

1. LEGEMIDLETS NAVN

Virafosc 24 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder 24 mg foskarnetnatriumheksahydrat.

Hjelpestoff med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 1,38 g natrium per 250 ml flaske.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning.

Klar og fargeløs oppløsning.

Oppløsningen er isotonisk med en pH på 7,4.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Virafosc er indisert som følger hos voksne pasienter:

- Hos pasienter med hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT); induksjons- og vedlikeholdsbehandling av cytomegalovirus (CMV)-viremi og CMV-sykdom.
- Induksjons- og vedlikeholdsbehandling av CMV-retinitt hos pasienter med aids.
- Induksjonsbehandling av CMV-infeksjon i øvre og nedre mage-tarm-kanal hos pasienter med aids.
- Induksjonsbehandling av aciklovir-unresponsive mukokutane herpes simplex-virus (HSV)-infeksjoner hos pasienter med aids.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering hos voksne

Induksjonsbehandling:

- *CMV-viremi hos HSCT-pasienter*
Virafosc administreres over minst 2 uker, som intermitterende infusjon hver 12. time, med en dose på 60 mg/kg kroppsvekt hos pasienter med normal nyrefunksjon. Doseringen må justeres for pasienter med nyredysfunksjon (se tabell 1). Infusjonstiden skal ikke være kortere enn 1 time.
- *CMV-sykdom hos HSCT-pasienter*
Virafosc administreres over minst 2–3 uker, avhengig av klinisk respons, med intermitterende infusjon hver 8. time med doser på 60 mg/kg kroppsvekt, eller hver 12. time med en dose på 90 mg/kg kroppsvekt hos pasienter med normal nyrefunksjon. Doseringen må justeres for pasienter med nyredysfunksjon (se tabell 1). Infusjonstiden skal ikke være kortere enn to timer for dosen med 90 mg/kg to ganger daglig eller en time for dosen med 60 mg/kg tre ganger daglig.

- *CMV-retinitt hos aids-pasienter*
Virafosc administreres over 3 uker, avhengig av klinisk respons, med intermitterende infusjon hver 8. time med doser på 60 mg/kg kroppsvekt, eller hver 12. time med en dose på 90 mg/kg kroppsvekt hos pasienter med normal nyrefunksjon. Doseringen må justeres for pasienter med nyredysfunksjon (se tabell 1). Infusjonstiden skal ikke være kortere enn to timer for dosen med 90 mg/kg to ganger daglig eller en time for dosen med 60 mg/kg tre ganger daglig.
- *CMV-infeksjoner i øvre og nedre mage-tarm-kanal*
Virafosc administreres som intermitterende infusjon hver 12. time med en dose på 90 mg/kg kroppsvekt hos pasienter med normal nyrefunksjon. Hos de fleste pasienter vil symptomene gå tilbake innen 2–4 uker. Doseringen må justeres for pasienter med nyredysfunksjon (se tabell 1). Infusjonstiden skal ikke være kortere enn to timer.
- *Aciklovir-uresponsiv mukokutan herpes simplex-virusinfeksjoner*
Virafosc administreres over 2–3 uker, eller til lesjonen er leget, som intermitterende infusjon hver 8. time med en dose på 40 mg/kg kroppsvekt hos pasienter med normal nyrefunksjon. Doseringen må justeres for pasienter med nyredysfunksjon (se tabell 1). Infusjonstiden skal ikke være kortere enn en time.

Regelmessig overvåking av nyrefunksjonen og eventuell dosejustering anbefales (se pkt. 4.4). Ved tilbakefall kan forløpet gjentas.

Tabell 1: Doseregime for Virafosc for induksjonsbehandling

Kreatininclearance	CMV-viremi (HSCT)	CMV-sykdom (HSCT) og CMV-retinitt (AIDS)	CMV-sykdom (HSCT), CMV retinitt (aids) og CMV hos GIT	HSV-infeksjon
	Regime for 60 mg/kg		Regime for 90 mg/kg	Regime for 40 mg/kg
(ml/kg/min)	(mg/kg)		(mg/kg)	(mg/kg)
>1,4	60 **	60 ***	90 **	40 ***
>1,0 til ≤1,4	45 **	45 ***	70 **	30 ***
>0,8 til ≤1,0	35 **	35 ***	50 **	20 ***
>0,6 til ≤0,8	25 **	40 **	80 *	25 **
>0,5 til ≤0,6	20 **	30 **	60 *	20 **
>0,4 til ≤0,5	15 **	25 **	50 *	15 **
<0,4	Behandling anbefales ikke	Behandling anbefales ikke	Behandling anbefales ikke	Behandling anbefales ikke
* hver 24. time (= en gang daglig)				
* hver 12. time (= to ganger daglig)				
* hver 8. time (= tre ganger daglig)				
GIT øvre og nedre mage-tarm-kanal				

Vedlikeholdsbehandling:

Risikoene ved vedlikeholdsbehandling skal vurderes opp mot fordelene.

