

9. februar 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Virafosc, infusionsvæske, opløsning**

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

32846

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Virafosc

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml indeholder 24 mg foscarnetnatriumhexahydrat.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 1,38 g natrium pr. 250 ml flaske.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Infusionsvæske, opløsning

Klar og farveløs opløsning.

Opløsningen er isotonisk med en pH på 7,4.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Virafosc er indiceret som følger til voksne:

* Til patienter med hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT), induktion og vedligeholdelsesbehandling af cytomegalovirus (CMV) viræmi og CMV-syndrom.
* Induktion og vedligeholdelsesbehandling af CMV-retinitis hos AIDS-patienter.
* Induktionsbehandling af CMV-infektioner i den øvre og nedre mave-tarm-kanal hos AIDS-patienter.
* Induktionsbehandling af aciclovir-refraktær mukokutane herpes simplex virusinfektioner (HSV) hos AIDS-patienter.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering til voksne

*Induktionsbehandling:*

* *CMV-viræmi hos HSCT-patienter*

Virafosc administreres over mindst 2 uger som intermitterende infusioner hver 12. time i en dosis på 60 mg/kg legemsvægt til patienter med normal nyrefunktion. Dosis skal justeres til patienter med nedsat nyrefunktion (se tabel 1). Infusionstiden må ikke være kortere end 1 time.

* *CMV-sygdom hos HSCT-patienter*

Virafosc administreres over mindst 2-3 uger, afhængig af klinisk respons, som intermitterende infusioner hver 8. time i en dosis på 60 mg/kg legemsvægt eller hver 12. time i en dosis på 90 mg/kg legemsvægt hos patienter med normal nyrefunktion. Dosis skal justeres til patienter med nedsat nyrefunktion (se tabel 1). Infusionstiden må ikke være kortere end to timer for 90 mg/kg dosis to gange dagligt eller en time for 60 mg/kg dosis tre gange dagligt.

* *CMV-retinitis hos AIDS-patienter*

Virafosc administreres over 3 uger, afhængig af klinisk respons, som intermitterende infusioner hver 8. time i en dosis på 60 mg/kg legemsvægt eller hver 12. time i en dosis på 90 mg/kg legemsvægt hos patienter med normal nyrefunktion. Dosis skal justeres til patienter med nedsat nyrefunktion (se tabel 1). Infusionstiden må ikke være kortere end to timer for 90 mg/kg dosis to gange dagligt eller en time for 60 mg/kg dosis tre gange dagligt.

* *CMV-infektioner i den øvre og nedre mave-tarm-kanal*

Virafosc administreres som intermitterende infusioner hver 12. time i en dosis på 90 mg/kg legemsvægt til patienter med normal nyrefunktion. De fleste patienter vil have remission af deres symptomer inden for 2-4 uger. Dosis skal justeres til patienter med nedsat nyrefunktion (se tabel 1). Infusionstiden må ikke være kortere end 2 timer.

* *Aciclovir-refraktær mukokutane herpes simplex virusinfektioner*

Virafosc administreres over 2-3 uger, eller indtil læsionerne er helet, som intermitterende infusioner hver 8. time i en dosis på 40 mg/kg legemsvægt til patienter med normal nyrefunktion. Dosis skal justeres til patienter med nedsat nyrefunktion (se tabel 1). Infusionstiden må ikke være kortere end 1 time.

Regelmæssig monitorering af nyrefunktionen og enhver form for dosisjustering anbefales (se pkt. 4.4). I tilfælde af tilbagefald kan forløbet gentages.

