

Foscavir

SPC

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Foscavir 24 mg/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml bevat 24 mg (80 µmol/ml) foscarnet-trinatrium-hexahydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Bij patiënten met een hematopoietische stamceltransplantatie (HST); inductie- en onderhoudsbehandeling van cytomegalovirus (CMV) viremie en CMV-ziekte.
- Inductie- en onderhoudsbehandeling van CMV-retinitis bij patiënten met AIDS.
- Inductiebehandeling van CMV-infecties in het hoge en lage maagdarmkanaal bij patiënten met AIDS.
- Inductiebehandeling van aciclovir-resistente mucocutane Herpes simplex virus (HSV) infecties bij patiënten met AIDS.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

Foscavir moet intraveneus worden toegediend ofwel door een centraal-veneuze lijn of direct in een perifere ader.

Wanneer het infuus wordt gegeven via een **centraal-veneuze** lijn kan de foscarnet 24 mg/ml oplossing worden gebruikt. Verdunning met 5% glucose- of fysiologisch zoutoplossing tot een concentratie van 12 mg/ml of minder wordt aanbevolen indien **perifere** aderen worden gebruikt.

Voor bereiding van een dergelijke verdunning zie ook rubriek 6.3.

Opgelet - Foscavir mag nooit in een snelle intraveneuze injectie worden toegediend.Dosering bij volwassenen*Inductiebehandeling:*

- *CMV-viremie bij HST-patiënten*

Foscavir wordt minimaal 2 weken iedere 12 uur toegediend als een intermitterend infuus in een dosering van 60 mg per kg lichaamsgewicht bij patiënten met een normale nierfunctie. De dosering dient te worden aangepast bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie Tabel 1). De infusieduur dient niet korter te zijn dan één uur.

- *CMV-ziekte bij HST-patiënten*

Foscavir wordt minimaal 2 tot 3 weken, afhankelijk van de klinische respons, iedere 8 uur in een dosering van 60 mg per kg lichaamsgewicht of iedere 12 uur in een dosering van 90 mg per kg lichaamsgewicht toegediend als een intermitterend infuus bij patiënten met een normale nierfunctie. De dosering dient te worden aangepast bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie Tabel 1). De infusieduur dient niet korter te zijn dan twee uur bij tweemaal daagse toediening van 90 mg/kg of één uur bij driemaal daagse toediening van 60 mg/kg.

- *CMV-retinitis bij AIDS-patiënten*

Foscavir wordt gedurende 3 weken, afhankelijk van de klinische respons, iedere 8 uur toegediend als een intermitterend infuus in een dosering van 60 mg per kg lichaamsgewicht of iedere 12 uur toegediend als een intermitterend infuus in een dosering van 90 mg per kg lichaamsgewicht (bij normale nierfunctie). De dosering dient te worden aangepast bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie Tabel 1). De infusieduur dient niet korter te zijn dan twee uur bij tweemaal daagse toediening van 90 mg/kg of één uur bij driemaal daagse toediening van 60 mg/kg.

- *CMV-infecties in het hoge en lage maagdarmkanaal*

Foscavir wordt iedere 12 uur toegediend als een intermitterend infuus in een dosering van 90 mg per kg lichaamsgewicht (bij normale nierfunctie). In het algemeen treedt binnen 2-4 weken een remissie van de symptomen op. De dosering dient te worden aangepast bij

Foscavir

SPC

patiënten met een verminderde nierfunctie (zie Tabel 1). De infusietijd dient niet korter te zijn dan twee uur.

- *Aciclovir-resistente mucocutane Herpes simplex virusinfecties*

Foscavir wordt gedurende 2-3 weken, of tot de laesies geheel zijn, iedere 8 uur toegediend als een intermitterend infuus in een dosering van 40 mg per kg lichaamsgewicht (bij normale nierfunctie). De dosering dient te worden aangepast bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie Tabel 1). De infusieduur dient niet korter te zijn dan één uur.

Regelmatige controle van de nierfunctie en eventueel aanpassen van de dosering wordt aanbevolen (zie ook rubriek 4.4). Bij het optreden van recidieven kan de kuur worden herhaald.