- *CMV-viremi hos HSCT-pasienter*

For vedlikeholdsbehandling etter induksjonsbehandling av CMV-viremi administreres Virafosc syv dager i uken så lenge behandlingen anses som egnet. Hos pasienter med normal nyrefunksjon er vedlikeholdsdosen 90–120 mg/kg, administrert som en infusjon en gang daglig over to timer.

Doseringen må justeres for pasienter med nyredysfunksjon (se tabell 2). Infusjonstiden skal ikke være kortere enn 2 timer.

Pasienter som opplever infeksjonsprogresjon mens de får vedlikeholdsbehandling, kan behandles på nytt med induksjonsregimet.

- *CMV-sykdom hos HSCT-pasienter*

For vedlikeholdsbehandling etter induksjonsbehandling av CMV-viremi administreres Virafosc syv dager i uken så lenge behandlingen anses som egnet. Hos pasienter med normal nyrefunksjon er vedlikeholdsdosen 90–120 mg/kg, administrert som en infusjon en gang daglig over to timer. Doseringen må justeres for pasienter med nyredysfunksjon (se tabell 2). Infusjonstiden skal ikke være kortere enn 2 timer.

Pasienter som opplever infeksjonsprogresjon mens de får vedlikeholdsbehandling, kan behandles på nytt med induksjonsregimet.

- *CMV-retinitt hos aids-pasienter*

For vedlikeholdsbehandling etter induksjonsbehandling av CMV-retinitt administreres Virafosc syv dager i uken så lenge behandlingen anses som egnet. Hos pasienter med normal nyrefunksjon er vedlikeholdsdosen 90–90 mg/kg, administrert som en infusjon en gang daglig over to timer. Hos pasienter som får ny behandling med induksjonsregimet grunnet et tilbakefall, eller hos pasienter som opplever retinittprogresjon, kan doseeskalering opp til 120 mg/kg/dag vurderes hvis pasienten viser god toleranse for den lavere dosen. Doseringen må justeres for pasienter med nyredysfunksjon (se tabell 2). Infusjonstiden skal ikke være kortere enn to timer.

Pasienter som opplever retinittprogresjon mens de får vedlikeholdsbehandling, kan behandles på nytt med induksjonsregimet. Behandling med en kombinasjon av foskarnet og ganciklovir kan vurderes hos pasienter med residiv CMV-retinitt som er vanskelig å behandle. Tolerabiliteten til kombinasjonsterapien skal tas i betraktning. På grunn av fysisk inkompatibilitet må foskarnet og ganciklovir **ikke** blandes.

Tabell 2: Doseregime for Virafosc for vedlikeholdsbehandling

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

Rebehandling av aciklovir-uresponsive herpes simplex-virusinfeksjoner

Vedlikeholdsbehandling med Virafosc mot tilbakefall av behandlet aciklovir-uresponsiv HSV-infeksjon er ikke tilstrekkelig undersøkt. Ved tilbakefall må det bekreftes på nytt at viruset er uresponsivt på aciklovir, enten ved utilstrekkelig respons på adekvat behandling med aciklovir (5–10 mg/kg i 10 dager) eller ved in-vitro-tester.

Hydrering

Nyretoksisitet kan reduseres med adekvat hydrering av pasienten. Det anbefales å administrere 0,5–1,0 liter fysiologisk saltvann ved infusjon før den første Virafosc-infusjonen, og at det deretter tilsettes 0,5–1,0 liter fysiologisk saltvann til hver intermitterende Virafosc-infusjon.

Hydrering er også mulig via orale regimer. I dette tilfellet skal pasienten drikke 0,5–1 liter saltvann før og etter Virafosc-infusjonen. Hydrering skal bare administreres til egnede pasienter.

