

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Foscarnet Fresenius Kabi 24 mg/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing voor injectie/infusie bevat 24 mg foscarnet-natrium-hexahydraat.

Hulpstoffen met gekend effect

1 ml oplossing voor injectie/infusie bevat 5,5 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Heldere kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van cytomegalovirus (CMV)-viremie bij ontvangers van hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT), voor wie het gebruik van ganciclovir niet kan worden overwogen.
- Inductie- en onderhoudstherapie van cytomegalovirus (CMV) retinitis bij patiënten met AIDS.
- Acute, mucocutane herpes simplex virus (HSV)-infecties die resistent of niet vatbaar zijn voor aciclovir bij immuungecompromitteerde patiënten.

Er moet rekening worden gehouden met de officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van geneesmiddelen voor de behandeling van cytomegalovirus- of herpes simplex-infecties.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De volgende doseringen moeten worden aangepast aan de nierfunctiestatus (zie doseringstabel).

De behandeling moet worden toegediend in combinatie met een hydratatieregime dat via een infuus wordt toegediend (zie "Hydratatie").

Volwassenen:

De volgende doseringen zijn gebaseerd op patiënten met een normale nierfunctie.

- CMV-viremie bij HSCT-ontvangers

Als inductieregime moet foscarnet worden toegediend in een dosis van 120 mg/kg/dag als 2 infusies met een interval van 12 uur, gedurende ten minste 2 weken. Elk infuus moet ten minste een uur duren en moet worden toegediend in combinatie met een hydratatieregime (zie "Hydratatie").

Als onderhoudsbehandeling, na een inductieregime voor CMV-viremie, moet foscarnet worden toegediend als een dagelijks infuus gedurende ongeveer twee uur, in een dosering van 90 tot 120 mg/kg, 7 dagen per week, in combinatie met een hydratatieregime.

Deze doseringen moeten worden aangepast op basis van de nierfunctiestatus (zie doseringstabel).

Patiënten bij wie tijdens de onderhoudsbehandeling progressie van de infectie optreedt, kunnen worden herbehandeld met de inductieregime.

- CMV-retinitis bij patiënten met AIDS

Als inductieregime moet foscarnet worden toegediend in een dosis van 180 mg/kg/dag als 2 of 3 infusies met een interval van 12 of 8 uur, elk met een duur van ten minste één uur (60-90 min) en moet noodzakelijkerwijs worden gegeven in combinatie met een hydratatieregime (zie "Hydratatie").

De onderhoudsbehandeling wordt ingesteld na genezing, of na 2 tot 3 weken van de inductieregime.

Foscarnet wordt toegediend als een dagelijks infuus gedurende ongeveer twee uur, in een dosering van 90 tot 120 mg/kg, 7 dagen per week, gecombineerd met een hydratatieregime.

Deze doseringen moeten worden aangepast op basis van de nierfunctiestatus (zie doseringstabel).

Patiënten bij wie retinitis progressie vertoont terwijl zij onderhoudstherapie krijgen, kunnen opnieuw worden behandeld met de inductieregime.

- HSV-infecties

Inductieregime:

Foscarnet moet gedurende 2 of 3 weken worden toegediend, of totdat de laesies zijn genezen.

De gebruikelijke dosis is 80 mg/kg/dag als twee infusies die elk ten minste een uur duren, bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij onvoldoende respons kan deze dosis worden verhoogd tot 120 mg/kg/dag, gewoonlijk in drie infusen.

De dosering moet worden aangepast op basis van de nierfunctiestatus (zie doseringstabel).

De behandeling moet worden gecombineerd met een hydratatieregime.

Onderhoudstherapie:

De werkzaamheid van onderhoudstherapie voor Herpesvirusinfecties is niet vastgesteld.

Ouderen:

Zoals voor volwassenen.

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van foscarnet bij kinderen zijn niet vastgesteld. Zie rubrieken 4.4 en 5.3.

Patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis:

De dosis moet worden verlaagd bij patiënten met een nierfunctiestoornis volgens de creatinineklaring zoals beschreven in de onderstaande tabel. Dosisaanpassing is niet vereist bij patiënten met leverfunctiestoornissen.