Tabel 1: Foscavir dosering bij inductiebehandeling

| Creatinineklaring | Regime voor 60 mg/kg | | Regime voor 90 mg/kg | Regime voor 40 mg/kg |
|-------------------|-----------------------------------|--|--|-----------------------------------|
| | CMV-viremie (HST) | CMV-ziekte (HST) en CMV-retinitis (AIDS) | CMV-ziekte (HST), CMV-retinitis (AIDS) en CMV in MDK | HSV-infectie |
| (ml/kg/min) | (mg/kg) | | (mg/kg) | (mg/kg) |
| >1,4 | 60 ** | 60 *** | 90 ** | 40 *** |
| >1,0 tot ≤1,4 | 45 ** | 45 *** | 70 ** | 30 *** |
| >0,8 tot ≤1,0 | 35 ** | 35 *** | 50 ** | 20 *** |
| >0,6 tot ≤0,8 | 25 ** | 40 ** | 80 * | 25 ** |
| >0,5 tot ≤0,6 | 20 ** | 30 ** | 60 * | 20 ** |
| >0,4 tot ≤0,5 | 15 ** | 25 ** | 50 * | 15 ** |
| <0,4 | Behandeling wordt niet aanbevolen | Behandeling wordt niet aanbevolen | Behandeling wordt niet aanbevolen | Behandeling wordt niet aanbevolen |

Foscavir

SPC

| |
|--------------------------------|
| * per 24 uur (= 1 dd) |
| ** per 12 uur (= 2 dd) |
| *** per 8 uur (= 3 dd) |
| MDK hoge en lage maagarmkanaal |

Onderhoudsbehandeling:

De risico's van een onderhoudsbehandeling dienen tegen de voordelen ervan te worden afgewogen.

- *CMV-viremie bij HST-patiënten*

Als onderhoudsbehandeling, in aansluiting op de inductiebehandeling voor CMV-viremie, wordt Foscavir 7 dagen per week toegediend, zolang behandeling geschikt wordt geacht. Bij patiënten met een normale nierfunctie bedraagt de onderhoudsdosering 90-120 mg per kg, gegeven als een éénmaal daags infuus met een inlooptijd van 2 uur. De dosering dient te worden aangepast bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie Tabel 2). De infusieduur dient niet korter te zijn dan twee uur.

Patiënten waarbij de infectie gedurende de onderhoudsbehandeling erger wordt mogen opnieuw behandeld worden met een inductiebehandeling.

- *CMV-ziekte bij HST-patiënten*

Als onderhoudsbehandeling, in aansluiting op de inductiebehandeling voor CMV-ziekte, wordt Foscavir 7 dagen per week toegediend, zolang behandeling geschikt wordt geacht. Bij patiënten met een normale nierfunctie bedraagt de onderhoudsdosering 90-120 mg per kg, gegeven als een éénmaal daags infuus met een inlooptijd van 2 uur. De dosering dient te worden aangepast bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie Tabel 2). De infusieduur dient niet korter te zijn dan twee uur.

Patiënten waarbij de infectie gedurende de onderhoudsbehandeling erger wordt mogen opnieuw behandeld worden met een inductiebehandeling.

- *CMV-retinitis bij AIDS-patiënten*

Als onderhoudsbehandeling, in aansluiting op de inductiebehandeling voor CMV-retinitis, wordt Foscavir 7 dagen per week toegediend, zolang als behandeling aangewezen wordt geacht. Bij patiënten met een normale nierfunctie bedraagt de onderhoudsdosering 90 mg per kg, gegeven als een

Foscavir

SPC

éénmaal daags infuus met een inlooptijd van 2 uur. Na herhaalde inductiebehandeling in verband met relapse, of bij progressie van de retinitis en indien de lagere dosering goed wordt verdragen, kan een dosering tot 120 mg/kg/dag worden overwogen. De dosering dient te worden aangepast bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie Tabel 2). De infusieduur dient niet korter te zijn dan twee uur. Als tijdens onderhoudsbehandeling progressie van de retinitis optreedt kan een re-inductiekuur gegeven worden. Bij patiënten met moeilijk te behandelen recidiverende CMV-retinitis kan een behandeling met een combinatie van foscarnet en ganciclovir overwogen worden, rekening houdend met de verdraagbaarheid van de combinatie-therapie. In verband met fysische incompatibiliteit dienen foscarnet en ganciclovir echter **niet** te worden gemengd.