Dosering hos dialysepasienter

Virafosc anbefales ikke til hemodialysepasienter. Det er ikke fastsatt retningslinjer for dosering.

Dosering hos eldre

Som hos voksne.

Dosering hos den pediatriske populasjonen

Sikkerhet og effekt av foskarnet hos barn har ennå ikke blitt fastslått. Se pkt. 4.4 og 5.3.

Dosering hos pasienter med nyre- eller leverinsuffisiens

Dosen må reduseres hos pasienter med nyreinsuffisiens i henhold til kreatininclearance-nivået, som beskrevet i tabellen over. Det er ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med nedsatt leverinsuffisiens.

Administrasjonsmåte

Virafosc skal administreres intravenøst, enten via en sentralvenøs inngang eller direkte inn i en perifer vene.

Når infusjonen gis via en **sentralvenøs** inngang, kan foskarnet 24 mg/ml oppløsning brukes. Fortynning med 5 % glukose eller fysiologisk saltvann til en konsentrasjon på 12 mg/ml eller mindre anbefales når **perifere** vener brukes.

For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Forsiktig – Ikke administrer Virafosc via rask intravenøs injeksjon.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Virafosc kan bare forskrives av spesialister.

Virafosc bør brukes med forsiktighet til pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ettersom nedsatt nyrefunksjon kan oppstå når som helst under administrering av Virafosc, skal serumkreatinin overvåkes annenhver dag under induksjonsbehandling og en gang i uken under vedlikeholdsbehandling, og egnede dosejusteringer skal foretas i henhold til nyrefunksjonen. Tilstrekkelig hydrering skal opprettholdes hos alle pasienter (se pkt. 4.2). Nyrefunksjonen til pasienter med nyresykdom eller pasienter som får samtidig behandling med andre nefrotoksiske legemidler, må overvåkes tett (se pkt. 4.5).

Dette legemidlet inneholder 1,38 g natrium per 250 ml flaske. Dette tilsvarer 69 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Den maksimale anbefalte daglige dosen av dette legemidlet er 12 g Virafosc per dag (180 mg/kg/dag hos en gjennomsnittlig pasient på 70 kg). Dette tilsvarer 138 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium gjennom dietten.

Virafosc anses å ha høyt natriuminnehold. Dette må tas i betraktning hos pasienter som er på en lav-natriumdiett. Bruken skal unngås dersom saltvannsbelastningen ikke kan tolereres (f.eks. ved kardiomyopati).

På grunn av Virafosc sin tendens til å chelatere toverdige metallioner, som kalsium, kan administrering av Virafosc være forbundet med en akutt nedgang i ionisert serumkalsium, proporsjonal med hastigheten på Virafosc-infusjonen. Dette gjenspeiles kanskje ikke i totale serumkalsiumnivåer. Elektrolyttene, særlig kalsium og magnesium, skal vurderes før og under Virafosc-behandling, og mangler korrigeres.

Foskarnet har vært forbundet med forlengelse av QT-intervallet, og i sjeldnere tilfeller med Torsades de pointes (se pkt. 4.8). Pasienter med kjent eksisterende forlengelse av hjertekonduksjonsintervaller, særlig QTc, pasienter med betydelige elektrolyttforstyrrelser (hypokalemi, hypomagnesemi), bradykardi, samt pasienter med underliggende hjertesykdommer som kongestiv hjertesvikt, eller pasienter som tar legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet, skal overvåkes tett på grunn av økt risiko for ventrikulær arytmi. Pasienter skal rådes til å straks rapportere alle hjertesymptomer.

Virafosc avsettes i tenner, bein og brusk. Data fra dyr viser at avsetningen er større hos unge dyr. Sikkerheten til Virafosc og dets effekt på skjelettutvikling har ikke vært undersøkt hos barn. Se pkt. 5.3.

Anfall, forbundet med endringer i plasmamineraler og elektrolytter, har vært forbundet med Virafosc-behandling. Tilfeller med status epilepticus har vært rapportert. Derfor må pasienter overvåkes tett med henblikk på slike endringer og mulige følgesykdommer av disse. Mineral- og elektrolytttilskudd kan være nødvendig.

Virafosc skilles ut i høye konsentrasjoner i urinen og kan være forbundet med betydelig genital irritasjon og/eller sårdannelse. For å forebygge irritasjon og sårdannelse anbefales nøye personlig hygiene og rengjøring av genitalieområdet etter hver urinering.