Tabel 1: Virafosc doseringsregime til induktionsterapi

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Kreatinin-clearance | CMV-viræmi (HSCT) | CMV-sygdom (HSCT) og CMV-retinitis (AIDS) | CMV-sygdom (HSCT),  CMV-retinitis (AIDS) og CMV i mave-tarm-kanalen | HSV-infektion |
|  | Regime ved 60 mg/kg | | Regime ved 90 mg/kg | Regime ved 40 mg/kg |
| (ml/kg/min) | (mg/kg) | | (mg/kg) | (mg/kg) |
| >1,4  >1,0 til ≤1,4  >0,8 til ≤1,0  >0,6 til ≤0,8  >0,5 til ≤0,6  >0,4 til ≤0,5  <0,4 | 60 \*\*  45 \*\*  35 \*\*  25 \*\*  20 \*\*  15 \*\*  Behandling frarådes | 60 \*\*\*  45 \*\*\*  35 \*\*\*  40 \*\*  30 \*\*  25 \*\*  Behandling frarådes | 90 \*\*  70 \*\*  50 \*\*  80 \*  60 \*  50 \*  Behandling frarådes | 40 \*\*\*  30 \*\*\*  20 \*\*\*  25 \*\*  20 \*\*  15 \*\*  Behandling frarådes |
| \* hver 24 timer (= én gang dagligt)  \*\* hver 12. time (= to gange dagligt)  \*\*\* hver 8. time (= tre gange dagligt) | | | | |

*Vedligeholdelsesbehandling:*

Risikoen ved vedligeholdelsesbehandling skal afvejes mod fordelene.

* *CMV-viræmi hos HSCT-patienter*

Til vedligeholdelsesbehandling, efter induktionsbehandling af CMV-viræmi, administreres Virafosc syv dage om ugen, så længe behandlingen anses for passende. Til patienter med normal nyrefunktion er vedligeholdelsesdosis 90-120 mg/kg, administreret som en infusion én gang dagligt over 2 timer. Dosis skal justeres til patienter med nedsat nyrefunktion (se tabel 2). Infusionstiden må ikke være kortere end 2 timer.

Patienter, der oplever progression af deres infektion, mens de får vedligeholdelsesbehandling, kan genbehandles med induktionsregimet.

* *CMV-sygdom hos HSCT-patienter*

Til vedligeholdelsesbehandling, efter induktionsbehandling af CMV-viræmi, administreres Virafosc syv dage om ugen, så længe behandlingen anses for passende. Til patienter med normal nyrefunktion er vedligeholdelsesdosis 90-120 mg/kg, administreret som en infusion én gang dagligt over 2 timer. Dosis skal justeres til patienter med nedsat nyrefunktion (se tabel 2). Infusionstiden må ikke være kortere end 2 timer.

Patienter, der oplever progression af deres infektion, mens de får vedligeholdelsesbehandling, kan genbehandles med induktionsregimet.

* *CMV-retinitis hos AIDS-patienter*

Til vedligeholdelsesbehandling, efter induktionsbehandling af CMV-retinitis, administreres Virafosc syv dage om ugen, så længe behandlingen anses for passende. Til patienter med normal nyrefunktion er vedligeholdelsesdosis 90 mg/kg, administreret som en infusion én gang dagligt over 2 timer. Til patienter, der genbehandles med induktionsregimet på grund af recidiv, eller hos patienter, som oplever progression af retinitis, kan dosisoptrapning på op til 120 mg/kg/dag overvejes, hvis patienter udviser god tolerance over for den lavere dosis. Dosis skal justeres til patienter med nedsat nyrefunktion (se tabel 2). Infusionstiden må ikke være kortere end 2 timer.

Patienter, der oplever progression af retinitis, mens de får vedligeholdelsesbehandling, kan genbehandles med induktionsregimet. Behandling med en kombination af foscarnet og ganciclovir kan overvejes hos patienter med vanskelig recidiverende CMV-retinitis under hensyntagen til kombinationsbehandlingens tolerabilitet. På grund af fysisk uforligelighed må foscarnet og ganciclovir ikke blandes.

