell 1 og 2). Nyrefunksjonen bør overvåkes ved baseline og regelmessig under behandling, og doseringen bør beregnes på grunnlag av dette (se pkt. 4.4).

Kreatininclearance kan beregnes på grunnlag av serumkreatininkonsentrasjonen slik:

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

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

Tabell 1: Doseringsregime ved nedsatt nyrefunksjon for innledende behandling av CMV-infeksjon.

Kreatininclearance (ml/min/kg kroppsvekt)	Dosering av foskarnetnatriumheksahydrat *			
	90 mg/kg kroppsvekt (infusjons- varighet: min. 2 timer)	I intervaller på:	60 mg/kg kroppsvekt (infusjons- varighet: min. 1 time)	I intervaller på:
> 1,4	90	12 timer	60	8 timer
1,4 ≥ - > 1	70	12 timer	45	8 timer
1 ≥ - > 0,8	50	12 timer	35	8 timer
0,8 ≥ - > 0,6	80	24 timer	40	12 timer
0,6 ≥ - > 0,5	60	24 timer	30	12 timer

0,5 ≥ - ≥ 0,4	50	24 timer	25	12 timer
< 0,4	Ingen behandlingsanbefaling			

Tabell 2: Doseringsregime ved nedsatt nyrefunksjon for vedlikeholdsbehandling av CMV-infeksjon

Kreatininclearance (ml/min/kg kroppsvekt)	Dosering av foskarnetnatriumheksahydrat *			
	90 mg/kg kroppsvekt (infusjons- varighet: min. 2 timer)	I intervaller på:	120 mg/kg kroppsvekt (infusjons- varighet: min. 2 timer)	I intervaller på:
> 1,4	90	24 timer	120	24 timer
1,4 ≥ - > 1	70	24 timer	90	24 timer
1 ≥ - > 0,8	50	24 timer	65	24 timer
0,8 ≥ - > 0,6	80	48 timer	105	48 timer
0,6 ≥ - > 0,5	60	48 timer	80	48 timer
0,5 ≥ - ≥ 0,4	50	48 timer	65	48 timer
< 0,4	Ingen behandlingsanbefaling			

* Merk: Data er basert på studier av farmakokinetikk etter en enkeltdose med foskarnetnatriumheksahydrat hos pasienter med varierende grader av nedsatt nyrefunksjon.

Foskarnetnatriumheksahydrat Tillomed anbefales ikke for dialysepasienter, siden det ikke er utarbeidet retningslinjer for dosering.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Behandlingsvarighet

Varighet av induksjonsbehandling ved CMV-infeksjon bestemmes av den kliniske responsen og er generelt cirka 2–3 uker.

For å hindre tilbakefall foretas en påfølgende overgang til vedlikeholdsbehandling. Denne behandlingen varer i minimum 6 måneder, men muligens også resten av livet.

Beslutningen om hvorvidt en vedlikeholdsbehandling bør avsluttes, bør være basert på generelt aksepterte gjeldende retningslinjer for behandling.

Herpesinfeksjon:

Voksne

Aciklovir-resistent herpesinfeksjon behandles 3 ganger daglig med foskarnetnatriumheksahydrat 40 mg/kg kroppsvekt (=Foskarnetnatriumheksahydrat Tillomed 1,7 ml /kg kroppsvekt, 3 ganger daglig) ved et intervall på 8 timer.

Infusjonsvarigheten må ikke være mindre enn 1 time (se «Administrasjonsmåte»)

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av foskarnetnatriumheksahydrat hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.4 og 5.3).