Dersom pasienter opplever parestesi i ekstremitetene eller kvalme, anbefales det å redusere infusjonshastigheten.

Når diuretika er indisert, anbefales thiazider.

Utvikling av resistens: Hvis administrering av Virafosc ikke fører til en terapeutisk respons eller fører til en forverret tilstand etter innledende respons, kan dette komme av at viruset er mindre følsomt for foskarnet. I slike tilfeller skal det vurderes å avslutte Virafosc-behandlingen og bytte til et egnet eller annet legemiddel.

Når Virafosc administreres for CMV-viremi, skal det observeres tett med henblikk på organspesifikk infeksjon. Hvis det oppstår symptomer på infeksjon, skal administreringsdosen justeres raskt i henhold til CMV-sykdommen (se pkt. 4.2), og egnede tiltak iverksettes.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ettersom Virafosc kan svekke nyrefunksjonen, kan det oppstå tilleggs toksisitet når det brukes i kombinasjon med andre nefrotoksiske legemidler som aminoglykosider, amfotericin B, ciklosporin A, aciklovir, metotreksat og takrolimus. I tillegg, ettersom Virafosc kan redusere serumnivåer av ionisert kalsium, tilrådes ekstrem forsiktighet når det brukes samtidig som andre legemidler som er kjent for å påvirke serumkalsium nivåene, som intravenøs Pentamidin. Nedsatt nyrefunksjon og symptomatisk hypokalsemi (Trousseaus og Chvosteks tegn) har vært observert under samtidig behandling med Virafosc og intravenøs pentamidin.

Unormal nyrefunksjon har vært rapportert i forbindelse med bruk av Virafosc i kombinasjon med ritonavir og/eller sakvinavir.

På grunn av den potensielt økte risikoen for forlengelse av QT-intervallet og Torsades de pointes skal Virafosc brukes med forsiktighet sammen med legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet,

særlig Klasse IA (f.eks. kinidin) og III (f.eks. amiodaron, sotalol), antiarytmika eller nevroleptika. Det skal utføres tett hjerterovervåking ved samtidig administrering.

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

Farmasøytiske interaksjoner (inkompatibiliteter for infusjon) er beskrevet i pkt. 6.2.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Det finnes ingen data på effekten av Virafosc på fertilitet hos mennesker.

Det er ikke rapportert noen effekt på fertilitet i dyrestudier.

Kvinner i fertil alder / prevensjon hos kvinner og menn

Kvinner i fertil alder og seksuelt aktive menn må bruke sikker prevensjon i opptil seks måneder etter behandling.

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data angående bruk av foskarnet hos gravide kvinner. Det har vært rapportert reproduksjonstoksisitet i dyrestudier (se pkt. 5.3). Virafosc skal bare gis til gravide kvinner når det er strengt nødvendig og det ikke finnes noe trygt alternativ, og der behandlingen ikke kan seponeres.

Amming

Det er ingen data på at foskarnet skilles ut i morsmelk. Fra dyrestudier ser det ut til at foskarnet skilles ut i melken (se pkt. 5.3). På grunn av risikoen for bivirkninger hos det diende barnet, må amming avsluttes før behandlingen starter.

Kvinner med hiv-infeksjon skal ikke amme, for å hindre at hiv overføres til barnet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Virafosc har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. På grunn av selve sykdommen og mulige bivirkninger av Virafosc (som svimmelhet og kramper, se pkt. 4.8), kan evnen til å kjøre og bruke maskiner svekkes. Legen anbefales å snakke om dette med pasienten, og basert på sykdommens alvorlighetsgrad og toleransen for legemidlet, gi en anbefaling i hvert enkelt tilfelle.

4.8 Bivirkninger

De fleste pasienter som får Virafosc, er alvorlig immunkompromittert og lider av alvorlige virusinfeksjoner. Pasientens fysiske status, den underliggende sykdommens alvorlighetsgrad, andre infeksjoner og andre samtidige behandlinger bidrar til bivirkninger som observeres under bruk av Virafosc.

De bivirkningene som er rapportert med Virafosc i kliniske studier og overvåking etter markedsføring, vises i tabellen nedenfor. De er oppført etter systemorganklasse (SOC) og etter frekvens, ved bruk 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 ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Vær oppmerksom på at i disse kliniske studiene ble det ikke gitt konsekvent hydrering og behandling av elektrolyttbalanse. Frekvensen av enkelte bivirkninger vil være lavere når gjeldende anbefalinger følges (se pkt. 4.2 og 4.4).