Patiënten die hemodialyse ondergaan:

Gebruik van foscarnet wordt niet aanbevolen bij patiënten die hemodialyse ondergaan, aangezien doseringsrichtlijnen niet zijn vastgesteld.

Wijze van toediening

Voorzorgsmaatregelen die moeten worden genomen bij het hanteren of toedienen van het geneesmiddel:

Foscarnet mag uitsluitend via de intraveneuze weg worden toegediend, hetzij via een centrale veneuze lijn (katheter) of in een perifere ader.

Let op: Dien foscarnet niet toe via een snelle intraveneuze injectie.

Dien foscarnet niet toe zonder een hydratatieregime (zie "Hydratatie").

Een individuele dosis in de juiste concentratie (24 mg/ml of 12 mg/ml) voor de toedieningsweg (centrale of perifere veneuze lijn) dient onder aseptische omstandigheden te worden bereid vóór toediening.

De 24 mg/ml standaardoplossing kan puur of verdund worden gebruikt bij intraveneuze toediening via een centrale veneuze lijn (katheter).

Bij toediening via een **infuus in een perifere ader moet** de 24 mg/ml-oplossing vóór toediening **worden verdund** tot een concentratie van 12 mg/ml, met 0,9% NaCl of 5% glucoseoplossing, om lokale irritatie van perifere aderen te voorkomen. Het verdunnen en/of verwijderen van overtollige hoeveelheden dient onder aseptische omstandigheden te geschieden. De verdunde oplossingen moeten zo spoedig mogelijk na de bereiding worden gebruikt (zie rubriek 6.6).

De niertoxiciteit van foscarnet kan worden verminderd door adequate hydratatie van de patiënt. Zie rubriek "Hydratatie" hieronder.

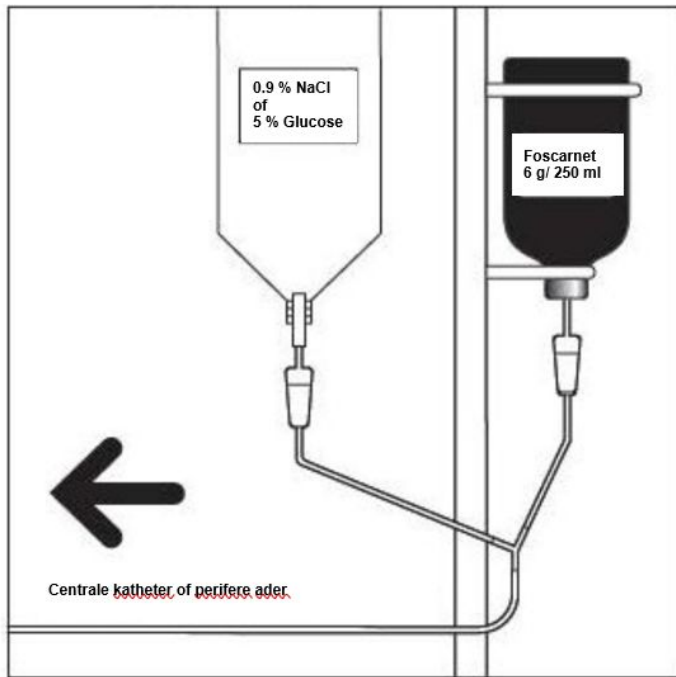
Indien een **Y-infusiesysteem** wordt gebruikt, gelijktijdig 0,5 tot 1 liter 0,9% NaCl of 5% glucose infunderen.

Dien geen andere producten toe in dezelfde infusie.

Wanneer het product via infusie in een perifere ader wordt toegediend, dient gelijktijdige intraveneuze hydratatie dienen als verdunning (zie "Hydratatie").

Dien geen andere producten toe in hetzelfde infuus. Wanneer het product via infusie in een perifere ader wordt toegediend, dient gelijktijdige intraveneuze hydratatie als verdunning (zie "Hydratatie").