Tabel 2: Foscavir dosering bij onderhoudsbehandeling

| Creatinineklaring (ml/min/kg) | (mg/kg gedurende 2 uur) | |
|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| >1,4 | 90 * | 120 * |
| >1,0 tot ≤1,4 | 70 * | 90 * |
| >0,8 tot ≤1,0 | 50 * | 65 * |
| >0,6 tot ≤0,8 | 80 # | 105 # |
| >0,5 tot ≤0,6 | 60 # | 80 # |
| >0,4 tot ≤0,5 | 50 # | 65 # |
| <0,4 | Behandeling wordt niet aanbevolen | Behandeling wordt niet aanbevolen |
| * per 24 uur (= 1 dd) | | |
| # per 48 uur | | |

Herhaalde behandeling van aciclovir-resistente Herpes simplex virusinfecties

Onderhoudsbehandeling met Foscavir tegen het optreden van recidief na behandeling van aciclovir-resistente HSV-infectie is nog onvoldoende onderzocht. Bij het optreden van een recidief dient te worden aangetoond dat het hier wederom een aciclovir-resistente stam betreft, het zij door onvoldoende effect op een adequate behandeling met aciclovir (5-10 mg/kg gedurende 10 dagen), hetzij door *in vitro* testen.

Hydratie

Nefrotoxiciteit kan worden beperkt door adequate hydratie van de patiënt. Het wordt aanbevolen om 0,5 tot 1,0 liter fysiologisch zout per infuus toe te dienen vóór de eerste infusie van Foscavir en daarna per infusie van Foscavir 0,5 tot 1,0 liter fysiologisch zout toe te voegen als Foscavir intermitterend wordt gegeven. Hydratie is ook mogelijk door middel van orale regimens. In dit geval dient 0,5 tot 1,0 liter fysiologisch zout vóór en na de infusie van Foscavir te worden gedronken. Hydratie kan alleen worden toegepast bij hiervoor geschikte patienten.

Dosering bij dialysepatiënten

Foscavir wordt niet aanbevolen bij hemodialysepatiënten. De dosering bij deze patiënten staat niet vast.

Dosering bij ouderen

Voor volwassenen.

Dosering bij pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van foscarnet bij kinderen is nog niet vastgesteld. Zie rubriek 4.4 en 5.3.

Dosering bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie

De dosis bij patiënten met een nierinsufficiëntie dient te worden gereduceerd in overeenstemming met het boven beschreven niveau van de creatinineklaring. Bij patiënten met leverinsufficiëntie is er geen aanpassing van de dosis vereist.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor (-één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Foscavir mag alleen worden voorgeschreven door terzake kundige specialisten.

Voorzichtigheid is geboden wanneer Foscavir wordt toegediend aan patiënten met een verstoorde nierfunctie. Aangezien nierfunctiestoornissen op ieder tijdstip tijdens de toediening van Foscavir kunnen ontstaan wordt aanbevolen het serumcreatinine om de dag te controleren tijdens inductiebehandeling en eenmaal per week gedurende de onderhoudsbehandeling, en de dosis dient te worden aangepast aan de nierfunctie. Adequate hydratatie is noodzakelijk bij alle patiënten (zie rubriek 4.2.). De nierfunctie van patiënten met een nierziekte of van patiënten die een gelijktijdige behandeling ondergaan met andere nefrotoxische medicinale producten, dienen nauwkeurig onder controle gehouden te worden (zie rubriek 4.5).

Vanwege het natriumgehalte in Foscavir (240 micromoles (5.5 mg) natrium per ml) moet het gebruik ervan vermeden worden in het geval een fysiologische zoutoplossing niet getolereerd wordt (bijv. bij cardiomyopathie). Voorzichtigheid is tevens geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

Foscavir heeft de eigenschap om twee-waardige metaalionen, zoals calcium, te binden. Bij de toediening van Foscavir dient rekening te worden gehouden met het optreden van acute daling van het geïoniseerde serum calcium naar de ratio van de toediening van Foscavir, wat niet altijd gepaard gaat met een proportionele daling van het totale serum calciumgehalte. De elektrolyten, vooral calcium en magnesium, dienen gecontroleerd te worden voorafgaand aan en tijdens de behandeling met Foscavir en deficiënties dienen gecorrigeerd te worden.