Eldre

Siden foskarnetnatriumheksahydrat skilles ut renalt, er det verdt å merke seg at eldre kan få nedsatt nyrefunksjon tross normale serumkreatininnivåer. Nyrefunksjonen bestemmes ved beregning av

kreatininclearance. De samme dosetitreringene gjelder for bruk av foskarnetnatrium hos eldre som beskrevet hos «Pasienter med nedsatt nyrefunksjon» i tabell 3.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hvis nyrefunksjonen er nedsatt, må doseringen av kreatininclearance justeres (se tabell 3; for beregning av kreatininclearance, se formel i avsnittet om CMV-infeksjon). Nyrefunksjonen bør overvåkes ved baseline og regelmessig under behandling, og dosen bør beregnes på grunnlag av dette.

Tabell 3: Doseringsregime ved nedsatt nyrefunksjon for behandling av herpesinfeksjon

Kreatininclearance (ml/min/kg kroppsvekt)	Dosering av foskarnetnatriumheksahydrat *	
	40 mg/kg kroppsvekt (infusjons- varighet: min. 1 time)	I intervaller på:
> 1,4	40	8 timer
1,4 ≥ - > 1	30	8 timer
1 ≥ - > 0,8	20	8 timer
0,8 ≥ - > 0,6	25	12 timer
0,6 ≥ - > 0,5	20	12 timer
0,5 ≥ - ≥ 0,4	15	12 timer
< 0,4	Ingen behandlingsanbefalinger	

* Merk: Data er basert på studier av farmakokinetikk etter en enkeltdose med foskarnetnatriumheksahydrat hos pasienter med varierende grader av nedsatt nyrefunksjon.

Foskarnetnatriumheksahydrat anbefales ikke til dialysepasienter, siden det ikke er utarbeidet retningslinjer for dosering.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Ingen dosetitrering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Behandlingsvarighet

Aciklovir-resistent herpesinfeksjon bør behandles til det foreligger total remisjon av lesjoner (fullstendig reepitelialisering). Dette krever vanligvis en behandlingsperiode på 2–3 uker. Hvis det ikke er noen effekt etter en behandlingsperiode på 1 uke, må videre behandling vurderes kritisk med hensyn til nytte og risiko.

Forebygging av tilbakefall etter aciklovir-resistent herpesinfeksjon med foskarnetnatriumheksahydrat er ikke tilstrekkelig undersøkt. Hvis det forekommer tilbakefall, må resistensen granskes.

Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk.

Foskarnetnatriumheksahydrat Tillomed skal **ikke** gis som en kortvarig intravenøs injeksjon.

Når infusjonsvæsken infunderes via sentrale vener skal den ikke fortynnes.

Når infusjonsvæsken infunderes i en perifer vene må den fortynnes før bruk. For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

For mer informasjon om klargjøring og oppbevaring av den bruksklare oppløsningen, se pkt. 6.2 og 6.4.

Hydrering

Nyretoksisiteten ved foskarnetnatriumheksahydrat kan reduseres med tilstrekkelig væskeinntak. Før den første administrasjonen av Foskarnetnatriumheksahydrat Tillomed bør det skapes tilstrekkelig diurese ved infusjon av 0,5–1,0 liter natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning. Deretter bør det gis

0,5–1,0 liter natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning, ved hver infusjon. Hos pasienter med god etterlevelse kan egnet væskeinntak også gis peroralt. En klinisk markant væskemangel bør kompenseres for før behandling med Foskarnetnatriumheksahydrat Tillomed startes.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Foskarnetnatriumheksahydrat Tillomed bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Siden nedsatt nyrefunksjon når som helst kan forekomme under administrasjon av Foskarnetnatriumheksahydrat Tillomed, bør serumkreatinin overvåkes annenhver dag under induksjonsbehandling og én gang i uken under vedlikeholdsbehandling, og egnede dosejusteringer bør utføres i samsvar med nyrefunksjon. Tilstrekkelig hydrering bør opprettholdes hos alle pasienter (se pkt. 4.2). Nyrefunksjonen til pasienter med nyresykdom eller samtidig behandling med andre nefrotoksiske legemidler må overvåkes nøye (se pkt. 4.5).