Tabel 2: Virafosc doseringsregime til vedligeholdelsesbehandling

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Kreatininclearance (ml/min/kg) | (mg/kg i 2 timer) | |
| >1,4  >1,0 til ≤1,4  >0,8 til ≤1,0  >0,6 til ≤0,8  >0,5 til ≤0,6  >0,4 til ≤0,5  <0,4 | 90 \*  70 \*  50 \*  80 #  60 #  50 #  Behandling frarådes | 120 \*  90 \*  65 \*  105 #  80 #  65 #  Behandling frarådes |
| \* hver 24 timer (= én gang dagligt)  # hver 48. time | | |

*Genbehandling af aciclovir-refraktær herpes simplex virusinfektioner*

Vedligeholdelsesbehandling med Virafosc mod recidiv af behandlet aciclovir-refraktær HSV-infektion er ikke blevet tilstrækkeligt undersøgt. Hvis der er et recidiv, skal virussets manglende respons over for aciclovir bekræftes, enten ved utilstrækkelig respons på en tilstrækkelig behandling med aciclovir (5-10 mg/kg i 10 dage) eller ved in vitro-tests.

*Hydrering*

Renal toksicitet kan reduceres ved tilstrækkelig hydrering af patienten. Det anbefales, at 0,5-1,0 liter fysiologisk saltvand indgives ved infusion før den første Virafosc-infusion, og at der efterfølgende tilsættes 0,5-1,0 liter fysiologisk saltvand til hver intermitterende Virafosc-infusion.

Hydrering er også mulig via orale regimer. I så tilfælde skal der drikkes 0,5 til 1 liter saltvand før og efter Virafosc-infusionen. Hydrering må kun administreres til egnede patienter.

Dosering til dialysepatienter

Virafosc frarådes til hæmodialysepatienter. Der er ikke fastlagt retningslinjer for dosering.

Dosering til ældre

Som til voksne.

Dosering til den pædiatriske population

Foscarnets sikkerhed og virkning hos børn er ikke klarlagt. Se pkt. 4.4 og 5.3.

Dosering til patienter med nyre- eller leverinsufficiens

Dosis skal reduceres til patienter med nyreinsufficiens i henhold til kreatininclearance-niveauet som beskrevet i ovenstående tabel. Dosisjustering er ikke påkrævet til patienter med leverinsufficiens.

Administration

Virafosc skal administreres intravenøst, enten via en central venelinje eller direkte i en perifer vene.

Når infusionen gives **via en central venelinje**, kan foscarnet 24 mg/ml opløsningen anvendes. Fortynding med 5 % glucose eller fysiologisk saltvand til en koncentration på 12 mg/ml eller mindre anbefales, når **perifere** vener anvendes.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration se pkt. 6.6.

**Forsigtig - Virafosc må ikke gives ved hurtig intravenøs injektion.**

**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**

Virafosc må kun ordineres af speciallæger.

Virafosc skal anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion. Da der kan forekomme nedsat nyrefunktion på et hvilket som helst tidspunkt under administration af Virafosc, skal serumkreatinin monitoreres hver anden dag under induktionsbehandling og én gang om ugen under vedligeholdelsesbehandling. Der skal udføres passende dosisjusteringer i overensstemmelse med nyrefunktionen. Der skal opretholdes tilstrækkelig hydrering hos alle patienter (se pkt. 4.2). Nyrefunktionen hos patienter med nyresygdom eller samtidig behandling med andre nefrotoksiske lægemidler skal overvåges nøje (se pkt. 4.5).

Dette lægemiddel indeholder 1,38 g natrium pr. 250 ml flaske, svarende til 69 % af WHOs anbefalede maksimale daglige indtag af 2 g natrium til en voksen.

Den maksimalt anbefalede daglige dosis af dette produkt er 12 g Virafosc pr. dag (180 mg/kg/dag for en patient med en gennemsnitsvægt på 70 kg), hvilket svarer til 138 % af WHO's anbefalede maksimale daglige indtag af natrium.

Virafosc anses for at have et højt natriumindhold. Dette skal især tages i betragtning hos patienter, der er på natriumfattig diæt. Lægemidlet skal undgås, hvis en saltvandsbelastning ikke kan tolereres (fx ved kardiomyopati).

