

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Foscavir, 24 mg/ml, Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 24 mg (80 µmol) hexahydratiertes Foscarnet-Trinatrium.

Foscavir 250 ml: 6 g hexahydratiertes Foscarnet-Trinatrium.

Sonstige Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 1,38 g Natrium pro 250 ml Flasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Klare und farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Bei Zytomegalie- (CMV-) Virämie und CMV-Erkrankung bei Patienten, bei denen eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) durchgeführt wurde. Bei Patienten, die gegen Ganciclovir resistent oder intolerant sind.
- Bei auf CMV zurückzuführender Retinitis bei Patienten, die eine erworbene Immunschwäche aufweisen.
- Bei immungeschwächten Patienten mit Haut- und Schleimhautinfektionen, die durch Aciclovir-resistente Herpes Simplex Viren (HSV) verursacht werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Foscavir sollte unter Aufsicht eines Arztes und gemäß dieser Anwendungshinweise durch einen entsprechend geschulten Pfleger verabreicht werden.

Es ist wichtig, die folgenden Dosierungen an die Nierenfunktion des Patienten anzupassen (siehe Tabelle 1 unten).

Es ist wichtig, dass die Behandlung mit einer Flüssigkeitszufuhr durch Infusion kombiniert wird (siehe Hydratisierung unten).

Erwachsene

CMV-Virämie bei HSCT-Patienten

Induktionstherapie: Bei Patientinnen und Patienten mit normaler Nierenfunktion: Infusionen alle 12 Stunden mit einer Dosis von 60 mg/kg.

Die Dosis muss an die individuelle Nierenfunktion des Patienten angepasst werden: siehe untenstehende Tabelle 1. Die Infusionszeit sollte bei einer Dosierung von 60 mg/kg nicht weniger als 1 Stunde betragen. Die Behandlung sollte mindestens 2 Wochen fortgesetzt werden.

Erhaltungstherapie: Die bewährte Erhaltungstherapie umfasst eine einmal tägliche Infusion von 90 bis 120 mg/kg nach Beendigung der Induktionstherapie.

Bei Patientinnen und Patienten mit normaler Nierenfunktion liegt die Dosierung einer täglichen Infusion bei 90 bis 120 mg/kg. Die Dosierung muss der Nierenfunktion des Patienten angepasst werden (siehe untenstehende Tabelle 1). Die Infusionszeit sollte nicht kürzer als 2 Stunden sein.

Patientinnen und Patienten, deren Infektion während der Erhaltungstherapie fortschreitet, können nochmals gemäß dem Induktionsplan behandelt werden.

CMV-Erkrankung bei HSCT-Patienten

Induktionstherapie: Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion: Infusionen entweder alle 8 Stunden mit einer Dosierung von 60 mg/kg oder alle 12 Stunden mit einer Dosierung von 90 mg/kg.

Die Dosis muss der Nierenfunktion des Patienten angepasst werden: siehe untenstehende Tabelle 1. Die Infusionsdauer sollte nicht kürzer als 1 Stunde bei einer Dosierung von 60 mg/kg bzw. nicht kürzer als 2 Stunden bei einer Dosierung von 90 mg/kg sein. Die Behandlung sollte mindestens 2-3 Wochen (je nach klinischer Reaktion) fortgesetzt werden.

Erhaltungstherapie: Die bewährte Erhaltungstherapie umfasst eine einmal tägliche Infusion von 90 bis 120 mg/kg nach Beendigung der Induktionstherapie.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beträgt der Dosierbereich 90 bis 120 mg/kg, wobei die Dosis einmal täglich infundiert wird. Die Dosis muss an die individuelle Nierenfunktion der Patienten (siehe untenstehende Tabelle 1) angepasst werden. Die Infusionsdauer sollte nicht kürzer als 2 Stunden sein. Patientinnen und Patienten, deren Infektion während der Erhaltungstherapie fortschreitet, können nochmals gemäß dem Induktionsplan behandelt werden.

CMV-Retinitis bei AIDS-Patienten

Induktionstherapie: In 90 % aller Fälle stabilisieren sich retinale Läsionen nach 2-3 Wochen Induktionsbehandlung.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion: Infusionen alle 8 Stunden mit einer Dosierung von 60 mg/kg oder alle 12 Stunden mit einer Dosierung von 90 mg/kg.