Siden foskarnetnatriumheksahydrat er tilbøyelig til å kelatere bivalente metallioner, f.eks. kalsium, kan administrasjon av Foskarnetnatriumheksahydrat Tillomed være forbundet med en akutt reduksjon av ionisert serumkalsium, proporsjonalt med hastigheten på infusjonen av Foskarnetnatriumheksahydrat Tillomed, noe som kanskje ikke gjenspeiles i totale serumkalsiumnivåer. Elektrolyttene, spesielt kalsium og magnesium, bør vurderes før og under Foskarnetnatriumheksahydrat Tillomed-behandling og mangler bør korrigeres.

Foskarnetnatriumheksahydrat er forbundet med tilfeller av forlengelse av QT-intervallet og mer sjelden med tilfeller av torsades de pointes (se pkt. 4.8). Pasienter med kjent eksisterende forlengelse av ledningsintervaller i hjertet, spesielt QTc, pasienter med betydelige elektrolyttforstyrrelser (hypokalemi, hypomagnesemi), bradykardi og pasienter med underliggende hjertesykdommer som kongestiv hjertesvikt eller som tar legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet, bør overvåkes nøye på grunn av økt risiko for ventrikelarytmi. Pasienter bør rådes til straks å rapportere eventuelle hjertesymptomer.

Foskarnetnatriumheksahydrat avleires i tenner, bein og brusk. Dyrestudier viser at det avleires mer hos yngre dyr. Sikkerheten av foskarnetnatriumheksahydrat og virkningene på skjelettets utvikling er ikke undersøkt hos barn (se pkt. 5.3).

Anfall knyttet til endringer i plasmamineraler og elektrolytter er forbundet med behandling med foskarnetnatriumheksahydrat. Tilfeller av status epilepticus er rapportert. Pasienter må derfor overvåkes nøye for disse endringene og potensielle følgesykdommer. Tilskudd av mineraler og elektrolytter kan være nødvendig.

Foskarnet bør ikke brukes når saltvann ikke kan tolereres (f.eks. ved kardiomyopati).

Foskarnetnatriumheksahydrat skilles ut i høye konsentrasjoner i urinen og kan være forbundet med betydelig genital irritasjon og/eller ulcerasjon. For å hindre irritasjon og ulcerasjon anbefales god intimhygiene, og det anbefales å vaske området rundt kjønnsorganet etter vannlating.

Hvis pasienter opplever ekstremitetsparestesi eller kvalme, anbefales det å redusere infusjonshastigheten.

Når diuretika er indisert, anbefales tiazider.

Utvikling av resistens: Hvis administrering av Foskarnetnatriumheksahydrat Tillomed ikke fører til en behandlingsrespons eller fører til en forverret tilstand etter innledende respons, kan dette skyldes en

reduisert virussensitivitet mot foskarnetnatriumheksahydrat. I så fall bør det vurderes å avbryte behandlingen med Foskarnetnatriumheksahydrat Tillomed og bytte til et annet egnet legemiddel.

Inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 1375 mg natrium per 250 ml flaske. Dette tilsvarer 69 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Maksimal daglig dose av dette legemidlet under vedlikeholdsbehandling (dvs. 120 mg/kg/dag) og uten fortynning for en pasient med 70 kg kroppsvekt tilsvarer 96 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium.

Maksimal daglig dose av dette legemidlet under vedlikeholdsbehandling (dvs. 120 mg/kg/dag) og fortynnet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til en konsentrasjon på 12 mg/ml for en pasient med 70 kg kroppsvekt tilsvarer 158 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium.