Foscarnet is in verband gebracht met gevallen van verlenging van het QT-interval en in meer zeldzame gevallen met torsade de pointes (zie rubriek 4.8). Patiënten met een bestaande verlenging van hartgeleidingsintervallen, in het bijzonder QTc, patiënten met significante elektrolytafwijkingen (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie), bradycardie, evenals patiënten met onderliggende hartziekten zoals congestief hartfalen, of die medicijnen innemen waarvan bekend is dat die het QT-interval verlengen, dienen nauwkeurig te worden gecontroleerd vanwege verhoogd risico op ventriculaire aritmie. Patiënten dienen te worden geadviseerd hartklachten onmiddellijk te melden.

Foscavir

SPC

Foscavir wordt afgezet in de tanden, botweefsel en kraakbeen. Gegevens uit onderzoek met dieren geven aan dat de afzetting groter is in jonge dieren. De veiligheid van Foscavir en het effect op de skeletontwikkeling zijn nog niet onderzocht bij kinderen. Zie rubriek 5.3.

Toevallen gerelateerd aan wijzigingen met verhoging van plasmamineralen en elektrolyten worden geassocieerd met de behandeling met Foscavir. Er zijn gevallen van status epilepticus gemeld. Daarom dienen patiënten nauwkeurig onder controle te worden gehouden in verband met veranderingen en eventuele sequelae. Minerale en elektrolyte supplementen kunnen nodig zijn.

Foscavir wordt in hoge concentraties uitgescheiden met de urine en kan samengaan met aanzienlijke irritatie van de genitalia en/of ulceratie. Ter voorkoming van irritatie en ulceratie wordt aanbevolen speciale aandacht te schenken aan persoonlijke hygiëne en de genitalia na elke mictie te reinigen.

Mocht de patiënt paresthesie aan de extremiteiten of misselijkheid ervaren, is het aan te bevelen de snelheid van de infusie te verlagen.

Als er plaspillen zijn voorgeschreven, wordt thiazide aangeraden.

Ontwikkeling van weerstand: als de toediening van Foscavir niet leidt tot een therapeutische respons of tot een verslechterde conditie na de eerste respons, kan dit voortkomen uit verzwakte gevoeligheid van virussen voor foscarnet. In dit geval kan de arts besluiten de therapie met Foscavir te stoppen en over te gaan op een ander geschikt geneesmiddel.

Indien Foscavir wordt toegediend voor CMV-viremie dient de patiënt zorgvuldig gemonitord te worden voor een orgaanspecifieke infectie. Indien symptomen van een infectie zich voordoen, dient de dosis snel aangepast te worden zoals voor de behandeling van CMV-ziekte (zie rubriek 4.2) en de van toepassing zijnde maatregelen genomen te worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Daar Foscavir de nierfunctie kan beschadigen, kan er bijkomende toxicatie optreden in combinatie met andere nefrotoxische middelen, zoals aminoglycosiden, amfotericine B, ciclosporine A, aciclovir, methotrexaat en tacrolimus. En omdat Foscavir de serumniveaus van het geïoniseerde calciumgehalte

Foscavir

SPC

kan verlagen, is extreme voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van andere medicijnen, waarvan bekend is dat ze de serumniveaus van calciumgehalte beïnvloeden, zoals I.V. pentamidine. Verstoorde nierfunctie en symptomatische hypocalcaemia (Trousseaus en Chvosteks symptomen) zijn waargenomen bij het gebruik van Foscavir in combinatie met I.V. pentamidine.

Abnormale nierfunctie wordt vermeld bij het gebruik van Foscavir in combinatie met ritonavir en/of saquinavir.

Wegens het potentieel verhoogde risico op QT-verlenging en torsade de pointes, dient Foscavir met voorzichtigheid te worden gebruikt met medicijnen waarvan bekend is dat die het QT-interval verlengen, met name klasse IA (bijv. kinidine) en III (bijv. amiodaron, sotalol), antiaritmica of neuroleptica. In gevallen van gelijktijdige toediening is nauwlettende cardiale bewaking vereist.

Er is geen farmacokinetische interactie met zidovudine (AZT), ganciclovir, didanosine (ddI), zalcitabine (ddC) of probenecide.

Farmaceutische interacties (onverenigbaarheid voor infusen) worden beschreven in rubriek 6.2.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de invloed van Foscavir op de vruchtbaarheid bij de mens.

