

15. september 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Foscarnet "Tillomed", infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

32105

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Foscarnet "Tillomed"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml infusionsvæske, opløsning indeholder 24 mg foscarnetnatriumhexahydrat.

Hver 250 ml flaske indeholder 6000 mg foscarnetnatriumhexahydrat.

Hver 250 ml flaske indeholder 1375 mg (60 mmol) natrium som en bestanddel af det aktive stof.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Infusionsvæske, opløsning

Klar og farveløs opløsning, stort set fri for partikler

pH: Mellem 7,2 og 7,6

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

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Foscarnet "Tillomed" må kun bruges til patienter med erhvervet immundefektsyndrom (AIDS).

* Livstruende eller øjentruende sygdom forårsaget af cytomegalovirus (CMV). Behandling med Foscarnet "Tillomed" må kun gives, hvis cytomegalovirus er påvist.
* Til akutte, mukokutane infektioner forårsaget af aciclovir-resistente herpes-virus (HSV). Behandling med Foscarnet "Tillomed" skal gives, hvis der ikke findes nogen medicinsk acceptable behandlingsalternativer. På grund af risikoprofilen for det aktive indholdsstof kræves en streng indikation.

Hvis der sker tilbagefald, skal aciclovir-resistensen gennemgås.

De generelt accepterede retningslinjer for korrekt brug af lægemidler til behandling af cytomegalovirus eller herpes simplex-infektioner hos patienter med HIV-infektion skal følges.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Til intravenøs anvendelse.

*Dosering*

**CMV-infektion:**

*Voksne:*

Induktionsbehandling

I behandling af CMV-infektion kan foscarnetnatriumhexahydrat administreres som 60 mg/kg kropsvægt, 3 gange dagligt (=Foscarnet "Tillomed" 2,5 ml/kg kropsvægt tre gange dagligt) med et interval på 8 timer eller foscarnetnatriumhexahydrat to gange dagligt med 90 mg/kg kropsvægt (=Foscarnet "Tillomed" 3,75 ml/kg kropsvægt to gange dagligt) med et interval på 12 timer.

Infusionsvarigheden for foscarnetnatriumhexahydrat 60 mg/kg kropsvægt må ikke være mindre end 1 time, og for foscarnetnatriumhexahydrat 90 mg/kg kropsvægt må den ikke være mindre end 2 timer (se "Behandlings varighed").

Vedligeholdelsesbehandling:

For at forhindre tilbagevendende CMV-infektion administreres en infusion med foscarnetnatriumhexahydrat med 90-120 mg/kg kropsvægt (=Foscarnet "Tillomed" 3,75 – 5 ml/kg kropsvægt) én gang dagligt i 2 timer.

Behandlingen skal initieres med 90 mg foscarnetnatriumhexahydrat/kg og kan titreres op til 120 mg foscarnetnatriumhexahydrat/kg, hvis patientens retinitis er progressiv, og Foscarnet "Tillomed" tåles godt.

Patienter, der oplever progression af retinitis, mens de modtager vedligeholdelses­behandling, kan behandles igen med induktionsbehandlingen. Når patienten er stabiliseret, kan vedligeholdelsesbehandling med foscarnetnatriumhexahydrat påbegyndes.

**Særlige populationer**

*Pædiatrisk population*

Sikkerheden og virkningen af foscarnetnatriumhexahydrat hos børn og unge under 18 år er ikke fastlagt. Se mere information i pkt. 4.4 og 5.3.

*Ældre patienter*

Eftersom foscarnetnatriumhexahydrat udskilles via nyrerne, skal det bemærkes, at nyrefunktionen kan være nedsat hos ældre patienter på trods af normale serumkreatininniveauer. Nyrefunktionen vurderes ved at beregne kreatininclearance. Ved brug af foscarnetnatriumhexahydrat til ældre gælder de samme dosisjusteringer som dem, der er beskrevet i "Dosering til patienter med nedsat nyrefunktion" i Tabel 1 og 2.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Ved nedsat nyrefunktion skal dosis justeres efter kreatininclearance (se Tabel 1 + 2). Nyrefunktionen skal monitoreres ved baseline og regelmæssigt under behandlingen, og doseringen skal beregnes derefter (se pkt. 4.4).