Foskarnetnatriumheksahydrat Tillomed er ansett som «natriumrik». Dette bør spesielt tas i betraktning for personer på en saltfattig diett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Da foskarnetnatriumheksahydrat kan svekke nyrefunksjon, kan additiv toksisitet forekomme ved bruk i kombinasjon med andre nefrotoksiske legemidler som aminoglykosider, amfotericin B, ciklosporin A, aciklovir, metotreksat og takrolimus. Det anbefales dessuten å være særlig forsiktig ved samtidig bruk med andre virkestoffer som er kjent for å påvirke serumkalsiumnivåene, f.eks. intravenøst inntak av pentamidin, siden foskarnetnatriumheksahydrat kan redusere serumnivåene av ionisert kalsium. Nedsatt nyrefunksjon og symptomatisk hypokalsemi (Trousseaus og Chvosteks tegn) er observert under samtidig behandling med foskarnetnatriumheksahydrat og intravenøs administrering av pentamidin. Unormal nyrefunksjon er rapportert i forbindelse med bruk av foskarnetnatriumheksahydrat i kombinasjon med ritonavir og/eller saquinavir.

På grunn av den potensielle økte risikoen for QT-forlengelse og torsades de pointes, bør Foskarnetnatriumheksahydrat Tillomed unngås samtidig med legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet, spesielt klasse IA (f.eks. kinidin) og III (f.eks. amiodaron, sotalol), antiarytmiske midler eller nevroleptiske virkestoffer. Nøye hjertermonitorering bør utføres ved samtidig administrering.

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

Andre legemiddelinteraksjoner (uforlikeligheter ved infusjon) er beskrevet i pkt. 6.2.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data om påvirkningen av foskarnetnatriumheksahydrat på fertiliteten. Dyrestudier viste ingen effekter på fertilitet (se pkt. 5.3).

Kvinner i fertil alder/prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner og seksuelt aktive menn må bruke effektiv prevensjon under og opptil 6 måneder etter behandling.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av foskarnetnatriumheksahydrat hos gravide kvinner. Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Foskarnetnatriumheksahydrat Tillomed anbefales ikke under graviditet.

Amming

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelsen av foskarnetnatriumheksahydrat i morsmelk hos mennesker.

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data hos dyr har vist utskilling av foskarnetnatriumheksahydrat i melk (se pkt. 5.3).

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes, kan ikke utelukkes.

Foskarnetnatriumheksahydrat Tillomed bør ikke brukes under amming.

Tatt i betraktning fordelene ved amming for barnet og fordelene ved behandling for moren må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre, eller om behandlingen med foskarnet skal avsluttes/avstås fra.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Foskarnetnatriumheksahydrat har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. På grunn av selve sykdommen og mulige bivirkninger av foskarnet (f.eks. svimmelhet og krampeanfall, se pkt. 4.8) kan evnen til å kjøre bil og bruke maskiner bli svekket. Legen anbefales å drøfte dette problemet med pasienten og basert på sykdomstilstanden og legemiddeltoleransen gi en anbefaling i hvert enkelt tilfelle.

4.8 Bivirkninger

De fleste pasienter som får Foskarnetnatriumheksahydrat Tillomed har kraftig svekket immunsystem og alvorlige virusinfeksjoner. Pasientens fysiske tilstand, alvorlighetsgraden av den underliggende sykdommen, andre infeksjoner og samtidige behandlinger bidrar til bivirkninger som observeres under bruk av Foskarnetnatriumheksahydrat Tillomed.

Bivirkningene som er meldt med foskarnetnatriumheksahydrat under kliniske utprøvinger og overvåking etter markedsføring, vises i tabellen nedenfor. De angis etter organklassesystem (SOC) og etter frekvens ved hjelp av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Merk at det i disse kliniske utprøvingene ikke var konsekvent angivelse av hydrering og oppmerksomhet på elektrolyttbalanse. Frekvensen av noen bivirkninger vil være lavere når aktuelle anbefalinger følges (se pkt. 4.2 og 4.4).