Die Dosierung muss an die individuelle Nierenfunktion des Patienten angepasst werden: siehe untenstehende Tabelle 1. Die Infusionszeit sollte bei einer 60 mg/kg Dosis nicht weniger als 1 Stunde bzw. 2 Stunden bei einer 90 mg/kg Dosis betragen. Die Behandlung sollte je nach klinischer Reaktion 2-3 Wochen fortgesetzt werden.

Da jedoch CMV latente Infektionen hervorrufen kann und Foscarnet virustatische Eigenschaften aufweist, sind nach Behandlungsstopp Rückfälle bei Patienten möglich, die unter anhaltender Immunschwäche leiden.

Erhaltungsbehandlung: Die bewährte Erhaltungsbehandlung besteht aus einer täglichen Infusion mit 90 bis 120 mg/kg nach Beendigung der Induktionsbehandlung. Dies verlangsamt das Fortschreiten der Retinitis.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beträgt der Dosierbereich 90-120 mg/kg, wobei die Dosis einmal täglich infundiert wird. Die Dosis muss an die individuelle Nierenfunktion der Patienten (siehe untenstehende Tabelle 1) angepasst werden:

Es wird empfohlen, die Behandlung mit einer Dosis von 90 mg/kg zu beginnen. Eine Erhöhung auf bis zu 120 mg/kg kann bei Patienten in Betracht gezogen werden, deren Retinitis im Laufe der Behandlung fortschreitet oder die anfängliche Dosis gut vertragen.

Die Infusionszeit sollte 2 Stunden betragen.

Foscavir ist sieben Tage pro Woche zu verabreichen, solange die Behandlung für geeignet befunden wird.

Verschlimmert sich die Retinitis im Verlaufe der Erhaltungsbehandlung, so muss erneut mit der Induktionsbehandlung begonnen werden.

Keine Wirksamkeit von Aciclovir bei mukokutanen HSV-Infektionen

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion: Infusionen alle 8 Stunden mit einer Dosierung von 40 mg/kg.

Die Dosierung muss an die Nierenfunktion des Patienten angepasst werden (siehe untenstehende Tabelle 1). Die Infusionszeit sollte nicht kürzer als 1 Stunde sein.

Die Behandlung sollte für 2 – 3 Wochen bzw. mindestens bis die Läsionen abgeheilt sind, fortgesetzt werden.

Anmerkung: Die Heilungszeit hängt von der Größe der ursprünglichen Läsion ab. Die Foscavir-Therapie sollte fortgesetzt werden, bis eine vollständige Re-Epitheliasierung eintritt. Dies geschieht normalerweise nach 2 bis 3 Wochen. Nach einer Woche der Behandlung mit der Foscavir-Therapie müsste eine klinische Reaktion sichtbar sein. Bei Patienten, die zu diesem Zeitpunkt keine Reaktion zeigen, sollte die Therapie neu überdacht werden.

Die fehlende Wirkung von Aciclovir kann klinisch beobachtet werden (keine Reaktion bei Dosierungen von 3 x 5-10 mg/kg/Tag nach 10 Tagen) oder durch In-vitro-Tests ermittelt werden.

Anmerkung: Die Wirksamkeit der Erhaltungsbehandlung bei Patienten mit HSV-Infektionen, die nicht auf Aciclovir ansprechen, ist noch nicht nachgewiesen.

VORSICHT: NIEMALS EINE SCHNELLE INTRAVENÖSE FOSCAVIR-INJEKTION VORNEHMEN.

Tabelle 1: TABELLE DER EMPFOHLENEN DOSEN

a) Induktion

Creatinin-Clearance (ml/Min./kg)	CMV-Virämie (HSCT)	CMV-Erkrankung (HSCT) und CMV-Retinitis (AIDS)		HSV
	mg/kg in 1 Stunde	mg/kg in 2 Stunden	mg/kg in 1 Stunde	mg/kg in 1 Stunde
>1,4	60 alle 12 Stunden	90 alle 12 Stunden	60 alle 8 Stunden	40 alle 8 Stunden
1,4 ≥ - > 1	45 alle 12 Stunden	70 alle 12 Stunden	45 alle 8 Stunden	30 alle 8 Stunden
1 ≥ - > 0,8	35 alle 12 Stunden	50 alle 12 Stunden	35 alle 8 Stunden	20 alle 8 Stunden
0,8 ≥ - > 0,6	25 alle 12 Stunden	80 alle 24 Stunden	40 alle 12 Stunden	25 alle 12 Stunden
0,6 ≥ - > 0,5	20 alle 12 Stunden	60 alle 24 Stunden	30 alle 12 Stunden	20 alle 12 Stunden
0,5 ≥ - ≥ 0,4	15 alle 12 Stunden	50 alle 24 Stunden	25 alle 12 Stunden	15 alle 12 Stunden
< 0,4	VON EINER BEHANDLUNG IST ABZURATEN			

b) Erhaltung (CMV)