Kreatininclearance kan beregnes ud fra serumkreatininkoncentrationen på følgende måde:

Mænd: Clcreat [ml/min/kg] = 140 - alder [år]

72 x serumkreatininkoncentration (mg/dl)

Kvinder: Clcreat [ml/min/kg] = 0,85 x ClcreatMænd

Tabel 1. Doseringsplanved nedsat nyrefunktion til indledende behandling ved CMV-infektion.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Dosis foscarnetnatriumhexahydrat \* | | | | |
| Kreatinin-clearance  (ml/min/kg kropsvægt) | 90 mg/kg kropsvægt (infusionens varighed:  min. 2 timer) | I Intervaller på: | | 60 mg/kg kropsvægt (infusionens varighed:  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 anbefalet behandling | | | | |

Tabel 2. Doseringsplan ved nedsat nyrefunktion til vedligeholdelsesbehandling ved CMV-infektion

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Dosis foscarnetnatriumhexahydrat \* | | | | | |
| Kreatinin­clearance (ml/min./kg kropsvægt) | 90 mg/kg kropsvægt  (infusionens varighed:  min. 2 timer) | I intervaller på: | | 120 mg/kg kropsvægt  (infusionens varighed:  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 anbefalet behandling | | | | | |

\* Bemærk: Dataene er baseret på farmakokinetiske studier efter én dosis foscarnetnatrium­hexahydrat hos patienter med varierende grader af nedsat nyrefunktion.

Foscarnet "Tillomed" anbefales ikke til patienter i dialyse, da der ikke er udarbejdet retningslinjer for dosering.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion.

Behandlingens varighed

Varigheden af induktionsbehandlingen af en CMV-infektion bestemmes af den kliniske respons og er generelt ca. 2 til 3 uger.

For at undgå tilbagefald foretages en efterfølgende overgang til vedligeholdelses­behandling. Denne behandling har en længere varighed, mindst 6 måneder, men den kan vare resten af patientens levetid.

Beslutningen om eventuelt at stoppe en vedligeholdelsesbehandling skal være baseret på generelt accepterede og aktuelle retningslinjer for behandlingen.

***Herpes*-infektion:**

Dosering

*Voksne:*

En aciclovir-resistent herpes-infektion behandles 3 gange dagligt med foscarnetnatrium­hexahydrat 40 mg/kg kropsvægt (= 3 gange 1,7 ml Foscarnet "Tillomed"/kg kropsvægt), 3 gange dagligt med et interval på 8 timer.

Infusionens varighed må ikke være under 1 time (se "Administration").

**Særlige populationer**

*Pædiatrisk population*

Sikkerheden og virkningen af foscarnetnatriumhexahydrat hos børn og unge under 18 år er ikke fastlagt. Se mere information i pkt. 4.4 og 5.3.

*Ældre*

Eftersom foscarnetnatriumhexahydrat udskilles via nyrerne, skal det bemærkes, at nyrefunktionen kan være nedsat hos ældre patienter på trods af normale serumkreatinin­niveauer. Nyrefunktionen bestemmes ved at beregne kreatininclearance. Der gælder de samme dosistitreringer for brug af foscarnetnatrium hos ældre som dem, der er beskrevet i “Patienter med nedsat nyrefunktion” i Tabel 3.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Hvis nyrefunktionen er nedsat, skal doseringen af kreatininclearance justeres (se Tabel 3; ved beregning af kreatininclearance, se formlen i afsnittet vedrørende CMV-infektion). Nyrefunktionen skal monitoreres ved baseline og regelmæssigt under behandlingen, og dosis skal beregnes derefter.

*Tabel 3: Doseringsplan ved nedsat nyrefunktion i behandling af herpes-infektion*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Dosis foscarnetnatriumhexahydrat \* | |
| Kreatinin-clearance  (ml/min/kg kropsvægt) | 40 mg/kg kropsvægt (infusionens varighed:  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 anbefalede behandlinger | |

\* Bemærk: Dataene er baseret på farmakokinetiske studier efter én dosis foscarnetnatriumhexahydrat hos patienter med varierende grader af nedsat nyrefunktion.

Foscarnetnatriumhexahydrat anbefales ikke til patienter i dialyse, da der ikke er udarbejdet retningslinjer for dosering.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Dosistitrering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion

Behandlingens varighed

Behandling af en aciclovir-resistent herpes-infektion skal foretages, til der er fuld remission af læsioner (komplet re-epitelialisering). Det kræver normalt en behandlingsperiode på 2 til 3 uger. Hvis der ses en virkning efter 1 uges behandling, skal yderligere behandling undersøges kritisk med udgangspunkt i benefit/risk-forholdet.