Tabell 3: Hyppighet av bivirkninger

Systemorgan-klasse	Hypighet	Hendelse
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 (inkludert anafylaktiske reaksjoner), anafolaktoide reaksjoner
Endokrine sykdommer	Ikke kjent	Diabetes insipidus
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Nedsatt appetitt, hypokalemi, hypomagnesemi, hypokalsemi
	Vanlige	Hyperfosfatemi, hyponatremi, hypofosfatemi, økt alkalisk fosfatase i blod, økt laktatdehydrogenase i blod, hyperkalsemi, dehydrering
	Mindre vanlige	Acidose
	Ikke kjent	Hypernatremi
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Aggresjon, agitasjon, angst, forvirring, depresjon, nervøsitet
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Svimmelhet, hodepine, parestesi
	Vanlige	Unormal koordinasjon, kramper, hypoestesi, ufrivillige muskelsammentrekninger, perifer nevropati, tremor
	Ikke kjent	Encefalopati
Hjertesykdommer	Vanlige	Palpitasjoner, takykardi
	Ikke kjent	Forlenget QT-elektrokardiogram, ventrikulær arytmi, torsades de pointes
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon, hypotensjon, tromboflebitt ^a
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré, kvalme, oppkast
	Vanlige	Abdominalsmerte, konstipasjon, dyspepsi, pankreatitt, gastrointestinal blødning
	Ikke kjent	Øsofageal ulcerasjon
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Unormal leverfunksjon
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Utslett
	Vanlige	Kløe
	Mindre vanlige	Urtikaria, 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, rhabdomyolyse
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært vanlige	Nedsatt nyrefunksjon
	Vanlige	Akutt nyresvikt, dysuri, polyuri, proteinuri
	Mindre vanlige	Glomerulonefritt, nefrotisk syndrom, renal tubulær sykdom
	Ikke kjent	Nyresmerte, renal tubulær acidose, renal tubulær nekrose, krystallnefropati, hematuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	Genitalt ubehag og ulcerasjon ^c
Generelle lidelser og	Svært vanlige	Asteni, frysninger, fatigue, pyreksi

reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Ubehag, ødem, brystmerter ^d , smerter på injeksjonsstedet, inflammasjon på injeksjonsstedet
	Ikke kjent	Ekstravasasjon
Undersøkelser	Svært vanlige	Økt kreatinin i blodet, økt hemoglobin
	Vanlige	Redusert nyrekreatininclearance, unormalt elektrokardiogram, økt gamma-glutamyltransferase, økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økt lipase
	Mindre vanlige	Økt amylase, økt kreatinfosfokinase i blodet

^a Tromboflebitti perifere vener etter infusjon av ufortynnet foskarnet-oppløsning har vært observert.

^b Tilfeller av vesikulobulløs erupsjon, inkludert erythema multiforme, toksisk epidermal nekrolyse og Stevens Johnsons syndrom har vært rapportert. I de fleste tilfeller tok pasientene andre legemidler som har vært forbundet med toksisk epidermal nekrolyse eller Stevens Johnsons syndrom.

^c Foskarnet utskilles i høye konsentrasjoner i urinen og kan være forbundet med betydelig irritasjon og sår dannelse i genitaleområdet, særlig etter forlenget behandling.

^d Forbigående brystmerter har vært rapportert som del av infusjonsreaksjoner på foskarnet.

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 har vært rapportert under bruk av Virafosc, den høyeste er omtrent 20 ganger den anbefalte dosen. Noen av disse tilfellene var relative overdoser, i og med at legemiddeldosen ikke var blitt riktig justert for en pasient som opplevde nedsatt nyrefunksjon.

Det er tilfeller der det har vært rapportert at ingen klinisk følgesykdom fulgte av overdoseringen.

Mønsteret for bivirkninger rapportert i forbindelse med en overdose av Virafosc, er i samsvar med legemidlets kjente bivirkningsprofil.

Hemodialyse øker elimineringen av Virafosc og kan være en fordel i relevante tilfeller.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler for systemisk bruk, direktevirkende antivirale legemidler, fosforsyrederivater, ATC-kode: J05A D01.