Schema van een Y-infusiesysteem



Hydratatie:

Bijzondere aandacht moet worden besteed aan het belang van het voorkomen van niertoxiciteit van foscarnet door ervoor te zorgen dat patiënten voldoende gehydrateerd worden.

Als een Y-infusiesysteem wordt gebruikt, moet 0,5 tot 1 liter 0,9% NaCl of 5% glucose worden toegediend tegelijkertijd.

Bij patiënten die aan de voorschriften voldoen, is orale hydratatie met een vergelijkbaar hydratatieregime gebruikt.

Klinisch gedehydrateerde patiënten dienen hun toestand te laten corrigeren alvorens foscarnet therapie.

Behandelingsduur:

Een inductieregime moet worden toegediend gedurende 2 tot 3 weken, of totdat de laesies zijn genezen.

Onderhoudstherapie voor retinitis moet theoretisch over een langere periode worden voortgezet.

DOSERINGSSHEMA

Inductieregime

Creatinineklaring	Serum creatinine	CMV viraemia (HSCT)	CMV-retinitis (AIDS)		HSV
(ml/kg/min)	µmol/L	Dosis elke 12 uur (mg/kg) als een één uur durende infusie	Dosis elke 8 uur (mg/kg) als een één uur durende infusie	Dosis elke 12 uur (mg/kg) als een één uur durende infusie	Dosis elke 8 - 12 uur (mg/kg) als een één uur durende infusie

>1,6	< 110	60	60	90	40
1,6 – 1,4	110 – 120	60	55	82	37
1,4 – 1,2	120 – 140	45	49	73	33
1,2 – 1,0	140 – 170	45	42	63	28
1,0 – 0,8	170 – 210	35	35	52	24
0,8 – 0,6	210 – 237	25	28	42	19
0,6 – 0,5	237 – 244	20	21	31	14
0,5 – 0,4	244 - 250	15	21	31	14
< 0,4	> 250	Behandeling niet aanbevolen	Behandeling niet aanbevolen	Behandeling niet aanbevolen	Behandeling niet aanbevolen

Onderhoudstherapie

Creatinineklaring	Serum creatinine	CMV viraemia (HSCT)		CMV-retinitis (AIDS)	
(ml/kg/min)	µmol/L	(mg/kg in 2 uur)		(mg/kg in 2 uur)	
>1,4	< 120	90	Elke 24 uur	90 – 120	Elke 24 uur
1,4 – 1,2	120 – 140	70	Elke 24 uur	78 – 104	Elke 24 uur
1,2 – 1,0	140 – 170	70	Elke 24 uur	75 – 100	Elke 24 uur
1,0 – 0,8	170 – 210	50	Elke 24 uur	71 – 94	Elke 24 uur
0,8 – 0,6	210 – 237	80	Elke 48 uur	63 – 84	Elke 24 uur
0,6 – 0,5	237 – 244	60	Elke 48 uur	67 – 76	Elke 24 uur
0,5 – 0,4	244 - 250	50	Elke 48 uur	57 – 67	Elke 24 uur
< 0,4	> 250	Behandeling niet aanbevolen		Behandeling niet aanbevolen	

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden wanneer foscarnet wordt toegediend aan patiënten met een verstoorde nierfunctie.

Aangezien nierfunctiestoornissen tijdens de toediening van foscarnet 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).

Dit geneesmiddel bevat 962,5 mg natrium per dosis, gelijk aan 48,1% van de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium.

De maximale dagelijkse dosis van dit geneesmiddel is gelijk aan 144,4 % van de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium.

Foscarnet wordt beschouwd als rijk aan natrium. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij patiënten met een zoutarm dieet.

Het gebruik van foscarnet dient vermeden te worden wanneer een fysiologische zoutoplossing niet getolereerd wordt (bv. bij cardiomyopathie).

Foscarnet heeft de eigenschap om twee-waardige metaalionen, zoals calcium, te binden. Bij de toediening van dit geneesmiddel dient rekening te worden gehouden met het optreden van daling van de geïoniseerde serum calcium concentratie naar de ratio van de toediening van foscarnet, wat niet altijd gepaard gaat met een proportionele daling van het totale serum calciumgehalte.