Forebyggelse af tilbagefald efter aciclovir-resistent herpes-infektion med foscarnetnatriumhexahydrat er ikke tilstrækkeligt undersøgt. Hvis der sker tilbagefald, skal resistensen gennemgås.

Administration

Foscarnet "Tillomed" må **ikke** administreres som kortvarig intravenøs injektion.

Ved infusion via centrale vener er fortynding af infusionsopløsningen ikke nødvendig. Ved infusion i en perifer vene skal infusionsopløsningen fortyndes før brug. Se instruktioner om fortynding i pkt. 6.6).

Se mere information om klargøring og opbevaring af den brugsklar opløsning i pkt. 6.2 og 6.4.

Hydrering

Nyretoksiciteten af foscarnetnatriumhexahydrat kan reduceres med et tilstrækkeligt væskeindtag. Før første administration af Foscarnet "Tillomed" skal der skabes en tilstrækkelig diurese via infusion af 0,5 - 1,0 liter 0,9 % natriumchloridopløsning. Efterfølgende skal der gives 0,5 - 1,0 liter 0,9 % natriumchloridopløsning med hver infusion. Hos patienter med god compliance skal et tilstrækkeligt væskeindtag også gives oralt. Der skal kompenseres for klinisk manifesteret væskemangel, før behandling med Foscarnet "Tillomed" påbegyndes.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Foscarnet "Tillomed" skal anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat nyrefunktion. Eftersom nedsat nyrefunktion kan forekomme når som helst under administration af Foscarnet "Tillomed", skal serumkreatinin monitoreres hver anden dag under induktionsbehandling og en gang om ugen under vedligeholdelsesbehandling, og passende dosisjusteringer skal foretages afhængigt af nyrefunktionen. Der skal opretholdes tilstrækkelig hydrering hos alle patienter (se pkt. 4.2). Nyrefunktionen hos patienter med nyresygdom, eller som modtager samtidig behandling med andre nefrotoksiske lægemidler, skal monitoreres tæt (se pkt. 4.5).

Eftersom foscarnetnatriumhexahydrat har en tendens til at chelatere bivalente metal-ioner som f.eks. kalcium, kan administration af Foscarnet "Tillomed" være forbundet med et akut fald i ioniseret serumkalcium, som er proportionalt med infusionshastigheden for Foscarnet "Tillomed", hvilket muligvis ikke afspejles i de totale serumkalciumniveauer. Elektrolytterne, navnlig kalcium og magnesium, skal vurderes før og under behandling med Foscarnet "Tillomed", og eventuelle mangler skal korrigeres.

Foscarnetnatriumhexahydrat har været knyttet til tilfælde af forlænget QT-interval og i sjældnere tilfælde med torsade de Pointes (se pkt. 4.8). Patienter med kendt eksisterede forlængelse af hjerteledningsintervaller, navnlig QTc, patienter med signifikante elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi, hypomagnesiæmi), bradykardi, samt patienter med underliggende hjertesygdomme som f.eks. kongestiv hjerteinsufficiens, eller som tager medicin, som man ved forlænger QT-intervallet, skal monitoreres tæt på grund af en øget risiko for ventrikulær arytmi. Patienterne skal informeres om, at de straks skal rapportere eventuelle hjertesymptomer.

Foscarnetnatriumhexahydrat aflejres i tænder, knogler og brusk. Data fra dyr viser, at aflejringen er større i yngre dyr. Sikkerheden af foscarnetnatriumhexahydrat og dets effekt på skeletudviklingen er ikke undersøgt hos børn. Se pkt. 5.3.

Anfald forbundet med ændringer i plasmamineraler og elektrolytter har været knyttet til behandling med foscarnetnatriumhexahydrat. Der er rapporteret tilfælde af status epilepticus. Patienterne skal derfor monitoreres tæt for sådanne ændringer og mulige sequelae af disse. Det kan være nødvendigt at give tilskud af mineraler og elektrolytter.

Brug af foscarnet skal undgås, hvor saltbelastning ikke tåles (f.eks. ved kardiomyopati).

Foscarnetnatriumhexahydrat udskilles i høje koncentrationer i urinen og kan være forbundet med signifikant genital irritation og/eller ulceration. For at forebygge irritation og ulceration anbefales omhyggelig personlig hygiejne og vask af genitalområdet efter vandladning.