Virkningsmekanisme

Antivirale egenskaper

Foskarnet er et antiviralt middel med selektiv aktivitet i cellekulturer mot alle kjente humane virus i herpesgruppen (herpes simplex type 1 og 2, varicella zoster, Epstein-Barr og cytomegalovirus (CMV)) og noen retrovirus, inkludert humant immunsviktivirus (hiv). Foskarnet hemmer også virusets DNA-polymerase av hepatitt B-viruset.

Foskarnet utøver sin antivirale aktivitet ved å direkte hemme virusspesifikk DNA-polymerase og revers transkriptase. Foskarnet krever ikke aktivisering ved fosforylering ved tymidinkinase eller andre kinaser, og er derfor aktivt *in vitro* mot HSV-mutanter som mangler tymidinkinase.

CMV-strenger som er uresponsive for ganciklovir, er vanligvis følsomme for foskarnet.

Klinisk effekt og sikkerhet

In vitro-tester har begrenset verdi i å forutsi effekten *in vivo*. Foskarnet konsentrasjonen som hemmer CMV-replikering i cellekulturer, avhenger av testforholdene. Gjennomsnittlig IC₅₀ for foskarnet i mer enn 100 CMV-isolater var omtrent 270 µmol/l. En reversibel toksisitet for humane celler ble observert ved konsentrasjoner på 500–1000 µmol/l foskarnet.

Ved klinisk manglende respons på foskarnet skal virusisolatet testes for følsomhet for foskarnet.

Terapeutiske egenskaper

CMV-viremi hos HSCT-pasienter

I en pivotal klinisk studie ble effekten av foskarnet (n=110) for CMV-viremi etter alloge HSCT undersøkt og sammenlignet med ganciklovir (n=103). Etter induksjonsbehandling i 2 uker ble Virafosc vist å være like effektiv som ganciklovir i en prospektiv klinisk studie. Andelen pasienter som overlevde uten hendelser etter transplantering (når hendelser ble definert som forekomsten av CMV-sykdom eller død uansett årsak) innen 180 dager etter transplantering (primært endepunkt), var 66 % for foskarnet-gruppen og 73 % i ganciklovir-gruppen, og det var ingen statistisk signifikant forskjell (p=0,6, log-rank-test).

CMV-sykdom hos HSCT-pasienter

Publisert litteratur dokumenterer at når Virafosc administreres for CMV-sykdom (induksjonsbehandling 180 mg/kg/dag, vedlikeholdsbehandling 90–120 mg/kg/dag) der det var tolerabilitetsproblemer knyttet til bruk av ganciklovir eller resistens mot ganciklovirbehandling, var det en forbedring i CMV-sykdom.

CMV-retinit hos aids-pasienter

Etter induksjonsbehandling over 2–3 uker ga Virafosc stabilisering av retinale lesjoner hos ca. 90 % av pasientene. Ettersom CMV vanligvis forårsaker latente infeksjoner, og ettersom foskarnet kun har en virustatisk aktivitet, kan det imidlertid oppstå tilbakefall hos flertallet av pasienter med vedvarende immunsvikt. Igangsetting av et regime med en gang daglig med doser fra 90–120 mg/kg/dag, etter at induksjonsbehandling er fullført, gir en forsinkelse i tid til retinitprogresjon. Hos pasienter som opplever retinitprogresjon mens de får vedlikeholdsbehandling eller etter seponering av behandling, har ny igangsetting av induksjonsbehandling vist lik effekt som det innledende forløpet.

CMV-infeksjoner i øvre og nedre mage-tarm-kanal hos aids-pasienter

Hos pasienter med dokumentert CMV-infeksjoner i øvre og nedre mage-tarm-kanal ga induksjonsbehandling over 2–4 uker med en dose på 90 mg/kg to ganger daglig en forbedring i symptomer hos 80 % av pasientene, og en makroskopisk forbedring hos 72 % av pasientene. Ved makroskopisk undersøkelse hadde 61 % av pasientene en forbedring i graden av inflammasjon, og hos 80 % av pasienten var antallet CMV-inklusionslegemer sterkt redusert eller ikke lenger påvisbart. Vedlikeholdsbehandling med Foskarnet igangsettes noen ganger når induksjonsbehandlingen er fullført.