På grund af Virafoscs tilbøjelighed til at chelatere bivalente metal-ioner, såsom calcium, kan administration af Virafosc være forbundet med et akut fald i ioniseret serumcalcium proportionalt med Virafosc-infusionshastigheden, hvilket muligvis ikke afspejles i det samlede serumcalciumniveau. Elektrolytter, især calcium og magnesium, skal vurderes før og under Virafosc-behandling og mangler skal korrigeres.

Foscarnet er blevet forbundet med tilfælde af forlænget QT-interval og mere sjældent med tilfælde af torsade de pointes (se pkt. 4.8). Patienter med kendt eksisterende forlængelse af hjerteledningsintervaller, især QTc, patienter med signifikante elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi, hypomagnesæmi), bradykardi, såvel som patienter med underliggende hjertesygdomme såsom kongestiv hjertesvigt, eller som tager lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet, skal overvåges nøje på grund af øget risiko for ventrikulær arytmi. Patienterne skal rådes til straks at indberette ethvert kardielt symptom.

Virafosc aflejres i tænder, knogler og brusk. Data fra dyreforsøg viser, at aflejringen er større hos unge dyr. Virafoscs sikkerhed og dets virkning på skeletudvikling er ikke blevet undersøgt hos børn. Se pkt. 5.3.

Krampeanfald, relateret til ændringer i plasmamineraler og elektrolytter, er blevet forbundet med Virafosc-behandling. Der er indberettet tilfælde af status epilepticus. Patienter skal derfor overvåges nøje for sådanne ændringer og deres potentielle sequelae. Mineral- og elektrolyttilskud kan være påkrævet.

Virafosc udskilles i høje koncentrationer i urinen og kan være forbundet med betydelig genital irritation og/eller ulceration. For at forhindre irritation og ulceration anbefales det at være opmærksom på personlig hygiejne og det anbefales at rengøre kønsområdetefter hver vandladning.

Hvis patienter oplever ekstremitetsparæstesi eller kvalme, anbefales det at reducere infusionshastigheden.

Når diuretika er indiceret, anbefales thiazider.

Udvikling af resistens: Hvis administrationen af Virafosc ikke medfører et terapeutisk respons eller fører til en forværret tilstand efter et indledende respons, kan dette skyldes en reduceret følsomhed af vira over for foscarnet. I så tilfælde bør Virafosc-behandling seponeres og det bør overvejes at skifte til et passende andet lægemiddel.

Når Virafosc administreres mod CMV-viræmi, skal der observeres omhyggeligt for organspecifik infektion. Hvis der opstår symptomer på infektion, justeres administrationsdosis hurtigt i overensstemmelse med CMV-sygdom (se pkt. 4.2) og der træffes passende foranstaltninger.

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

Da Virafosc kan påvirke nyrefunktionen, kan der forekomme additiv toksicitet, når det bruges i kombination med andre nefrotoksiske lægemidler såsom aminoglykosider, amphotericin B, ciclosporin A, aciclovir, methotrexat og tacrolimus. Da Virafosc desuden kan reducere serumniveauer af ioniseret calcium, tilrådes ekstrem forsigtighed, når det bruges samtidig med andre lægemidler, der vides at påvirke serumcalciumniveauer, såsom intravenøs pentamidin. Der er observeret nedsat nyrefunktion og symptomatisk hypocalcæmi (Trousseau- og Chvostek-tegn) under samtidig behandling med Virafosc og intravenøs pentamidin.

Der er indberettet unormal nyrefunktion i forbindelse med brug af Virafosc i kombination med ritonavir og/eller saquinavir.

På grund af den potentielle øgede risiko for forlængelse af QT-intervallet og torsade de pointes, skal Virafosc anvendes med forsigtighed med lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet, især klasse IA (fx quinidin) og III (fx amiodaron, sotalol), antiarytmika eller neuroleptika. Der skal udføres tæt hjertemonitorering i tilfælde af samtidig administration.

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

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

*Fertilitet*

Der foreligger ingen data vedrørende Virafoscs indvirkning på fertiliteten hos mennesker.