Såfremt patienterne oplever paræstesi af ekstremiteter eller kvalme, anbefales det at sænke infusionshastigheden.

Hvor diuretika er indiceret, anbefales thiazider.

Udvikling af resistens: Hvis administration af Foscarnet "Tillomed" ikke medfører en behandlingsrespons eller fører til en forværring af tilstanden efter en initial respons, kan dette skyldes en nedsat følsomhed i virus mod foscarnetnatriumhexahydrat. I så fald skal det overvejes af stoppe behandlingen med Foscarnet "Tillomed" og skifte til et andet egnet lægemiddel.

Dette lægemiddel indeholder 1375 mg natrium pr. 250 ml flaske, svarende til 69 % af det WHO-anbefalede maksimale daglige indtag på 2 g natrium for en voksen.

Den maksimale daglige dosis af dette produkt under vedligeholdelsesbehandling (dvs. 120 mg/kg/dag) og uden fortynding til en patient med en kropsvægt på 70 kg svarer til 96 % af det WHO-anbefalede maksimale daglige indtag af natrium.

Den maksimale daglige dosis af dette produkt under vedligeholdelsesbehandling (dvs. 120 mg/kg/dag) og fortyndet med en 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning til en koncentration på 12 mg/ml til en patient med en kropsvægt på 70 kg svarer til 158 % af det WHO-anbefalede maksimale daglige indtag af natrium.

Foscarnet "Tillomed" anses for at have et højt indhold af natrium. Der skal især tages højde for dette for personer, der følger en diæt med lavt indhold af salt.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Eftersom foscarnetnatriumhexahydrat kan hæmme nyrefunktionen, kan der forekomme additiv toksicitet, når det anvendes i kombination med andre nefrotoksiske lægemidler som f.eks. aminoglykosider, amphotericin B, ciclosporin A, aciclovir, methotrexat og tacrolimus. Eftersom foscarnetnatriumhexahydrat kan reducere serumniveauerne af ioniseret kalcium, skal der desuden udvises meget stor forsigtighed ved samtidig brug med andre aktive stoffer med kendt påvirkning af serumkalciumniveauerne, f.eks. intravenøst pentamidin. Der er observeret nedsat nyrefunktion og symptomatisk hypocalcæmi (Trousseaus og Chvosteks tegn) under samtidig behandling med foscarnetnatrium­hexahydrat og intravenøst pentamidin. Der er rapporteret om unormal nyrefunktion i forbindelse med brug af foscarnetnatriumhexahydrat i kombination med ritonavir og/eller saquinavir.

På grund af den potentielt øgede risiko for forlænget QT og torsade de pointes skal Foscarnet "Tillomed" undgås sammen med lægemidler, som man ved forlænger QT-intervallet. Det gælder især klasse IA (f.eks. quinidin) og III (f.eks. amiodaron, sotalol), antiarytmika og neuroleptiske aktive stoffer. Der skal foretages tæt hjertemonitorering i tilfælde, hvor der anvendes samtidig administration.

Der er ingen farmakokinetisk interaktion med zidovudin (AZT), ganciclovir, didanosin (ddI), zalcitabin (ddC) eller probenecid.

Farmaceutiske interaktioner (uforligneligheder ved infusion) er beskrevet i pkt. 6.2.

**4.6 Graviditet og amning**

*Fertilitet*

Der er ingen tilgængelige data om foscarnetnatriumhexahydrats påvirkning af fertiliteten.

Der er ikke observeret virkninger på fertiliteten i dyrestudier (se pkt. 5.3).

*Kvinder i den fødedygtige alder/prævention hos mænd og kvinder*

Kvinder i den fødedygtige alder og seksuelt aktive mænd skal anvende effektiv prævention under og i op til 6 måneder efter behandlingen.

*Graviditet*

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelsen af foscarnetnatriumhexahydrat til gravide kvinder.

Erfaringsgrundlaget fra dyreforsøg er utilstrækkeligt, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Foscarnet "Tillomed" anbefales ikke under graviditet.

*Amning*

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om udskillelse af foscarnetnatriumhexahydrat i modermælken.

Tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har påvist udskillelse af foscarnetnatriumhexahydrat i mælk (se yderligere oplysninger i pkt. 5.3).

Det er ikke muligt at udelukke en risiko for nyfødte/spædbørn.

Foscarnet "Tillomed" bør ikke bruges under amning.