In dierstudies zijn geen effecten op de vruchtbaarheid gezien.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd / anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd en seksueel actieve mannen moeten effectieve anticonceptie gebruiken tot zes maanden na de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens voor het gebruik van foscarnet bij zwangere vrouwen. In dierstudies is reproductietoxiciteit gezien (zie rubriek 5.3). Foscavir dient alleen aan zwangere vrouwen te worden toegediend wanneer dit absoluut noodzakelijk is, als er geen veiliger alternatief voorhanden is en als de behandeling niet uitgesteld kan worden.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over de uitscheiding van foscarnet in moedermelk. Uit dierstudies is gebleken dat foscarnet in moedermelk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Vanwege het risico op bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet de borstvoeding stopgezet worden voordat de behandeling wordt gestart.

Vrouwen met HIV infectie dienen geen borstvoeding te geven om het overdragen van HIV op de baby te voorkomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Foscavir heeft een lichte invloed op de rijvaardigheid en het bedienen van machines. Door de ziekte zelf en de mogelijke ongewenste bijwerkingen van Foscavir (zoals duizeligheid en convulsies, zie rubriek 4.8), kan het vermogen van het besturen van voertuigen en het bedienen van machines verslechteren. De arts wordt aangeraden dit met de patiënt te bespreken, en een individuele aanbeveling te geven, gebaseerd op de ernst van de ziekte en de tolerantie van de medicatie.

4.8 Bijwerkingen

De meeste patiënten die een behandeling met Foscavir ondergaan, zijn ernstig immuun gecompromitteerd en leiden aan ernstige virale infecties. De fysieke conditie van de patiënt, de onderliggende ziekte, andere infecties en andere begeleidend behandelingen dragen bij aan de bijwerkingen die tijdens het gebruik van Foscavir worden waargenomen.

De ongewenste bijwerkingen die tijdens klinische testen en post-marketingonderzoeken zijn gemeld bij het gebruik van Foscavir, worden weergegeven in de onderstaande tabel. Deze bijwerkingen worden weergegeven per orgaan (Systeem/orgaanklasse) en in volgorde van frequentie in de volgende klassen: zeer vaak $\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $\leq 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$; niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Opmerking: in deze klinische testen zijn de gegevens van hydratatie en de balans in elektrolyten niet consistent gegeven; de frequentie van sommige bijwerkingen zullen lager zijn als de aanbevelingen worden opgevolgd (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Foscavir

SPC

Tabel 3: Frequentie van bijwerkingen

| Systeem/orgaanklasse | Frequentie | Bijwerking |
|--|------------------------------------|---|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | Zeer vaak Vaak | Granulocytopenie, anemie Leukopenie, trombocytopenie, neutropenie |
| Immuunsysteemaandoeningen | Soms Vaak Niet bekend | Pancytopenie Sepsis Hypersensitiviteit (inclusief anafylactische reacties), anafylactoïde reacties |
| Endocriene aandoeningen | Niet bekend | Diabetes insipidus |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Zeer vaak Vaak | Verminderde eetlust, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie Hyperfosfatemie, hyponatriëmie, hypofosfatemie, bloed alkaline fosfatase verhoogd, bloed lactaatdehydrogenase verhoogd, hypercalciëmie, uitdroging |
| Psychische stoornissen | Soms Niet bekend Vaak | Acidose Hypernatriëmie Agressie, agitatie, angst, verwarde toestand, depressie, zenuwachtigheid |
| Zenuwstelselaandoeningen | Zeer vaak Vaak | Duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie Coördinatie afwijkend, convulsie, hypo-esthesie, spiercontracties onwillekeurig, neuropathie perifeer, tremor |
| Hartaandoeningen | Niet bekend Vaak Niet bekend | Encefalopathie Hartkloppingen, tachycardie Elektrocardiogram QT verlengd, ventriculaire aritmie, torsade de pointes |
| Bloedvataandoeningen | Vaak | Hypertensie, hypotensie, tromboflebitis ^a |
| Maagdarmsstelselaandoeningen | Zeer vaak Vaak | Diarree, misselijkheid, braken Abdominale pijn, constipatie, dyspepsie, pancreatitis, gastro-intestinale bloeding |
| Lever- en galaandoeningen | Niet bekend Vaak | Slokdarmulceratie Leverfunctie afwijkend |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Zeer vaak Vaak Soms | Rash Pruritus Netelroos, angio-oedeem |