I dyreforsøg er der ikke indberettet nogen virkning på fertiliteten.

*Kvinder i den fertile alder/prævention til mænd og kvinder*

Kvinder i den fertile alder og seksuelt aktive mænd skal benytte effektiv prævention i op til seks måneder efter behandlingen.

*Graviditet*

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af foscarnet til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Virafosc må kun gives til gravide kvinder, hvor det er absolut nødvendigt, hvor der ikke er et sikkert alternativ, og hvor behandlingen ikke kan seponeres.

*Amning*

Det er ukendt, om foscarnet udskilles i human mælk. Dyreforsøg viser, at foscarnet udskilles i modermælken (se pkt. 5.3). På grund af risikoen for bivirkninger hos ammende spædbørn skal amning afbrydes før behandlingsstart.

Kvinder med HIV-infektion må ikke amme for at forhindre overførsel af HIV til spædbarnet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Virafosc påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner kan være nedsat på grund af selve sygdommen og Virafoscs mulige bivirkninger (såsom svimmelhed og krampeanfald, se pkt. 4.8). Lægen rådes til at diskutere denne problemstilling med patienten og på baggrund af sygdommens sværhedsgrad og lægemiddeltolerance give en anbefaling i det enkelte tilfælde.

**4.8 Bivirkninger**

Størstedelen af de patienter, der får Virafosc, er svært immunkompromitterede og lider af svære virusinfektioner. Patienternes fysiske tilstand, sværhedsgraden af den underliggende sygdom, andre infektioner og andre samtidige behandlinger bidrager til bivirkninger, der er observeret under brug af Virafosc.

Bivirkninger set med Virafosc i kliniske forsøg og efter markedsføring er anført i nedenstående tabel. De er angivet efter systemorganklasse og efter 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).

Det skal bemærkes, at i disse kliniske forsøg blev der ikke givet konsekvent hydrering og opmærksomhed på elektrolytbalancen. Hyppigheden af nogle bivirkninger vil være lavere, når de gældende anbefalinger følges (se pkt. 4.2 og 4.4).

Tabel 3: Bivirkningshyppighed

| Systemorganklasse | Hyppighed | Bivirkning |
| --- | --- | --- |
| Blod og lymfesystem | Meget almindelig | Granulocytopeni, anæmi |
| Almindelig | Leukopeni, trombocytopeni, neutropeni |
| Ikke almindelig | Pancytopeni |
| Immunsystemet | Almindelig | Sepsis |
| Ikke kendt | Overfølsomhed (heriblandt anafylaktiske reaktioner), anafylaktoide reaktioner |
| Det endokrine system | Ikke kendt | Diabetes insipidus |
| Metabolisme og ernæring | Meget almindelig | Nedsat appetit, hypokaliæmi, hypomagnesæmi, hypocalcæmi |
| Almindelig | Hyperfosfatæmi, hyponatriæmi, hypofosfatæmi, forhøjet alkalisk fosfatase i blodet, øget lactatdehydrogenase i blodet, hyperkalcæmi, dehydrering |
| Ikke almindelig | Acidose |
| Ikke kendt | Hypernatriæmi |
| Psykiske forstyrrelser | Almindelig | Aggression, agitation, angst, forvirringstilstand, depression, nervøsitet |
| Nervesystemet | Meget almindelig | Svimmelhed, hovedpine, paræstesi |
| Almindelig | Unormal koordination, krampeanfald, hypoæstesi, ufrivillige muskelsammentrækninger, perifer neuropati, tremor |
| Ikke kendt | Encephalopati |
| Hjerte | Almindelig | Hjertebanken, takykardi |
| Ikke kendt | QT-forlængelse, ventrikulær arytmi, torsades de pointes. |
| Vaskulære sygdomme | Almindelig | Hypertension, hypotension, tromboflebitisa |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindelig | Diarré, kvalme, opkastning |
| Almindelig | Mavesmerter, obstipation, dyspepsi, pankreatit, mave-tarm-blødning |
| Ikke kendt | Øsofageal ulceration |
| Lever og galdeveje | Almindelig | Unormal leverfunktion |
| Hud og subkutane væv | Meget almindelig | Udslæt |
| Almindelig | Pruritus |
| Ikke almindelig | Urticaria, angioødem |
| Ikke kendt | Erythema multiforme, toksisk epidermal nekrolyse, Stevens Johnsons syndromb |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Almindelig  Ikke kendt | Myalgi  Muskelsvaghed, myopati, myositis, rabdomyolyse |
| Nyrer og urinveje | Meget almindelig | Nyreinsufficiens |
| Almindelig | Akut nyresvigt, dysuri, polyuri, proteinuri |
| Ikke almindelig | Glomerulonefritis, nefrotisk syndrom, renal tubulær lidelse |
| Ikke kendt | Nyresmerter, renal tubulær acidose, renal tubulær nekrose, krystalnefropati, hæmaturi |
| Det reproduktive system og mammae | Almindelig | Genitalt ubehag og ulcerationc |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Meget almindelig | Asteni, kulderystelser, træthed, pyreksi |
| Almindelig | Malaise, ødem, smerter i brystetd, smerte på injektionsstedet, inflammation på injektionsstedet |
| Ikke kendt | Ekstravasation |
| Undersøgelser | Meget almindelig | Stigning i blodkreatinin, fald i hæmoglobin |
| Almindelig | Fald i renal kreatinin-clearance, abnormalt EKG, forhøjet gamma-glutamyltransferase, forhøjet ALAT, forhøjet ASAT, forhøjet lipase |
| Ikke almindelig | Forhøjet amylase, forhøjet kreatinfosfokinase i blodet |