Beslutningen om, hvorvidt amning skal afbrydes, eller om behandling med foscarnet skal fortsættes/afbrydes, bør tages under hensyntagen til fordelen ved amning for barnet og fordelen ved behandlingen for moderen.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning

Foscarnetnatriumhexahydrat påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. På grund af selve sygdommen og de mulige bivirkninger af foscarnet (f.eks. svimmelhed og kramper, se pkt. 4.8) kan evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner være påvirket. Det anbefales, at lægen drøfter denne problemstilling med patienten og giver en individuel rådgivning i det enkelte tilfælde baseret på sygdomstilstanden, og hvor godt patienten tåler medicinen.

**4.8 Bivirkninger**

De fleste patienter, som får Foscarnet "Tillomed", er svært immunkompromitterede og har alvorlige virusinfektioner. Patientens fysiske status, graden af den underliggende sygdom, andre infektioner og samtidige behandlinger bidrager til de bivirkninger, der observeres under brug af Foscarnet "Tillomed".

De bivirkninger, der er rapporteret for foscarnetnatriumhexahydrat under kliniske forsøg og overvågning efter markedsføring, er angivet i tabellen nedenfor. De er angivet efter systemorganklasse (SOC) og hyppighed ved brug af følgende konvention: meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); meget sjælden (< 1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bemærk, at i disse kliniske forsøg er hydrering og opmærksomhed på elektrolytbalancen ikke angivet konsistent. Hyppigheden af visse bivirkninger vil være lavere, når de aktuelle anbefalinger følges (se pkt. 4.2 og 4.4).

***Tabel 4: Bivirkningsfrekvens***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **MedDRA-systemorganklasse** | **Frekvens** | **Bivirkning** |
| Blod og lymfesystem | Meget almindelig | Granulocytopeni, anæmi |
| Almindelig | Leukopeni, trombocytopeni, neutropeni |
| Ikke almindelig | Pancytopeni |
| Immunsystemet | Almindelig | Sepsis |
| Ikke kendt | Overfølsomhed (herunder anafylaktiske reaktioner), anafylaktoide reaktioner |
| Endokrine sygdomme | Ikke kendt | Diabetes insipidus |
| Metabolisme og ernæring | Meget almindelig | Nedsat appetit, hypokaliæmi, hypomagnesiæmi, hypocalcæmi |
| Almindelig | Hyperfosfatæmi, hyponatriæmi, hypofosfastæmi, forhøjet basisk fosfatase i blodet, forhøjet laktatdehydrogenase i blodet, hyperkalcæmi, dehydrering |
| Ikke almindelig | Acidose |
| Ikke kendt | Hypernatriæmi |
| Psykiske forstyrrelser | Almindelig | Aggression, angst, ophidselse, forvirring, depression, nervøsitet |
| Nervesystemet | Meget almindelig | Svimmelhed, hovedpine, paræstesi |
| Almindelig | Unormal koordinationsevne, kramper, hypæstesi, ufrivillige muskelsammentrækninger, perifer neuropati, tremor |
| Ikke kendt | Encefalopati |
| Hjerte | Almindelig | Palpitationer, takykardi |
| Ikke kendt | QT forlængelse påelektrokardiogram, ventrikulær arytmi, torsade de pointes |
| Vaskulære sygdomme | Almindelig | Hypertension, hypotension, tromboflebita |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindelig | Diarré, kvalme, opkastning |
| Almindelig | Mavesmerter, forstoppelse, dyspepsi, pankreatitis, gastrointestinal blødning |
| Ikke kendt | Øsofageal ulceration |
| Lever og galdeveje | Almindelig | Unormal leverfunktion |
| Hud og subkutane væv | Meget almindelig | Udslæt |
| Almindelig | Kløe |
| Ikke almindelig | Urticaria, angioødem |
| Ikke kendt | Erythema multiforme, toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndromb |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Almindelig | Myalgi |
| Ikke kendt | Muskelsvaghed, myopati, myositis, rabdomyolyse |
| Nyrer og urinveje | Almindelig | Nedsat nyrefunktion, akut nyresvigt, dysuri, polyuri, proteinuri |
| Ikke almindelig | Renal tubulær sygdom, glomerulonefritis, nefrotisk syndrom |
| Ikke kendt | Nyresmerter, renal tubulær adidose, renal tubulær nekrose, akut renal tubulær nekrose, krystalnefropati, hæmaturi |
| Det reproduktive system og mammae | Almindelig | Genitalt ubehag og genital ulcerationc |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Meget almindelig | Asteni, kulderystelser, træthed, pyreksi |
| Almindelig | Malaise, ødem, brystsmerterd, smerter på injektionsstedet, inflammation på injektionsstedet |
| Ikke kendt | Ekstravasation |
| Undersøgelser | Meget almindelig | Forhøjet kreatinin i blodet, fald i hæmoglobin |
| Almindelig | Fald i kreatininclearance i nyrerne, unormalt elektrokardiogram, forhøjet gammaglutamyltransferase, forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet lipase |
| Ikke almindelig | Forhøjet amylase, forhøjet kreatininfosfokinase i blodet |