Aciklovir-uresponsive HSV-infeksjoner hos immunsvekkede pasienter

I en prospektiv, randomisert studie med pasienter med aids grodde lesjonen innen 11–25 dager, pasientene var fullstendig smertelindret innen 9 dager og sluttet å felle ut HSV-virus innen 7 dager.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Syv dager etter at behandlingen med foskarnet er fullført, er en andel på opptil 20 % av den kumulative intravenøse dosen ikke skilt ut i urinen hos mennesker, og kan antas å være avsatt i bein (vev). Den molekylære likheten med fosfat og pyrofosfat samt evnen til å danne metallionkomplekser, inkludert med kalsiumioner, er trolig grunnen til at foskarnet viser rask utveksling med kalsiumavsetninger, inkludert den uorganiske beinmatrisen. Foskarnet-binding til den uorganiske beinmatrisen har ingen kjent effekt på beinmargen.

Binding til humane plasmaproteiner er lav (<20 %). Distribusjonsvolumet til foskarnet ved steady state strekker seg fra 0,4–0,6 l/kg.

Foskarnet distribueres til cerebrospinalvæsken. Konsentrasjoner på 13–68 % av plasmakonsentrasjonen har vært observert hos hiv-infiserte pasienter.

Metabolisme

Det er ingen metabolsk konversjon.

Eliminasjon

Etter intravenøs administrering hos mennesker viser plasmakonsentrasjonen av foskarnet tri-eksponensiell nedbryting med ulike halveringstider. Den gjennomsnittlige halveringstiden i de tre fasene var 0,45, 3,3 og 18 timer.

Foskarnet elimineres av nyrene gjennom glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Nyreclearance er ca. 150 ml/min.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Subkutan administrering av Foskarnet forårsaket unormalheter i skjelettet hos rotter og kaniner ved en systemisk eksponering som var lavere enn terapeutiske nivåer hos mennesker.

Beinendringene ble karakterisert som økt osteoklastaktivitet og beinresorpsjon. Rundt regnet 20 % av det administrerte legemidlet tas opp i bein og brusk, og avsetningen er større hos unge dyr og dyr i vekst. Denne effekten har bare vært sett hos hunder. Grunnen til disse endringene kan være at foskarnet, på grunn av den strukturelle likheten med fosfat, inkorporeres i hydroksyapatitt. Audiografiske studier viste at foskarnet har en uttalt affinitet til beinvev. Tilfriskningsstudier viste at endringene i beinet var reversible. Foskarnetnatrium har vært vist å påvirke negativt utviklingen av tannemaljen hos mus og rotter. Effekten av denne avsetningen på skjelettutvikling har ennå ikke blitt studert.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Saltsyre (E507) (for pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Virafosc er ikke kompatibel med: glukose 30 % oppløsning, Ringer-acetat, amfotericin B, aciklovir, ganciklovir, pentamidin, trimetoprim/sulfametoksazol, vancomycinhydroklorid eller oppløsninger som inneholder kalsium. Det anbefales at Virafosc ikke infunderes samtidig med andre legemidler i samme slange.

Virafosc er kompatibelt med: natriumklorid 0,9 %, glukose 5 % og glukose 10 %.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet: 2 år.

Åpnet: Når steriliteten til en flaske er brutt, må oppløsningen brukes innen 24 timer fra et mikrobiologisk synspunkt. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstidene og oppbevaringsbetingelsene før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2–8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Hvis det oppbevares i kjøleskap eller utsettes for temperaturer under frysepunktet, kan det oppstå utfelling. Ved å oppbevare flasken i romtemperatur og riste den gjentatte ganger, kan utfellingen gå inn i oppløsningen igjen.

Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd og/eller fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3 og 6.6.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pakke som inneholder 1 glassflaske 250 ml.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Individuelt klargjorte doser av foskarnet kan overføres aseptisk til infusjonsposer i plast. Den fysiokjemiske stabiliteten til foskarnet og fortynninger i like deler med fysiologisk saltvann eller 5 % glukose i PVC-poser er 7 dager. Fortynnede oppløsninger skal imidlertid oppbevares i kjøleskap, og oppbevaring er begrenset til 24 timer.

Utsiktet hud- og øyekontakt med foskarnet kan gi lokal irritasjon og en sviende følelse. Hvis utsiktet kontakt oppstår, skal det eksponerte området skylles med vann.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CampusPharma AB
Karl Gustavsgatan 1A
411 25 Göteborg
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

22-14555

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 03.februar 2023

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

03.02.2023