Creatinin-Clearance (ml/Min./kg)	1 Infusion alle 2 Stunden (mg/kg)
> 1,4	90-120 alle 24 Stunden
1,4 ≥ - > 1	70 - 90
1 ≥ - > 0,8	50 - 65
0,8 ≥ - > 0,6	80-105 alle 48 Stunden
0,6 ≥ - > 0,5	60 - 80
0,5 ≥ - ≥ 0,4	50 - 65
< 0,4	VON EINER BEHANDLUNG IST ABZURATEN

Von einer Verwendung von Foscavir bei Hämodialysepatienten wird abgeraten, da noch keine etablierten Dosierungsrichtwerte existieren.

Hydratisierung

Durch angemessene Hydratisierung des Patienten kann das Risiko toxischer Auswirkungen auf die Nieren vermindert werden. Die Diurese kann durch Verabreichung von 0,5-1,0 Liter herkömmlicher

Kochsalzlösung vor der ersten Foscavir-Infusion und anschließender Beifügung von 0,5-1,0 Liter dieser Lösung zu jeder Infusion gefördert werden. Bei Patienten mit guter Compliance wurde eine ähnliche Therapie mit oraler Hydrierung durchgeführt. Klinisch dehydrierte Patienten sollten vor der Behandlung mit Foscavir hydriert werden.

Ältere Menschen

Die selbe Dosierung wie für Erwachsene.

Pädiatrisches Alter

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Foscarnet-Natrium bei Kindern sind keine Ergebnisse vorhanden. Weitere Informationen hierzu finden Sie in den Abschnitten 4.4 und 5.3.

Patienten mit renaler oder hepatischer Insuffizienz

Die Dosis muss bei Patienten mit renaler Insuffizienz gemäß dem Kreatinin-Clearance-Level, wie in der Tabelle 1 oben beschrieben, reduziert werden. Bei Patienten mit hepatischer Insuffizienz wird keine Dosierungsanpassung benötigt.

Art der Anwendung

Foscavir darf ausschließlich intravenös verabreicht werden:

- Wenn das Mittel in eine Zentralvene infundiert wird, kann die 24 mg/ml Lösung unverdünnt verabreicht werden.
- Wenn das Mittel in eine periphere Vene infundiert wird, muss die 24 mg/ml Lösung unmittelbar vor der Anwendung mit einer 5%igen Dextroselösung oder einer herkömmlichen Kochsalzlösung auf eine Konzentration von 12 mg/ml verdünnt werden.

Anweisungen für den Umgang mit dem Mittel

Wie in Abschnitt 6.6 angegeben, kann der unbeabsichtigte Kontakt von Foscavir mit der Haut oder den Augen lokale Hautreizungen sowie ein Brennen verursachen. Bei versehentlichem Kontakt ist der betroffene Bereich ausgiebig mit Wasser zu spülen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Foscavir muss bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion mit Vorsicht verabreicht werden: Aufgrund von möglicher Funktionseinschränkung der Nieren muss die Serum-Creatinin-Konzentration während der Induktionsbehandlung mit Foscavir an jedem zweiten Tag und bei der Erhaltungsbehandlung einmal wöchentlich kontrolliert werden. In Abhängigkeit von der Nierenfunktion ist eine angemessene Dosisanpassung vorzunehmen. Alle Patienten müssen angemessen mit Flüssigkeit versorgt werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit Nierenerkrankungen oder die eine Begleitbehandlung mit anderen nephrotoxischen Arzneimitteln erhalten, muss die Nierenfunktion genau überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Dieses Arzneimittel enthält 1,38 g Natrium pro 250 ml Flasche, entsprechend 69 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Die maximale empfohlene Tagesdosis dieses Arzneimittels beträgt 12 g Foscavir pro Tag (180 mg/kg/Tag für einen durchschnittlichen 70 kg Patienten), was 138 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme entspricht.

Foscavir ist reich an Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzreicher) Diät. Der Einsatz von Foscavir sollte vermieden werden, wenn eine Saline-Infusion vom Körper nicht toleriert werden kann (z. B. bei Kardiomyopathie).