a Tromboflebit er observeret i perifere vener er observeret efter infusion med ufortyndet foscarnetnatriumhexahydratopløsning.

b Der er rapporteret tilfælde af vesikulobulløse udbrud, herunder erythema multiforme, toksisk epidermal nekrolyse og Stevens-Johnsons syndrom. I de fleste tilfælde tog patienterne anden medicin, som er blevet knyttet til toksisk epidermal nekrolyse eller Stevens-Johnsons syndrom.

c Foscarnetnatriumhexahydrat udskilles i høje koncentrationer i urinen og kan være knyttet til signifikant irritation og ulceration i det genitale område efter længere tids behandling

d Transiente brystsmerter været rapporteret som en del af infusionsreaktioner på foscarnetnatriumhexahydrat.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er rapporteret overdosering under brug af foscarnetnatriumhexahydrat. Den højeste dosis var ca. 20 gange den anbefalede dosis. Nogle af tilfældene var relative overdoseringer, dvs. at dosis af de anvendte aktive stoffer ikke var blevet justeret øjeblikkeligt for en patient, der oplevede nedsat nyrefunktion.

Der er tilfælde, hvor det er rapporteret, at der ikke var nogen kliniske sequelae som følge af overdoseringen.

De symptomer, der er rapporteret i tilknytning til en overdosering af foscarnetnatriumhexahydrat, er i overensstemmelse med den kendte bivirkningsprofil for det aktive stof (se pkt. 4.8).

Hæmodialyse øger udskillelsen af foscarnetnatriumhexahydrat og kan anvendes med fordel i relevante tilfælde.

**4.10 Udlevering**

BEGR – kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: J 05 AD 01. Antivirale midler til systemisk brug: direkte virkende antivirale midler; fosfonsyrederivater.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Foscarnetnatriumhexahydrat er et antiviralt middel med et bredt spektrum, som hæmmer alle kendte humane virus i herpesgruppen: herpes simplex-virus type 1 og 2, human herpesvirus 6, varicella zoster-virus, Epstein-Barr-virus og cytomegalovirus (CMV) samt visse typer retrovirus, herunder human immundefektvirus (HIV) i koncentrationer, som ikke påvirker normal cellevækst. Foscarnetnatriumhexahydrat hæmmer også den virale DNA-polymerase fra hepatitis B-virus.

Foscarnetnatriumhexahydrat har en virostatisk virkning mod cytomegalovirus og herpesvirus, dvs. det undertrykker virusvæksten, men kan ikke fjerne cytomegalovirus eller herpesvirus. De resultater, der er opnået ved at bruge kliniske isolater in vitro til en 50 % reversibel hæmning af formering af cytomegalovirus (IC50) var i gennemsnit 270 μmol/l. Mod HSV-1 og HSV-2 lå IC50-værdierne i området fra 10 μmol/l til 130 μmol/l. IC50 for hæmning af normal human cellevækst er 1000 μmol/l foscarnetnatriumhexahydrat.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

*Absorption*

Plasmaniveauerne målt i et klinisk forsøg med kontinuerlig intravenøs infusion af 16 g/24 t (0,13 - 0,19 mg/kg kropsvægt/min.) foscarnetnatriumhexahydrat er 75-265 μmol foscarnet/l (=foscarnetnatriumhexahydrat 22,5 - 79,5 mg/l). Med kontinuerlig infusion nås steady state-betingelserne efter ca. 2 dage.

*Fordeling*

Koncentration-tid-profilen i plasma ved brug af en multikomponentmodel bruges til at beskrive situationen efter én intravenøs administration af foscarnetnatriumhexahydrat i mennesker. Fordelingsvolumenet er 0,4 - 0,6 l/kg kropsvægt, og den koncentration, der opnås i cerebrospinalvæsken, er 10-70 % af plasmakoncentrationen. Plasmaproteinbindingen er under 20 %.