Tabell 4: Frekvens av bivirkninger

MedDRA- organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Granulocytopeni, anemi
	Vanlige	Leukopeni, trombocytopeni, nøytropeni
	Mindre vanlige	Pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige	Sepsis
	Ikke kjent	Overfølsomhet (herunder anafylaktiske reaksjoner), anafylaktoide reaksjoner
Endokrine sykdommer	Ikke kjent	Diabetes insipidus

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Redusert appetitt, hypokalemi, hypomagnesemi, hypokalsemi
	Vanlige	Hyperfosfatemi, hyponatremi, hypofosfatemi, økt alkalisk fosfatase i blodet, økt laktatdehydrogenase i blodet, hyperkalsemi, dehydrering
	Mindre vanlige	Acidose
	Ikke kjent	Hypernatremi
Psykiatriske sykdommer	Vanlige	Aggresjon, angst, agitasjon, forvirret tilstand, depresjon, nervøsitet
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Svimmelhet, hodepine, parestesi
	Vanlige	Unormal koordinasjon, konvulsjon, hypoestesi, ufrivillige muskelsammentrekninger, perifer nevropati, tremor
	Ikke kjent	Encefalopati
Hjertesykdommer	Vanlige	Palpitasjoner, takykardi
	Ikke kjent	Elektrokardiogram QT forlenget, ventrikkelarytmi, torsades de pointes
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon, hypotensjon, tromboflebitt ^a
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré, kvalme, oppkast
	Vanlige	Buksmerter, forstoppelse, dyspepsi, pankreatitt, gastrointestinal blødning
	Ikke kjent	Øsofageal ulcerasjon
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Unormal leverfunksjon
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Utslett
	Vanlige	Pruritus
	Mindre vanlige	Elveblest, angioødem
	Ikke kjent	Erythema multiforme, toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom ^b
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Myalgi
	Ikke kjent	Muskelsvakhet, myopati, myositt, rabdomyolyse
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Nedsatt nyrefunksjon, akutt nyresvikt, dysuri, polyuri, proteinuri
	Mindre vanlige	Renal tubulær sykdom, glomerulonefritt, nefrotisk syndrom
	Ikke kjent	Nyresmerter, renal tubulær acidose, renal tubulær nekrose, akutt renal tubulær nekrose, krystallnefropati, hematuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	Ubehag og ulcerasjon i genitaliene ^c
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Asteni, kuldegysninger, fatigue, pyreksi
	Vanlige	Uvelhet, ødem, brystmerter ^d , smerter på injeksjonsstedet, betennelse på injeksjonsstedet
	Ikke kjent	Ekstravasasjon

Undersøkelser	Svært vanlige	Økt blodkreatinin, redusert hemoglobin
	Vanlige	Redusert kreatininclearance fra nyrene, unormalt elektrokardiogram, økt gammaglutamyltransferase, økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økt lipase
	Mindre vanlige	Økt amylase, økt kreatinfosfokinase i blodet

^aTromboflebitt i perifere vener etter infusjon av ufortynnet foskarnetnatriumheksahydrat-oppløsning er observert.

^bTilfeller av vesikulobulløse erupsjoner, herunder erythema multiforme, toksisk epidermal nekrolyse og Stevens-Johnsons syndrom er rapportert. I de fleste tilfeller tok pasienter andre legemidler som er forbundet med toksisk epidermal nekrolyse eller Stevens-Johnsons syndrom.

^cFoskarnetnatriumheksahydrat skilles ut i høye konsentrasjoner i urinen og kan være forbundet med betydelig irritasjon og ulcerasjon i genitalområdet, særlig etter forlenget behandling

^dKortvarige brystmerter er rapportert som en del av infusjonsreaksjoner på foskarnetnatriumheksahydrat.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdosering er rapportert under bruk av foskarnetnatriumheksahydrat, og den høyeste var mer enn 20 ganger den anbefalte dosen. Noen av tilfellene var relativ overdosering, ved at den administrerte dosen ikke var blitt justert umiddelbart for en pasient som opplevde nedsatt nyrefunksjon.