Da Foscavir dazu neigt, bivalente Metallionen wie z.B. Calcium zu binden, kann die Verabreichung von Foscavir einen akuten Abfall der im Blut befindlichen Calciumionen proportional zum Foscavir-

Infusionsanteil zur Folge haben, der sich u.U. nicht im Gesamtcalciumwert im Blut niederschlägt. Die Elektrolytwerte, besonders von Calcium und Magnesium, müssen vor und während der Behandlung mit Foscavir überprüft und jegliche Mangelerscheinungen korrigiert werden.

Foscarnet steht in Verbindung mit einer Verlängerung des QT-Intervalls und in selteneren Fällen mit Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit bekannter, bestehender Verlängerung der Intervalle des Erregungsleitungssystems des Herzens, insbesondere der QTc-Verlängerung, Patienten mit erheblichen Störungen im Elektrolythaushalt (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie), Bradykardie, und Patienten mit zugrundeliegenden Herzerkrankungen wie Herzinsuffizienz, oder Patienten die Medikamente einnehmen, die nachweislich das QT-Intervall verlängern, sollten sorgfältig überwacht werden, da hier ein erhöhtes Risiko für eine ventrikuläre Arrhythmie besteht. Patienten sollten sämtliche kardiale Symptome unverzüglich melden.

Foscavir lagert sich in den Zähnen, im Knochen und Knorpel ab. Die Anwendung beim Tier ergab, dass bei jüngeren Tieren eine stärkere Ablagerung erfolgt. Die Sicherheit von Foscavir und seine Wirkung auf die Entwicklung des Skeletts bei Kindern wurden nicht untersucht.

Krampfanfälle, die mit Veränderungen im Mineralien- und Elektrolythaushalt des Blutplasmas zusammenhängen, wurden mit einer Behandlung mit Foscavir in Verbindung gebracht. Fälle von Status epilepticus wurden gemeldet. Aus diesem Grund müssen Patienten genau auf Veränderungen und Spätfolgen überwacht werden. Ein Mineralien- und Elektrolytausgleich ist eventuell nötig.

Foscavir wird in hoher Konzentration mit dem Urin ausgeschieden und kann eine beträchtliche Irritation im Genitalbereich und/oder Geschwürlbildung verursachen. Zur Vermeidung einer Irritation oder Geschwürlbildung wird eine sorgfältige Körperpflege empfohlen. Ebenso sollte nach jedem Urinieren der Genitalbereich gereinigt werden.

Sollte der Patient über eine gestörte Gefühlswahrnehmung in den Armen oder Beinen oder Übelkeit klagen, so wird empfohlen, die Infusionsgeschwindigkeit zu verlangsamen.

Wenn Diuretika gegeben werden, werden Medikamente der Gruppe Thiazide empfohlen.

Entwicklung von Resistenzen: Wenn die Verabreichung von Foscavir nicht zu einer therapeutischen Reaktion oder zu einer Verschlechterung des Zustands nach anfänglicher Reaktion führt, kann dies durch eine reduzierte Empfindlichkeit der Viren gegenüber Foscarnet begründet sein.

Bei der Verabreichung von Foscavir bei CMV-Virämie muss besonders auf organspezifische Krankheiten geachtet werden. Im Falle des Auftretens von CMV-Krankheitssymptomen muss die Verabreichungsdosis sehr schnell, unter Berücksichtigung der Erkrankung (siehe Abschnitt 4.2), angepasst und die Durchführung entsprechender Maßnahmen vorgenommen werden. Sollte der Patient jedoch weiterhin Krankheitsanzeichen aufweisen, oder sollte der Antigenämie-Level oder die CMV-DNA-Belastung nach mehr als 2 Behandlungswochen noch immer ansteigen, sollte eine CMV-Resistenz vermutet und eine Änderung der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da sich Foscavir auf die Nierenfunktion auswirken kann, kann es in Kombination mit anderen nephrotoxischen Medikamenten wie z. B. Aminoglykosiden, Amphotericin B, Ciclosporin A, Aciclovir, Methotrexat und Tacrolimus zu einer Toxizität kommen. Außerdem ist bei dem Einsatz zusammen mit anderen Medikamenten, die den Calciumgehalt im Blut beeinträchtigen (z. B. Pentamidin i.v.), große Vorsicht geboten, da Foscavir die Serumlevel von ionisiertem Calcium senken kann. Eine beeinträchtigte Nierenfunktion und symptomatische Hypokalzämie (Trousseau- und Chvostek-Zeichen) wurden bei gleichzeitiger Behandlung mit Foscavir und intravenösem Pentamidin beobachtet. Anormale Nierenfunktion wurde im Zusammenhang mit dem Einsatz von Foscavir zusammen mit Ritonavir und/oder Saquinavir berichtet.