Foscavir

SPC

| Systeem/orgaanklasse | Frequentie | Bijwerking |
|---|-------------------|---|
| | Niet bekend | Erythema multiforme, toxische epidermale necrolyse, Stevens Johnson-syndroom ^b |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | Vaak | Myalgie |
| | Niet bekend | Spierzwakte, myopathie, myositis, rabdomyolyse |
| Nier- en urinewegaandoeningen | Vaak | Nierfunctie verminderd, acuut nierfalen, dysurie, polyurie, proteïnurie |
| | Soms | Niertubulusaandoening, glomerulonefritis, nefrotisch syndroom |
| | Niet bekend | Nierpijn, niertubulus acidose, tubulaire niernecrose, kristal-nefropathie, hematurie |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | Vaak | Genitaal ongemak en ulceratie genitalia ^c |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak | Asthenie, koude rillingen, vermoeidheid, pyrexie |
| | Vaak | Malaise, oedeem, pijn op de borst ^d , pijn op de plaats van injectie, ontsteking op de plaats van injectie |
| | Niet bekend | Extravasatie |
| Onderzoeken | Zeer vaak | Bloed creatinine verhoogd, hemoglobine verlaagd |
| | Vaak | Creatinineklaring, renaal verlaagd; elektrocardiogram abnormaal, gamma-glutamyltransferase verhoogd, alanine-aminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, verhoogd aantal lipasen |
| | Soms | Amylase verhoogd, bloed creatinefosfokinase verhoogd |

^aTromboflebitis in perifere aders na infusie van onverdunde foscarnetoplossing is waargenomen.

^b Er zijn gevallen gemeld van vesiculobulleuze eruptie, inclusief erythema multiforme, toxische epidermale necrolyse en Stevens Johnson-syndroom. In de meeste gevallen namen de patiënten andere medicatie in die geassocieerd wordt met toxische epidermale necrolyse en Stevens Johnson-syndroom.

^c Foscarnet wordt in hoge concentraties uitgescheiden in de urine, en kan in verband worden gebracht met significante irritatie en ulceratie in de genitale zone, met name na langdurige behandeling.

^d Er is tijdelijke pijn op de borst gemeld als onderdeel van reacties op de toediening van foscarnet.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Overdosering tijdens het gebruik van Foscavir is een aantal malen gerapporteerd. De hoogste dosis was ongeveer 20 x de aanbevolen dosering. Sommige gevallen van overdoseringen betroffen relatieve overdoseringen, waarbij de dosering van de gebruikte medicatie niet tijdig was aangepast aan de verminderde nierfunctie van de patiënt.

Er zijn gevallen gerapporteerd waarbij de overdosis niet leidde tot klinische restverschijnselen.

Het patroon van bijwerkingen, die zijn gerapporteerd naar aanleiding van een overdosis van Foscavir, komt overeen met het bekende bijwerkingenprofiel van de medicatie.

De eliminatie van Foscavir wordt bevorderd door hemodialyse en kan in relevante gevallen voordelig werken.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antivirale middelen voor systemisch gebruik; direct werkende antivirale middelen; Fosfoninezuurderivaten, ATC-code: J05AD01.

Antivirale eigenschappen

Foscarnet is een antiviraal middel met een selectieve werking in celculturen tegen alle bekende menselijke virussen van de herpes groep (Herpes simplex type 1 en 2, Varicella zoster, Epstein-Barr en cytomegalovirus (CMV)) en sommige retrovirussen, inclusief het Humaan Immuno-deficiëntie Virus (HIV). Foscarnet remt ook de virale DNA polymerasen van het hepatitis B virus.

Foscarnet is antiviraal werkzaam door een directe inhibitie van virus specifieke DNA polymerase en reverse transcriptase. Foscarnet hoeft niet gefosforyleerd te worden door thymidine kinase of andere kinases om werkzaam te zijn, en is daarom *in vitro* werkzaam bij HSV mutanten die thymidine kinase deficiënt zijn.

Foscavir

SPC

CMV stammen die resistent zijn tegen ganciclovir zijn meestal gevoelig voor foscarnet.

Testen *in vitro* zijn van beperkte waarde bij het voorspellen van de effectiviteit *in vivo*. De concentratie van foscarnet welke de replicatie van CMV in celculturen remt is afhankelijk van de proef-condities. De gemiddelde IC₅₀ voor foscarnet bij meer dan 100 CMV isolaten bedroeg ca. 270 µmol/l. Een reversibele toxiciteit voor humane cellen is waargenomen bij concentraties van 500-1000 µmol/l foscarnet.