Det er tilfeller hvor det er rapportert at ingen kliniske følgesykdommer ble konsekvenser av overdoseringen.

Symptomene som er rapportert i forbindelse med overdosering av foskarnetnatrium-heksahydrat, er i samsvar med den kjente bivirkningsprofilen til virkestoffet (se pkt. 4.8).

Hemodialyse øker eliminasjon av foskarnetnatriumheksahydrat og kan være fordelaktig i relevante tilfeller.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, direktevirkende antivirale midler, fosfonsyrederivater, ATC-kode: J05AD01

Foskarnetnatriumheksahydrat er et antiviralt stoff med et bredt spekter som hemmer alle kjente humanvirus i herpesgruppen: herpes simplex-virus type 1 og 2, humant herpesvirus 6, varicella zoster-virus, Epstein-Barr-virus og cytomegalovirus (CMV) og noen retrovirus, herunder humant immunsviktivirus (hiv) ved konsentrasjoner som ikke påvirker normal cellevekst.

Foskarnetnatriumheksahydrat hemmer også den virale DNA-polymerasen fra hepatitt B-virus.

Foskarnetnatriumheksahydrat har en virostatisk virkning mot cytomegalovirus og herpesvirus, dvs. det undertrykker veksten av virusene, men kan ikke eliminere cytomegalovirus eller herpesvirus.

Resultatene som ble oppnådd ved hjelp av kliniske isolater *in vitro* for en 50 % reversibel hemming av

cytomegalovirus-replikasjon (IC_{50}), var 270 mikromol/l i gjennomsnitt. Mot HSV-1 og HSV-2 var IC_{50} -verdiene i området fra 10 mikromol/l til 130 mikromol/l. IC_{50} for hemming av normal human cellevekst er 1000 mikromol/l foskarnetnatriumheksahydrat.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

I en klinisk studie med kontinuerlig intravenøs infusjon på 16 g/24 t (0,13–0,19 mg/kg kroppsvekt/min) av foskarnetnatriumheksahydrat, var plasmanivåene som ble målt av foskarnet på 75–265 mikromol/l (=foskarnetnatriumheksahydrat 22,5–79,5 mg/l). Med kontinuerlig infusjon nås steady-state etter omkring 2 dager.

Distribusjon

Konsentrasjon–tid-profilen i plasma ved hjelp av en multikompartimentmodell brukes til å beskrive situasjonen etter én intravenøs administrasjon av foskarnetnatriumheksahydrat hos mennesker. Distribusjonsvolumet er 0,4–0,6 l/kg kroppsvekt, og den oppnådde konsentrasjonen i cerebrospinalvæsken er 10–70 % av plasmakonsentrasjonen. Plasmaproteinbindingen er under 20 %.

Biotransformasjon

Foskarnetnatriumheksahydrat er ikke metabolisert.

Eliminasjon

Foskarnetnatriumheksahydrat skilles ut utelukkende renalt gjennom glomerulær filtrasjon og tubulær utsondring. Nyreclearance er i størrelsesorden 150 ml/min. Plasmahalveringstiden ved normal nyrefunksjon er 2–4 timer.

Den terminale halveringstiden er 1–8 dager. Dette er sannsynligvis på grunn av den langsomme frisettingen av foskarnetnatriumheksahydrat fra beina.

Tabell 5 viser de farmakokinetiske parameterne som ble bestemt for innledende behandling av CMV-infeksjoner hos aids-pasienter ved administrasjon to og tre ganger daglig av foskarnetnatriumheksahydrat.