*Biotransformation*

Foscarnetnatriumhexahydrat metaboliseres ikke.

*Elimination*

Foscarnetnatriumhexahydrat udskilles udelukkende via nyrerne ved glomerulær filtration og tubulær sekretion. Nyreclearance er i størrelsesordenen 150 ml/min. Plasmahalveringstiden ved normal nyrefunktion er 2 til 4 timer.

Den terminale halveringstid er 1 til 8 dage, hvilket sandsynligvis skyldes den langsomme frigivelse af foscarnetnatriumhexahydrat fra knoglerne.

Tabel 5 viser de farmakokinetiske parametre, som er fastlagt for indledende behandling af CMV-infektioner hos AIDS-patienter, for administration af foscarnetnatriumhexahydrat to gange dagligt og tre gange dagligt.

Tabel 5

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Parameter | Dosering 3 gange dagligt med 60 mg/kg kropsvægt hver 8. time\* | Dosering 2 gange dagligt med 90 mg/kg kropsvægt hver 12. time\* |
| C-max i fordelingsligevægt (µM) | 589 ± 192 (24) | 623 ± 132 (19) |
| C-min i fordelingsligevægt (µM) | 114 ± 91 (14) | 63 ± 57 (17) |
| Fordelingsvolumen (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 kropsclearance (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-forhold | 0,69 ± 0,19 (9)\*\* | 0,66 ± 0,11 (5)\*\*\* |

**\*** Gennemsnit ± standardafvigelse (antal undersøgte patienter) for hver parameter

\*\* 50 mg/kg kropsvægt hver 8. time i 28 dage, prøver blev taget 3 timer efter afslutningen af infusionen, som foregik over en time

\*\*\* 90 mg/kg kropsvægt hver 12. time i 28 dage, prøver blev taget 1 time efter afslutningen af infusionen, som foregik over to timer.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

*Kronisk toksicitet*

Undersøgelser af kronisk toksicitet har vist, at nyrer og knogler er målorganerne for toksiske effekter.

Tubulære atrofier blev observeret hos hunde og rotter efter høje intravenøse doser (15 og 180 mg/kg kropsvægt) foscarnetnatriumhexahydrat. Virkningsmekanismen for nyreskader er ikke kendt på nuværende tidspunkt.

Osteologiske forandringer er beskrevet som øget osteoklastaktivitet og knogleresorption. Ca. 20 % af det administrerede lægemiddel absorberes i knogler og brusk, og aflejringen er højere hos unge dyr og dyr i vækst. Denne effekt er kun observeret i hunde. Én forklaring på disse forandringer kan være, at foscarnetnatriumhexahydrat optages i hydroxyapatit på grund af dets strukturelle lighed med fosfat.

Autoradiografiske undersøgelser har vist, at foscarnetnatriumhexahydrat har en tydelig affinitet for knoglevæv. Regenereringsstudier har vist, at knogleforandringerne er reversible. Det er påvist, at foscarnetnatriumhexahydrat påvirker udviklingen af tandemaljen hos mus og rotter. Effekterne af denne aflejring på den skeletale udvikling er ikke undersøgt.

Et andet ikke almindeligt resultat var nedsat hæmoglobinkoncentration og incisiv amelogenese hos rotter (6-måneders forsøg).

*Karcinogenicitet*

Foscarnetnatriumhexahydrats karcinogene potentiale er undersøgt i mus og rotter efter oral administration (hhv. 250 og 500 mg/kg kropsvægt). Der var ingen tegn på karcinogene effekter hos hverken mus eller rotter.

På grund af foscarnetnatriumhexahydrats DNA-polymerasehæmmende egenskaber og den relaterede genotoksicitet ved høje koncentrationer kan et karcinogent potentiale ikke udelukkes for en langvarig høj dosis foscarnetnatriumhexahydrat.

*Mutagenicitet*

Følgende mutagenicitetstest blev udført med foscarnetnatriumhexahydrat:

Ames-test, muse-lymfomtest, SCE-test og kromosomaberrationstest i CHO-celler, celleforandringstest og mikronukleustest i mus.

Foscarnetnatriumhexahydrat viste ingen genotoksiske effekter i Ames-testen, i muse-lymfomtesten og i SCE-bestemmelsen i CHO-celler. Det blev påvist, at kromosomaberrationsfrekvensen i CHO-celler var øget ved høje koncentrationer af foscarnet (3,3 mmol/l uden og 10 mmol/l med metabolisk aktivering). Foscarnetnatriumhexahydrat var også aktiv i celleforandringstesten.