Indien er geen klinische reactie op foscarnet is, dient het virusisolaat te worden onderzocht op gevoeligheid voor foscarnet.

Therapeutische eigenschappen

CMV-viremie in HST-patiënten

In een bepalende klinische studie is de doeltreffendheid van foscarnet (n=110) voor CMV-viremie na allogene HST onderzocht en vergeleken met ganciclovir (n=103). Na een inductiebehandeling van 2 weken, werd in een prospectieve klinische studie aangetoond dat Foscavir even effectief was als ganciclovir. Het percentage patiënten die zonder voorvallen een transplantatie overleefden (wanneer een voorval wordt gedefinieerd als het zich voordoen van CMV-ziekte of overlijden als gevolg van enige oorzaak) 180 dagen na de transplantatie (primaire eindpunt) was 66% in de foscarnet-groep en 73% in ganciclovir-groep, zonder een statistisch aanzienlijk verschil (p=0,6, log-rank test).

CMV-ziekte bij HST-patiënten

Gepubliceerde literatuur toont aan dat wanneer Foscavir wordt toegediend voor CMV-ziekte (inductiebehandeling van 180 mg/kg/dag, onderhoudsbehandeling van 90-120 mg/kg/dag) in het geval van verdraagzaamheidsproblemen met betrekking tot ganciclovir of resistentie tegen behandeling met ganciclovir, er verbetering optrad in de CMV-ziekte.

CMV-retinitis bij AIDS-patiënten

Na inductiebehandeling met Foscavir gedurende 2-3 weken werd bij ca. 90% van de patiënten stabilisatie van de retina-afwijkingen bereikt. Bij de meerderheid van de patiënten met persisterende immunodeficiëntie komen recidieven voor, aangezien CMV meestal latente infectie veroorzaakt en foscarnet slechts virustatisch werkzaam is. Instelling van een éénmaal daagse onderhoudsbehandeling

Foscavir

SPC

in een dosering van 90-120 mg/kg/dag, na afloop van de inductiebehandeling stelt de progressie van de retinitis uit. Bij patiënten die onder onderhoudsbehandeling of na staken van de behandeling progressie van de retinitis vertonen is een volgende inductiebehandeling even effectief als de eerste kuur.

CMV-infecties in het hoge en lage maagdarmkanaal bij AIDS-patiënten

Bij patiënten met een bewezen CMV-infectie in het hoge en lage maagdarmkanaal gaf een inductiebehandeling in een dosering van 2 x daags 90 mg per kg gedurende 2-4 weken een verbetering van de symptomen bij 80% van de patiënten en een macroscopische verbetering bij 72% van de patiënten. Bij 61% van de patiënten was bij microscopisch onderzoek de inflammatie verminderd. Bij 80% van de patiënten was het aantal CMV-virus 'inclusion bodies' sterk verminderd of niet meer aantoonbaar. Incidenteel is een onderhoudsbehandeling met foscarnet na een voltooide inductiebehandeling toegepast.

Aciclovir-resistente HSV infecties bij immuungecompromitteerde patiënten

In een prospectieve gerandomiseerde studie bij AIDS patiënten heelden de laesies in 11-25 dagen, waarbij de pijn reeds binnen 9 dagen volledig was verdwenen en HSV virus uitscheiding binnen 7 dagen stopte.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Verdeling

Zeven dagen na de beëindiging van de behandeling met foscarnet is een percentage van maximaal 20% van de cumulatieve intraveneuze dosis niet in de urine van de mens uitgescheiden en kan worden verondersteld te zijn opgeslagen in het bot(weefsel). De moleculaire overeenkomst met fosfaat en pyrofosfaat en het vermogen om metaal-ion complexen te vormen, inclusief die met calciumionen, zijn waarschijnlijk de redenen waarom foscarnet een snelle uitwisseling heeft met de calciumvoorraden, inclusief de anorganische botmatrix. De binding van foscarnet met de anorganische botmatrix heeft geen bekend effect op het beenmerg.

Binding aan humane plasma-eiwitten is gering, minder dan 20%. Het verdelingsvolume van foscarnet tijdens steady-state bedraagt 0,4-0,6 l/kg.