Elektrolyten, vooral calcium en magnesium, dienen gecontroleerd te worden voorafgaand aan en tijdens de behandeling met foscarnet en eventuele 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.

Foscarnet 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 foscarnet en het effect op de skeletontwikkeling zijn nog niet onderzocht bij kinderen. Zie ook rubriek 5.3.

Toevallen gerelateerd aan wijzigingen met verhoging van plasmamineralen en elektrolyten worden geassocieerd met de behandeling met foscarnet. 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.

Foscarnet 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.

Wanneer de patiënt paresthesie aan de extremiteiten of aanzienlijke misselijkheid ervaart, dient de snelheid van de infusie verlaagd te worden.

Als er plaspillen zijn voorgeschreven, wordt thiazide aangeraden.

Ontwikkeling van weerstand: als de toediening van foscarnet 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 Foscarnet te stoppen en over te gaan op een ander geschikt geneesmiddel.

Wanneer Foscarnet wordt toegediend om CMV-viremie te behandelen, controleer dan of de infectie specifieke organen aantast. Als er symptomen van infectie zijn, pas dan snel de dosis aan volgens de aanbevelingen voor CMV-ziekte (zie rubriek 4.2) en neem de nodige maatregelen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Daar foscarnet de nierfunctie kan beschadigen, kan er bijkomende toxiciteit optreden in combinatie met andere nefrotoxische middelen, zoals aminoglycosiden, amfotericine B, ciclosporine A, aciclovir, methotrexaat en tacrolimus. En omdat foscarnet de serumniveaus van het geïoniseerde calciumgehalte kan verlagen, is extreme voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van andere middelen, waarvan bekend is dat ze de serumniveaus van calciumgehalte beïnvloeden, zoals I.V. pentamidine. Verstoorde nierfunctie en symptomatische hypocalcaemia (Trousseau's en Chvostek's symptomen) zijn

waargenomen bij het gebruik van foscarnet in combinatie met I.V. pentamidine. Abnormale nierfunctie wordt vermeld bij het gebruik van Foscarnet in combinatie met ritonavir en/of saquinavir.

Wegens het potentieel verhoogde risico op QT-verlenging en Torsade de pointes, dient Foscarnet met voorzichtigheid te worden gebruikt met middelen 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 foscarnet op de vruchtbaarheid.

In dierstudies zijn geen effecten op de vruchtbaarheid gezien (zie rubriek 5.3).

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd / anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vanwege het genotoxische potentieel van foscarnet (zie rubriek 5.3) moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptiemiddelen gebruiken tijdens de behandeling met foscarnet en gedurende 7 maanden na beëindiging van de behandeling.

Mannen wordt aangeraden effectieve anticonceptiemiddelen te gebruiken en geen vader te worden terwijl zij foscarnet krijgen en gedurende 4 maanden na beëindiging van de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn geen of onvoldoende gegevens voor het gebruik van foscarnet bij zwangere vrouwen.

Dierstudies zijn ontoereikend met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Foscarnet is niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Er zijn onvoldoende gegevens over de uitscheiding van foscarnet in moedermelk.

Beschikbare farmacodynamische/toxicologische data bij dieren hebben uitscheiding van foscarnet in moedermelk getoond (voor details zie rubriek 5.3).

Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet uitgesloten worden.

Foscarnet dient niet gebruikt te worden tijdens borstvoeding.

De beslissing dient gemaakt te worden of de borstvoeding of de behandeling met foscarnet gestopt dient te worden, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw. In het algemeen moeten vrouwen met HIV-infectie geen borstvoeding geven om te voorkomen dat HIV wordt doorgegeven aan de baby.

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

Foscarnet heeft een gemiddelde invloed op de rijvaardigheid en het bedienen van machines. Door de ziekte zelf en de mogelijke ongewenste bijwerkingen van foscarnet (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 foscarnet ondergaan, zijn ernstig immuun gecompromitteerd en leiden aan ernstige virale infecties. De fysieke conditie van de patiënt, de onderliggende ziekte, andere virale infecties en andere begeleidende behandelingen dragen bij aan de bijwerkingen die tijdens het gebruik van Foscarnet worden waargenomen.