Aufgrund des potentiell erhöhten Risikos einer QT-Verlängerung und Torsade de pointes, sollte Foscavir bei gleichzeitiger Verabreichung von Medikamenten, die nachweislich das QT-Intervall verlängern, insbesondere der Klassen IA (z. B. Chinidin) und III (z. B. Amiodaron, Sotalol), Antiarrhythmika oder Neuroleptika, mit Vorsicht verabreicht werden. Bei gleichzeitiger Verabreichung bedarf es einer sorgfältigen kardialen Überwachung.

Es besteht keine pharmakokinetische Wechselwirkung mit Zidovudin (AZT), Ganciclovir, Didanosin (ddI), Zalcitabin (ddC) oder Probenecid.

Pharmazeutische Wechselwirkungen (Inkompatibilitäten für Infusionen) werden in Abschnitt 6.2 beschrieben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

In Bezug auf den Einfluss von Foscavir auf die Fertilität liegen keine Daten vor.

In Tierversuchsstudien wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Foscavir wirksame Verhütungsmittel nutzen.

Männer, die mit Foscavir behandelt werden, sollten bis zu 6 Monate nach Beendigung der Behandlung keine Kinder zeugen.

Schwangerschaft

Für den Einsatz von Foscarnet bei schwangeren Frauen liegen keine oder nur begrenzte Daten vor.

Tierversuchsstudien liefern in Bezug auf die Reproduktionstoxizität nur unzureichende Daten (siehe Abschnitt 5.3).

Foscavir wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Über die Ausscheidung von Foscarnet über die Muttermilch liegen nur unzureichende Daten vor.

Verfügbare pharmakodynamische/toxikologische Daten aus Tierversuchsstudien haben gezeigt, dass Foscarnet über die Milch ausgeschiedene wird (Informationen dazu siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Foscavir sollte während der Stillzeit nicht verwendet werden.

Es sollte eine Entscheidung über den Abbruch des Stillens oder der Behandlung mit Foscavir getroffen werden. Dabei sollten die Vorteile des Stillens für das Kind und die Vorteile der Behandlung für die Frau abgewägt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Foscavir wirkt sich mäßig auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen aus. Die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen können aufgrund der Krankheit selbst und aufgrund möglicher unerwünschter Nebenwirkungen von Foscavir (wie Schwindel und Konvulsionen, siehe Abschnitt 4.8) beeinträchtigt sein. Der Arzt sollte seinen Patienten darüber

informieren und, basierend auf dem Krankheitszustand und der Toleranz gegenüber der Medizin, diesen individuell beraten.

4.8 Nebenwirkungen

Die meisten Patienten, denen Foscavir verabreicht wird, weisen eine starke Immunschwäche auf und leiden an ernsthaften Virusinfektionen. Der körperliche Zustand des Patienten, die Schwere der Grunderkrankung, andere Infektionen und begleitende therapeutische Maßnahmen tragen ebenfalls zu den Nebenwirkungen bei, die beim Einsatz von Foscavir beobachtet wurden.

Die unerwünschten Nebenwirkungen von Foscavir, die während klinischer Studien und bei der Kontrolle nach der Markteinführung beobachtet wurden, sind in der Tabelle 2 unten aufgeführt. Sie werden nach Systemorganklasse (SOC) und nach Häufigkeit wie folgt aufgelistet: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Bitte beachten Sie, dass während dieser klinischen Studien Hydrationslevel und Elektrolytgleichgewicht nicht durchgehend beachtet wurden; die Häufigkeit einiger unerwünschter Nebenwirkungen wird geringer ausfallen, wenn die aktuellen Empfehlungen befolgt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Tabelle 2: Häufigkeiten von unerwünschten Nebenwirkungen