a Der er observeret tromboflebitis i perifere vener efter infusion af ufortyndet foscarnetopløsning.

b Der er indberettet tilfælde af vesikulobulløse udbrud, herunder erythema multiforme, toksisk epidermal nekrolyse og Stevens Johnsons syndrom. I de fleste tilfælde tog patienterne andre lægemidler, der har været forbundet med toksisk epidermal nekrolyse eller Stevens Johnsons syndrom.

c Foscarnet udskilles i høje koncentrationer i urinen og kan være forbundet med betydelig irritation og ulceration i kønsområdet, især efter længere tids behandling.

d Der er indberettet transitoriske brystsmerter som en del af infusionsreaktioner over for foscarnet.

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 via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er indberettet overdosering under brug af Virafosc, hvor den højeste overdosis er omkring 20 gange den anbefalede dosis. Nogle af tilfældene var relative overdoser, idet dosis af det anvendte lægemiddel ikke straks var blevet justeret til en patient, der fik nedsat nyrefunktion.

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

Det indberettede bivirkningsmønster i forbindelse med en overdosis af Virafosc er i overensstemmelse med lægemidlets kendte bivirkningsprofil.

Hæmodialyse øger elimineringen af Virafosc og kan være til gavn i relevante tilfælde.

**4.10 Udlevering**

BEGR - kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, direkte virkende antivirale midler, phosphonsyre-derivater, ATC-kode: J05AD01.

Virkningsmekanisme

*Antivirale egenskaber*

Foscarnet er et antiviralt middel, med selektiv aktivitet i cellekulturer, mod alle kendte humane vira fra herpesgruppen (Herpes simplex type 1 og 2, Varicella zoster, Epstein-Barr og cytomegalovirus (CMV)) og nogle retrovira, heriblandt human immundefektvirus (HIV). Foscarnet hæmmer også den virale DNA-polymerase af hepatitis B-virus.

Foscarnet udøver sin antivirale aktivitet ved en direkte hæmning af virusspecifik DNA-polymerase og revers transkriptase. Foscarnet kræver ikke aktivering ved fosforylering af thymidinkinase eller andre kinaser og er derfor aktiv *in vitro* mod HSV-mutanter, der mangler thymidinkinase.

CMV-stammer, der ikke reagerer på ganciclovir, er generelt følsomme over for foscarnet.