De ongewenste bijwerkingen die tijdens klinische testen en post-marketingonderzoeken zijn gemeld bij het gebruik van foscarnet, 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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); 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).

Tabel 1: Frequentie van bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Granulocytopenie, anaemie
	Vaak	Leukopenie, trombocytopenie, neutropenie
	Soms	Pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Sepsis
	Niet bekend	Hypersensitiviteit (inclusief anafylactische reacties), anaphylactoïde reacties
Endocriene aandoeningen	Niet bekend	Diabetes insipidus
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Verminderde eetlust, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie
	Vaak	Hyperfosfatemie, hyponatriëmie, hypofosfatemie, bloed alkaline fosfatase verhoogd, bloed lactaatdehydrogenase verhoogd, hypercalciëmie, uitdroging
	Soms	Acidose
	Niet bekend	Hypernatriëmie
Psychische stoornissen	Vaak	Agressie, agitatie, angst, verwarde toestand, depressie, zenuwachtigheid
	Niet bekend	Veranderingen in mentale status
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie
	Vaak	Coördinatie afwijkend, convulsie, hypoesthesie, spiercontracties onwillekeurig, neuropathie perifeer, tremor
	Niet bekend	Encefalopathie
Hartaandoeningen	Vaak	Hartkloppingen, tachycardie
	Niet bekend	Elektrocardiogram QT verlengd,

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
		ventriculaire aritmie, torsade de pointes
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie, hypotensie, tromboflebitis ^a
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree, misselijkheid, braken
	Vaak	Abdominale pijn, constipatie, dyspepsie, pancreatitis, gastro-intestinale bloeding
	Niet bekend	Slok darmulceratie
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Leverfunctie afwijkend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Rash
	Vaak	Pruritus
	Soms	Netelroos, angio-oedeem
	Niet bekend	Erythema multiforme, toxische epidermale necrolyse, Stevens Johnson-syndroom ^b
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak	Myalgie
	Niet bekend	Spierzwakte, myopathie, myositis, rabdomyolyse
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Nierfunctie verminderd, acuut nierfalen, dysurie, polyurie, proteïnurie
	Soms	Tubulaire nierstoornis, glomerulonefritis, nefrotisch syndroom
	Niet bekend	Nierpijn, niertubulus acidose, tubulaire niernecrose, acute 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: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie; Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Overdosering tijdens het gebruik van foscarnet 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 middelen niet tijdig was aangepast aan de verminderde nierfunctie van de patiënt.

Er zijn gevallen waarbij geen klinische gevolgen werden gemeld na overdosering. Het patroon van bijwerkingen, die zijn gerapporteerd naar aanleiding van een overdosis van foscarnet, komt overeen met het bekende bijwerkingenprofiel van de actieve bestanddelen.

De eliminatie van foscarnet 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.

Foscarnet is een antiviraal middel met een breed spectrum die *in vitro* alle bekende menselijke virussen van de herpes groep afremt (Herpes simplex type 1 en 2, menselijk herpes virus type 6, Varicella zoster, Epstein-Barr en cytomegalovirus (CMV)) en sommige retrovirussen, inclusief het Humaan Immuno-deficiëntie Virus (HIV) bij concentraties die geen invloed hebben op de normale celgroei. Foscarnet remt ook de *in vitro* virale DNA polymerasen van het hepatitis B virus.

Foscarnet is antiviraal werkzaam door een directe inhibitie van virusspecifieke DNA polymerase en reverse transcriptase bij concentraties die geen invloed hebben op cellulaire DNA-polymerases. 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. CMV stammen die resistent zijn tegen ganciclovir zijn meestal gevoelig voor foscarnet. Resultaten van sensitiviteitstesten uitgedrukt als concentratie van het actieve bestanddeel dat nodig is om de groei van het virus met 50% te inhiberen IC₅₀ hangt sterk af van de gebruikte methode en het gebruikte cell-type. Een aantal van de sensitieve virussen en hun IC₅₀ zijn hieronder opgenomen.