Foscavir

SPC

Foscarnet gaat over in de cerebrospinale vloeistof. Concentraties in de orde van grootte van 13-68% van de plasmaconcentratie zijn waargenomen bij HIV-geïnfekteerde patiënten.

Metabolisme

Er is geen metabole omzetting.

Eliminatie

Na intraveneuze toediening bij de mens neemt de foscarnet plasmaconcentratie af volgens een tri-exponentieel verloop met verschillende halfwaardetijden. De gemiddelde halfwaardetijden van de drie fasen bedroegen 0,45, 3,3 en 18 uur.

Foscarnet wordt geëlimineerd via de nieren door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. De renale klaring is ongeveer 150 ml/min.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Subcutane toediening van Foscarnet veroorzaakte bij ratten en konijnen afwijkingen aan het skelet bij een systemische blootstelling lager dan humaan therapeutische waarden.

De botweefselveranderingen worden gekenmerkt door verhoogde osteoclastactiviteit en botabsorptie. Ongeveer 20% van het toegediende geneesmiddel wordt opgenomen in botweefsel en kraakbeen, en de afzet is hoger in jonge en groeiende dieren. Dit effect is alleen waargenomen in honden. De reden voor deze veranderingen kan zijn dat foscarnet, vanwege de structurele gelijkvormigheid met fosfaat, wordt opgenomen in hydroxyapatiet. Autoradiografisch onderzoek toont aan dat foscarnet een hoge affiniteit heeft voor botweefsel. Herstelonderzoek heeft aangetoond dat de botweefselveranderingen omkeerbaar waren. Er is aangetoond dat foscarnet-natrium de ontwikkeling van tandglazuur in muizen en ratten nadelig beïnvloedt. Het effect van deze afzetting op de skeletontwikkeling is nog niet onderzocht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Zoutzuur (E507)

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Verenigbaarheid met andere geneesmiddelen

Foscavir is niet verenigbaar met: een 30% glucose-oplossing, Ringer-acetaat, amfotericine B, aciclovir, ganciclovir, pentamidine, trimethoprim/sulfamethoxazol, vancomycine hydrochloride of oplossingen welke calcium bevatten. Het is aan te bevelen dat Foscavir niet gelijktijdig met andere geneesmiddelen via hetzelfde infuus worden toegediend.

Foscavir is wel verenigbaar met: natriumchloride 0,9%, glucose 5% en glucose 10%.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend: 3 jaar.

Eenmaal geopend: Foscavir bevat geen conserveringsmiddel en wanneer de steriele afsluiting van een flacon eenmaal is verbroken dient de oplossing uit microbiologisch oogpunt binnen 24 uur te worden verbruikt.

Individueel bereide doseringen van foscarnet kunnen door de ziekenhuisapotheek onder aseptische condities worden overgebracht in plastic infuuszakken. De fysisch-chemische stabiliteit van foscarnet en gelijke verdunning daarvan met fysiologisch zout of glucose 5% in PVC-zakken is 7 dagen. De mate van aseptische werkcondities en validatie van de gebruikte methodes bepalen de *uiteindelijke* microbiologische houdbaarheid van een dergelijke bereiding. Indien verdunning van foscarnet niet onder strikt aseptische condities plaatsvindt, moet de houdbaarheid van de verdunning vanuit microbiologisch oogpunt worden beperkt tot maximaal 12 uur bij kamertemperatuur (15-25°C).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

In geval van afkoeling of blootstelling aan temperaturen lager dan het vriespunt kan een precipitaat worden gevormd: de fles moet terug bij kamertemperatuur worden gebracht en het precipitaat kan door herhaald schudden terug in oplossing worden gebracht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening en/of verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking van 1 glazen fles à 250 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Foscavir is een steriele, heldere en isotone infusievloeistof met een pH van 7,4.

Indien foscarnet op de huid of in de ogen terecht komt, kan dit lokale irritatie en een branderig gevoel veroorzaken. In dat geval dient het betreffende gebied ruim gespoeld te worden met water.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Clinigen Healthcare B.V.

Schiphol Boulevard 359

WTC Schiphol Airport, D Tower 11th floor

1118BJ Schiphol

Nederland

Telefoonnummer: 020 - 71 43 557

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Foscavir is in het register ingeschreven onder RVG 13057.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 augustus 1989

Datum van laatste verlenging: 21 augustus 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 13 juli 2018