Klinisk virkning og sikkerhed

*In vitro* test er af begrænset værdi til at forudsige effektiviteten *in vivo*. foscarnetkoncentrationen, der hæmmer CMV-replikation i cellekulturer, afhænger af testbetingelserne. Den gennemsnitlige IC50 for foscarnet i mere end 100 CMV-isolater var ca. 270 µmol/l. Der blev observeret en reversibel toksicitet for humane celler ved koncentrationer på 500-1000 µmol/l foscarnet.

I tilfælde af manglende klinisk respons på foscarnet, skal det virale isolat testes for følsomhed over for foscarnet.

Terapeutiske egenskaber

*CMV-viræmi hos HSCT-patienter*

I en pivotal klinisk undersøgelse blev virkningen af foscarnet (n=110) mod CMV-viræmi efter allogen HSCT undersøgt og sammenlignet med ganciclovir (n=103). Efter induktionsbehandling på 2 uger viste Virafosc sig at være lige så effektiv som ganciclovir i et prospektivt klinisk forsøg. Andelen af patienter, der overlevede uden hændelser efter transplantation (når hændelser blev defineret som forekomst af CMV-sygdom eller død af enhver årsag) inden for 180 dage efter transplantation (primært endepunkt) var 66 % i foscarnet-gruppen og 73 % i ganciclovir-gruppen uden statistisk signifikant forskel (p=0,6, log-rank test).

*CMV-sygdom hos HSCT-patienter*

Publiceret litteratur viser, at når Virafosc administreres mod CMV-sygdom (induktionsbehandling 180 mg/kg/dag, vedligeholdelsesbehandling 90-120 mg/kg/dag), hvor der var tolerabilitetsproblemer i forbindelse med brugen af ganciclovir eller resistens over for ganciclovir-behandling, var der en forbedring af CMV-sygdom.

*CMV-retinitis hos AIDS-patienter*

Efter induktionsbehandling over 2-3 uger producerede Virafosc stabilisering af retinale læsioner hos ca. 90 % af patienterne. Da CMV dog generelt forårsager latente infektioner, og da foscarnet kun udøver en virustatisk aktivitet, forekommer der recidiv hos størstedelen af patienter med persisterende immundefekt. Indførelse af et vedligeholdelses­regime én gang dagligt i doser fra 90-120 mg/kg/dag efter gennemførsel af induktionsbehandling giver en forsinkelse i tiden til retinitis-progression. Hos patienter, der oplever progression af retinitis, mens de får vedligeholdelsesbehandling eller efter seponering af behandlingen, har genoptagelse af induktionsbehandling vist samme effekt som det indledende forløb.

*CMV-infektioner i den øvre og nedre mave-tarm-kanal hos AIDS-patienter*

Hos patienter med påvist CMV-infektion i den øvre og nedre mave-tarm-kanal gav induktionsbehandling over 2-4 uger med en dosis på 90 mg/kg to gange dagligt en forbedring af symptomerne hos 80 % af patienterne og en makroskopisk forbedring hos 72 % af patienterne. Ved mikroskopisk undersøgelse havde 61 % af patienterne en forbedring i inflammationsgraden og hos 80 % af patienterne var antallet af CMV inklusionslegemer stærkt reduceret eller ikke længere påviselig.

Foscarnet vedligeholdelsesbehandling påbegyndes periodisk efter afslutning af induktionsbehandling.

*Aciclovir-refraktære HSV-infektioner hos immunkompromitterede patienter*

I en prospektiv randomiseret undersøgelse af AIDS-patienter helede læsionerne inden for 11-25 dage. Patienterne havde fuldstændig lindring af smerte inden for 9 dage og stoppede med at udskille HSV-virus inden for 7 dage.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Fordeling

Syv dage efter afslutning af foscarnet-behandlingen er en procentdel på op til 20 % af den kumulative intravenøse dosis ikke blevet udskilt i urinen hos mennesker og kan antages at være blevet aflejret i knoglevæv. Den molekylære lighed med fosfat og pyrofosfat, og evnen til at danne metal-ionkomplekser, herunder med calcium-ioner, er sandsynligvis årsag til, at foscarnet udviser hurtig udveksling med calciumaflejringer, herunder den uorganiske knoglematrix. Foscarnetbinding til den uorganiske knoglematrix har ikke en kendt virkning på knoglemarven.