Tabel 2 Foscarnet inhibitie van virus multiplicatie in cell culturen

Virus	IC ₅₀ (µM)
CMV	50–800 *

Virus	IC ₅₀ (µm)
HSV-1, HSV-2	10–130
VZV	48–90
EBV	<500**
HHV-6	49
Ganciclovir resistant CMV	190
HSV - TK Minus Mutant	67
HSV - DNA Polymerase Mutant	5–443
HIV-1	11–32
Zidovudine resistant HIV-1	10–32

* Gemiddelde = 269 micrograms

** 97% van virale antigeen synthese gehinderd bij 500 micrograms

Indien er geen klinische reactie op foscarnet is, dient het virusisolaat te worden onderzocht op gevoeligheid voor foscarnet aangezien van nature resistente mutanten kunnen bestaan of ontstaan onder selectieve druk, zowel *in vitro* als *in vivo*.

Van Foscarnet is *in vitro* aangetoond dat het een synergistische werking heeft met zidovudine tegen HIV.

CMV-viremie bij HSCT-ontvangers

Een cruciaal klinisch onderzoek bestudeerde de werkzaamheid van foscarnet (n=110) op CMV viremie bij HSCT ontvangers, in vergelijking met ganciclovir (n=103). Patiënten in de 'foscarnet'-arm kregen inductietherapie gedurende 2 weken in een dosering van 60 mg tweemaal daags, gevolgd door onderhoudstherapie in een dosering van 90 mg/kg/dag gedurende 2 weken. Het aandeel patiënten met gebeurtenisvrije overleving na transplantatie (deze gebeurtenissen zijn het optreden van CMV-ziekte of overlijden door welke oorzaak dan ook) in de 180 dagen na transplantatie (primaire eindpunt) was 66% in de foscarnet-groep, en 73% in de ganciclovir-groep. De non-inferioriteit van foscarnet ten opzichte van ganciclovir werd in deze studie niet formeel aangetoond (ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval van -17,9% in plaats van de verwachte -15%). Het percentage patiënten dat tussen 7 dagen en 100 dagen na het staken van hun gerandomiseerde behandeling opnieuw moet worden behandeld, is aanzienlijk hoger in de foscarnet-arm dan in de ganciclovir-arm (35,4% vs. 19,1%, p=0,027 significant) met een gemiddelde periode van 21 dagen voor foscarnet, en 27 dagen voor ganciclovir.

CMV-ziekte bij HSCT ontvangers

In de literatuur zijn slechts gegevens van beperkte prospectieve studies beschikbaar over het gebruik van foscarnet bij CMV-ziekte, anders dan HIV-infectie, bij immuungecompromitteerde patiënten in verband met beenmergtransplantatie, met een inductieregime van 180 mg/kg/dag, en onderhoudsbehandeling van 90-120 mg/kg/dag.

CMV-retinitis bij patiënten met AIDS

De 50% gemiddelde inhiberende concentratie (ID₅₀) op meer dan honderd klinische CMV-isolaten is ongeveer 270 µmol/L (81 mg/L), terwijl reversibele inhibitie van normale celgroei wordt waargenomen bij ongeveer 1000 µmol/L (300 mg/L).

Na inductietherapie bij de mens stabiliseert foscarnet de retinale laesies in ongeveer 90% van de gevallen. Gezien de latente aard van CMV-infecties en de virustatische activiteit van foscarnet treedt

echter bij de meerderheid van de immuungecompromitteerde patiënten hervat op na stopzetting van de behandeling.

Bij patiënten die een terugval van retinitis ervaren, vertoont verdere inductietherapie dezelfde werkzaamheid als de initiële behandeling.

HSV-infecties

In een gerandomiseerd prospectief onderzoek bij patiënten met AIDS genazen patiënten die werden behandeld met foscarnet (120 mg/kg/dag) in 11 tot 25 dagen, waarbij de pijn in 9 dagen was verdwenen en de HSV-proliferatie in 7 dagen werd onderdrukt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Foscarnet verspreidt zich in het weefsel. De distributiehelfwaardetijd is ongeveer 2 tot 4 uur bij patiënten met een normale nierfunctie.