I mikronukleustesten med en dosis på 175 mg/kg foscarnetnatriumhexahydrat/kg kropsvægt intravenøst blev der ikke fundet tegn på en statistisk signifikant forøgelse i antallet af polykromatiske erytrocytter med mikronuklei, men de blev dog fundet ved den maksimale tålelige dosis på 350 mg foscarnetnatriumhexahydrat/kg kropsvægt intravenøst.

Resultaterne af disse forsøg indikerer et genotoksisk potentiale for dette stof ved høje doser.

*Reproduktionstoksikologi*

Teratogenicitetsstudier i rotter og kaniner viste en øget forekomst af skeletale abnormiteter efter administration af foscarnetnatriumhexahydrat. Et fertilitetstudie i rotter og et peri- og postnatalt studie i rotter viste ingen bivirkninger, som kunne tilskrives foscarnetnatrium­hexahydrat. I disse studier blev foscarnetnatriumhexahydrat administreret subkutant i dosisintervaller op til 75 eller 150 mg/kg kropsvægt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Hydrogenchlorid, fortyndet (til justering af pH)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Foscarnet "Tillomed" er uforligneligt med glukoseopløsning ≥ 30 %, Ringer-acetat, amphotericin B, aciclovirnatrium, ganciclovir, pentamidinisethionat, trimethoprim-sulfamethoxazol og vancomycinhydrochlorid. Foscarnet "Tillomed" er også uforligneligt med elektrolytopløsninger, der indeholder divalente kationer som f.eks. Ca2+, Mg2+og Zn2+. Det anbefales, at andre lægemidler ikke infunderes samtidigt via det samme kateter.

Foscarnet "Tillomed" må ikke administreres sammen med andre lægemidler via den samme infusionskanyle.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet: 2 år

Efter åbning:

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet bruges omgående, medmindre åbningsmetoden udelukker risiko for mikrobiel kontamination. Hvis det ikke bruges omgående, er brugsopbevaringstiden og -betingelserne før brug brugerens ansvar.

Efter fortynding:

Der er påvist kemisk og fysisk brugsstabilitet i 36 timer ved 2-8 ℃ og 20-25 ℃, når opløsning fortyndes fra 24 mg/ml til 12 mg/ml foscarnetnatriumhexahydrat i PVC-poser.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet bruges omgående. Hvis det ikke bruges omgående, er brugsopbevaringstiden og -betingelserne før brug brugerens ansvar og vil normalt ikke overstige 24 timer ved 2-8 ℃, medmindre fortynding er sket under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Foscarnet "Tillomed" må ikke opbevares under 8 °C, da bundfald kan forekomme ved lave temperaturer. Bundfaldet vil fortsat være der, selvom infusionsopløsningen fryses ned og tøs op igen.

Foscarnet "Tillomed" kan klargøres til brug igen, hvis det utilsigtet har været opbevaret ved køleskabstemperaturer, eller hvis infusionsopløsningen har været udsat for temperaturer under frysepunktet. Flasken skal så rystes kraftigt flere gange og opbevares ved rumtemperatur i 4 timer, indtil alt bundfald er helt opløst.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

250 ml infusionsvæske, opløsning i glasflaske med prop af bromobutylgummi og med aluminiumsforsegling samt vippelåg i plast.

Pakningsstørrelse: 1 flaske og 10 flasker

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Hver flaske med Foscarnet "Tillomed" må kun bruges til behandling af én patient med én infusion.

Ved infusion i perifere vener skal opløsningen fortyndes fra 24 mg/ml foscarnetnatriumhexahydrat til 12 mg/ml foscarnetnatriumhexahydrat før brug med 50 mg/ml (5 %) glukoseopløsning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning.

Individuelt udleverede doser af Foscarnet "Tillomed" skal overføres aseptisk til infusionsposer i plast (PVC-poser) af hospitalets apotek og fortyndes med lige dele 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukoseopløsning.

Utilsigtet kontakt med foscarnetnatriumhexahydrat på hud og i øjne kan forårsage lokal irritation og forbrænding. De berørte område skal skylles med rigeligt vand.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Tillomed Pharma GmbH

Mittelstrasse 5/5a

12529 Schönefeld

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

64596

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

15. september 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-