Bindingen til humane plasmaproteiner er lav (<20 %). Foscarnets fordelingsvolumen i *steady-state* er 0,4-0,6 l/kg.

Foscarnet fordeles til cerebrospinalvæsken. Der er observeret koncentrationer fra 13 til 68 % af plasmakoncentrationen hos HIV-inficerede patienter.

Metabolisme

Der er ingen metabolisk omdannelse.

Elimination

Efter intravenøs administration til mennesker udviser foscarnets plasmakoncentration tri-eksponentielt henfald med forskellige halveringstider. De gennemsnitlige halveringstider for de tre faser var 0,45; 3,3 og 18 timer.

Foscarnet elimineres af nyrerne gennem glomerulær filtration og tubulær sekretion. Renal clearance er ca. 150 ml/min.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Subkutan administration af foscarnet forårsagede skeletabnormiteter hos rotter og kaniner ved en systemisk eksponering, der var lavere end humane terapeutiske niveauer.

Knogleforandringerne blev karakteriseret som øget osteoklastaktivitet og knogleresorption. Omtrent 20 % af det administrerede lægemiddel optages i knogler og brusk, og aflejringen er større hos unge og voksende dyr.Denne virkning er kun set hos hunde. Årsagen til disse ændringer kan være, at foscarnet på grund af den strukturelle lighed med fosfat er inkorporeret i hydroksylapatitten. Autoradiografiske undersøgelser viste, at foscarnet har en udtalt affinitet til knoglevæv. Restitutionsundersøgelser viste, at knogleforandringerne var reversible.Foscarnet-natrium har vist sig at påvirke udviklingen af tandemalje negativt hos mus og rotter. Virkningerne af denne aflejring på skeletudvikling er ikke blevet undersøgt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Saltsyre (E507) (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Virafosc er ikke kompatibel med: glucose 30 % opløsning, Ringer-acetat, amfotericin B, aciclovir, ganciclovir, pentamidin, trimethoprim/sulfamethoxazol, vancomycinhydrochlorid eller opløsninger med calcium. Det anbefales, at Virafosc ikke infunderes samtidig med andre lægemidler i samme linje.

Virafosc er kompatibel med: natriumchlorid 0,9 %, glukose 5 % og glukose 10 %.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet: 2 år.

Efter anbrud: Når flaskens sterilitetsforsegling er blevet brudt, skal opløsningen bruges inden for 24 timer ud fra et mikrobiologisk synspunkt. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser før brug er på brugerens eget ansvar og må sædvanligvis ikke overstige 24 timer ved 2 til 8 °C.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Ved opbevaring i køleskab eller udsættelse for temperaturer under frysepunktet, kan der forekomme udfældning. Ved opbevaring af flasken ved stuetemperatur med gentagen omrystning kan udfældningen blandes ind i opløsning igen.

Opbevaringsforhold efter fortynding og/eller anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3 og 6.6.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Pakning med 1 glasflaske á 250 ml.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Individuelt tilberedte doser af foscarnet kan overføres aseptisk til plastikinfusionsposer. Den fysisk-kemiske stabilitet af foscarnet og dets fortyndinger i lige dele fysiologisk saltvand eller 5 % glucose i PVC-poser er 7 dage. Fortyndede opløsninger skal dog opbevares i køleskab og opbevaringen skal begrænses til 24 timer.

Utilsigtet hud- og øjenkontakt med foscarnet kan forårsage lokal irritation og en brændende fornemmelse. Hvis der opstår utilsigtet kontakt, skal det udsatte område skylles med vand.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

CampusPharma AB

Karl Gustavsgatan 1A

411 25 Göteborg

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

67268

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

9. februar 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-