Tabell 5:

Parameter	3 ganger daglig dose på 60 mg/kg kroppsvekt hver 8. time *	To ganger daglig dose på 90 mg/kg kroppsvekt hver 12. time *
C_{max} i distribusjonslikevekt (mikroM)	589 ±192 (24)	623 ±132 (19)
C_{min} i distribusjonslikevekt (mikroM)	114 ±91 (14)	63 ±57 (17)
Distribusjonsvolum (l/kg)	0,41 ±0,13 (12)	0,52 ±0,20 (18)
Plasmahalveringstid (t)	4,0 ±2,0 (24)	3,3 ±1,4 (18)
Total clearance fra kroppen (l/t)	6,2 ±2,1 (24)	7,1 ±2,7 (18)
Nyreclearance (l/t)	5,6 ±1,9 (5)	6,4 ±2,5 (13)
CSF/plasma-ratio	0,69 ±0,19 (9)**	0,66 ±0,11 (5)***

* Gjennomsnitt ± standardavvik (antall undersøkte pasienter) for hver parameter

** 50 mg/kg kroppsvekt hver 8. time i 28 dager, prøver ble tatt 3 timer etter infusjonen på én time var avsluttet

*** 90 mg/kg kroppsvekt hver 12. time i 28 dager, prøver ble tatt 1 time etter infusjonen på to timer var avsluttet

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Kronisk toksisitet

Studier av kronisk toksisitet har vist at nyrene og beina er målorganer for kroniske effekter.

Tubulære atrofier ble observert hos hunder og rotter etter høye intravenøse doser (15 og 180 mg/kg kroppsvekt) med foskarnetnatriumheksahydrat. Virkningsmekanismen for nyreskader er foreløpig ukjent.

Osteologiske endringer er beskrevet som økt osteoklastisk aktivitet og beinresorpsjon. Cirka 20 % av det administrerte legemidlet tas opp i beina og brusken, og avsetningen er høyere hos unge dyr og dyr i vekst. Denne effekten er bare observert hos hunder. En forklaring på disse endringene kan være at foskarnetnatriumheksahydrat inngår i hydroksyapatitt på grunn av den strukturelle likheten med fosfat.

Autoradiografiske studier viste at foskarnetnatriumheksahydrat har en markert affinitet for beinvev. Regenereringsstudier har vist at beinendringene er reversible. Foskarnetnatriumheksahydrat har vist seg å påvirke utviklingen av tannemalje hos mus og rotter. Virkningene av denne avsetningen på skjelettutviklingen er ikke studert.

Andre mindre vanlige funn var en redusert hemoglobinkonsentrasjon og forstyrrelse av amelogenesen av gnagertannen hos rotter (6-måneders studie).

Karsinogenitet

Karsinogeniteten ved foskarnetnatriumheksahydrat ble undersøkt hos mus og rotter etter oral administrasjon (henholdsvis 250 og 500 mg/kg kroppsvekt). Det var ingen indikasjoner på karsinogene virkninger hos verken mus eller rotte.

På grunn av de DNA-polymerasehemmende egenskapene til foskarnetnatriumheksahydrat og den tilknyttede gentoksisiteten ved høye konsentrasjoner, kan ikke karsinogenitet ved langvarig infusjonsbehandling med høydose foskarnetnatriumheksahydrat utelukkes.

Mutagenitet

Følgende mutagenitetstester ble utført med foskarnetnatriumheksahydrat:

Ames-test, muselymfomtest, SCE-test og kromosomavvikstest i CHO-celler, celletransformasjonstest og mikrokjernetest hos mus.

Foskarnetnatriumheksahydrat viste ingen gentoksiske virkninger i Ames-testen, muselymfomtesten og SCE-testen i CHO-celler. Det ble påvist at kromosomavviksfrekvensen i CHO-celler var forhøyet ved høye konsentrasjoner av foskarnetnatriumheksahydrat (3,3 mmol/l uten og 10 mmol/l med metabolsk aktivering). Foskarnetnatriumheksahydrat var også aktivt i celletransformasjonstesten.

I mikrokjernetesten ved en dose av foskarnetnatriumheksahydrat på 175 mg/kg kroppsvekt intravenøst ble det ikke funnet noen tegn på en statistisk signifikant økning i antall polykromatiske erytrocytter med mikrokjerner, men det ble funnet ved den største tolererbare dosen av foskarnetnatriumheksahydrat på 350 mg/kg kroppsvekt intravenøst.