Het bindt in hoge mate aan bot en in geringe mate aan plasma-eiwitten (< 20%). Het wordt uitgescheiden in CSF, en concentraties variërend van 10 tot 70% van de plasmaconcentratie zijn waargenomen bij HIV-geïnfecteerde patiënten.

Het totale distributievolume bedraagt 5 L/kg.

Metabolisme

Foscarnet wordt niet gemetaboliseerd in het lichaam.

Eliminatie

Foscarnet wordt voornamelijk via de nieren geëlimineerd door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie.

De renale klaring is ongeveer 130 ml/min, en hangt nauw samen met de creatinineklaring. De gemiddelde terminale plasmahelfwaardetijd bedraagt 80 uur.

Foscarnet is dialyseerbaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Doelorganen of -systemen die bij toxiciteitsonderzoeken bij herhaalde toediening aan het licht kwamen, zijn de nieren (nierbuisaandoeningen) en het bot (botresorptie). De botveranderingen werden gekarakteriseerd als verhoogde osteoclastenactiviteit en botresorptie. Ongeveer 20% van de toegediende dosis wordt geabsorbeerd door bot en kraakbeen, en grotere afzettingen worden waargenomen bij jonge en groeiende dieren. Deze effecten zijn alleen bij honden waargenomen. Deze veranderingen kunnen worden verklaard door het feit dat foscarnet wordt opgenomen in hydroxyapatiet, vanwege de structurele gelijkheid met fosfaat. Autoradiografisch onderzoek heeft aangetoond dat foscarnet een uitgesproken affiniteit heeft met botweefsel. Onderzoeken toonden ook aan dat de botveranderingen omkeerbaar waren. Van foscarnet-natrium is aangetoond dat het de ontwikkeling van het tandglazuur bij muizen en ratten ongunstig beïnvloedt. De effecten van deze afzettingen op de ontwikkeling van het skelet zijn niet onderzocht.

Genotoxisch potentieel (*in vitro* chromosoomafwijkingen) werden in bepaalde studies aangetoond. Voortplantingsstudies hebben geen schadelijke effecten aangetoond (voornamelijk teratogene effecten). Er werden geen carcinogene effecten gerapporteerd tijdens studies bij muizen en ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injectie
Zoutzuur

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel moet niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan diegenen vermeld in rubriek 4.2.

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

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Na eerste opening: Het product dient onmiddellijk gebruikt te worden.

Na verdunning:

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 9 dagen bij 25°C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient dit product onmiddellijk gebruikt te worden, tenzij de methode van opening/verdunning het risico op microbiële contaminatie uitsluit. Als het product niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden voorafgaand aan gebruik voor verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast of de 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

Type-I, heldere glazen flessen met 32 mm chloorbutyl rubberen stop, afgesloten met een aluminium omhulsel.

Verpakking van 1 glazen fles van 250 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Wanneer perifere aderen worden gebruikt, dient de foscarnet 24 mg/ml oplossing verdund te worden. Individueel bereide doseringen van foscarnet kunnen door de ziekenhuisapotheek onder aseptische condities worden overgebracht in plastic infuuszakken en verdund met gelijke delen natriumchloride 0,9% (9 mg/ml) of 5% glucose (50 mg/ml). De fysisch-chemische stabiliteit van foscarnet en de verdunning ervan in PVC zakken is 9 dagen. De verdunde oplossingen dienen zo snel als mogelijk na bereiding te worden gebruikt, maar kunnen tot 24 uur bewaard worden indien bewaard in de koelkast.

Elke fles foscarnet mag alleen worden gebruikt om één patiënt met een enkele infusie te behandelen. Accidenteel contact van de foscarnet oplossing met de huid of de ogen kan plaatselijke irritatie en een branderig gevoel veroorzaken. In dit geval dient het blootgestelde gebied ruim gespoeld te worden met water.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd in overeenstemming met de lokale voorschriften.

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

Fresenius Kabi nv/sa
Brandekensweg 9
B-2627 Schelle

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

BE558400

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14/04/2020
Datum van laatste verlenging: 10/10/2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 10/2024