Resultatene av disse studiene viser at dette virkestoffet har et gentoksisisk potensial ved høye doser.

Reproduksjonstoksikologi

Teratogenitetsstudier hos rotter og kaniner viste økt forekomst av skjelettavvik etter administrasjon av foskarnetnatriumheksahydrat. En fertilitetsstudie hos rotter og en peri- og postnatal studie hos rotter viste ingen bivirkninger som kunne tilskrives foskarnetnatriumheksahydrat. I disse studiene ble foskarnetnatriumheksahydrat administrert subkutant i doseintervaller opp til 75 eller 150 mg/kg kroppsvekt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Saltsyre, fortynnet (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Foskarnetnatriumheksahydrat Tillomed er uforlikelig med glukoseoppløsning $\geq 30\%$, Ringers acetat, amfotericin B, aciklovirnatrium, ganciklovir, pentamidinisetionat, trimetoprim-sulfametoksazol og vankomycinhydroklorid. Foskarnetnatriumheksahydrat Tillomed er også uforlikelig med elektrolyttløsninger som inneholder toverdige kationer som Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} . Det anbefales at andre legemidler ikke infunderes samtidig i den samme slangen.

Foskarnetnatriumheksahydrat Tillomed skal ikke administreres samtidig med andre legemidler gjennom den samme infusjonskanylen.

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet:
2 år

Etter åpning:

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart, med mindre det ikke er risiko for mikrobiell kontaminering på grunn av hvordan legemidlet åpnes. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -betingelser under bruk.

Etter fortynning:

Kjemisk og fysisk holdbarhet er vist i 36 timer ved $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ og $20\text{ }^{\circ}\text{C} - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ når oppløsningen fortynnes fra 24 mg/ml til 12 mg/ml foskarnetnatriumheksahydrat i PVC-posser.

Av mikrobiologiske hensyn skal legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider under bruk og oppbevaringsbetingelser før bruk. Dette er vanligvis ikke mer enn 24 timer ved $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Foskarnetnatriumheksahydrat Tillomed bør ikke oppbevares under $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, siden bunnfall kan forekomme ved lavere temperaturer. Bunnfall blir værende selv om infusjonsoppløsningen fryses og tines igjen.

Foskarnetnatriumheksahydrat Tillomed kan gjøres bruksklar igjen dersom det utilsiktet har vært lagret ved kjøleskapstemperatur, eller dersom infusjonsoppløsningen er blitt eksponert for temperaturer under frysing. Flasken bør deretter ristes kraftig flere ganger og stå i romtemperatur i 4 timer til alt bunnfallet er fullstendig oppløst.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

250 ml infusjonsvæske, oppløsning i glassflaske og brombutylgummipropp med aluminiumsforsegling og riveforsegling av plast.

Pakningsstørrelser: 1 og 10 flasker

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hver flaske med Foskarnetnatriumheksahydrat Tillomed skal bare brukes til å behandle én pasient ved en enkeltinfusjon.

Ved infusjon i perifere vener bør oppløsningen fortynnes fra 24 mg/ml foskarnetnatriumheksahydrat til 12 mg/ml foskarnetnatriumheksahydrat før bruk med glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning.

Individuelt dispenserte doser av Foskarnetnatriumheksahydrat Tillomed bør overføres aseptisk av sykehusapoteket til infusjonsposer i plast (PVC-poser) og fortynnes med like deler natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning.

Utsiktet kontakt med foskarnetnatriumheksahydrat på huden og i øynene kan forårsake lokal irritasjon og svie. Det berørte området bør skylles rikelig med vann.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstrasse 5/5a
12529 Schönefeld
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

20-13494

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. september 2022

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

14.09.2022