SOC	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Granulozytopenie, Anämie Leukopenia, Thrombozytopenie, Neutropenie Panzytopenie
	Häufig	
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Sepsis Überempfindlichkeit (einschließlich anaphylaktischer Reaktionen), anaphylaktoide Reaktionen
	Häufig	
	Nicht bekannt	
Endokrine Erkrankungen Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Diabetes insipidus Verminderter Appetit, Hypokalämie, Hypomagnesiämie, Hypokalzämie Hyperphosphatämie, Hyponatriämie, Hypophosphatämie, erhöhte alkalische Blutphosphatase, erhöhte Blutlaktatdehydrogenase, Hyperkalzämie, Dehydrierung Azidose
	Sehr häufig	
	Häufig	
	Gelegentlich	
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht bekannt	Hypernatriämie Aggression, Beunruhigung, Angstzustände, Verwirrung, Depression, Nervosität Änderungen des mentalen Zustands
	Häufig	
	Nicht bekannt	
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Parästhesie

	Häufig	Unnatürliche Koordination, Konvulsion, Hypoästhesie, unwillkürliche Muskelzuckungen, Neuropathie, Zittern
Herzerkrankungen	Nicht bekannt Häufig Nicht bekannt	Enzephalopathie Herzrasen, Tachykardie Verlängerte QT-Zeit im EKG, ventrikuläre Arrhythmie, Torsade de pointes
Gefäßerkrankungen	Häufig	Bluthochdruck, niedriger Blutdruck, Thrombophlebitis ^a
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Häufig	Durchfall, Übelkeit, Erbrechen Bauchschmerzen, Verstopfung, Verdauungsstörungen, Entzündung der Bauchspeicheldrüse, gastrointestinale Blutungen
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt Häufig	Speiseröhrgeschwür Anormale Leberfunktion
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig Häufig Gelegentlich Nicht bekannt	Hautausschlag Juckreiz Urtikaria, Angioödem Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens- Johnson-Syndrom ^b
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig Nicht bekannt	Myalgie Muskelschwäche, Myopathie, Myositis, Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig Gelegentlich Nicht bekannt	Nierenfunktionsstörungen, akutes Nierenversagen, Dysurie, Polyurie, Proteinurie Renal-tubuläre Funktionsstörung, Glomerulonephritis, nephrotisches Syndrom Nierenschmerzen, renale tubuläre Azidose, renal-tubuläre Nekrose, akut-tubuläre Nekrose, Kristallnephropathie, Hämaturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Wunde Stellen und Geschwürbildung im Genitalbereich ^c
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Häufig	Kraftlosigkeit, Schüttelfrost, Mattheit, Pyrexie Unwohlsein, Ödembildung, Brustschmerzen ^d , Schmerzen an der Injektionsstelle, Entzündung an der Injektionsstelle
Untersuchungen	Nicht bekannt Sehr häufig	Extravasation Erhöhter Blut-Creatininwert, Verringerter Hämoglobinwert

Häufig	Verringerte Creatinin-Clearance der Nieren, anormales EKG, erhöhte Gamma-Glutamyltransferasewert, erhöhter Alanin-Aminotransferasewert, erhöhter Aspartat-Aminotransferasewert, Lipase erhöht
Gelegentlich	Erhöhter Blutamylasewert, erhöhter Blut-Creatinin-Phosphokinasewert

^a Nach der Infusion einer unverdünnten Foscarnet-Lösung wurde eine Thrombophlebitis bei peripheren Venen beobachtet.

^b In einigen Fällen wurden blasenbildende Erkrankungen berichtet, einschließlich Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse und Stevens-Johnson-Syndrom. In den meisten Fällen haben Patienten andere Medikamente zu sich genommen, die mit toxischer epidermaler Nekrolyse oder Stevens-Johnson-Syndrom in Verbindung stehen.

^c Foscarnet wird hochkonzentriert mit dem Urin ausgeschieden und kann zu einer deutlichen Irritation und Geschwürbildung im Genitalbereich führen, insbesondere nach einer längeren Therapie.

^d Vorübergehende Brustschmerzen wurden als eine Infusionsreaktion für Foscarnet berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über die

Belgien

Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte

www.afmps.be

Abteilung Vigilanz:

Website: www.notifierunefetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy oder Abteilung Pharmazie und Medikamente (Division de la pharmacie et des médicaments) der Gesundheitsbehörde in Luxemburg

Website: www.guichet.lu/pharmakovigilanz

4.9 Überdosierung

Über Fälle von Überdosierungen während der Behandlung mit Foscavir wurde berichtet. Dabei wurde das Arzneimittel bis zum 20fachen der empfohlenen Dosis verabreicht. Bei einigen dieser Fälle handelte es sich dahingehend um relative Überdosierungen, dass die verabreichte Dosis nicht sofort an einen Patienten angepasst wurde, der eine beeinträchtigte Nierenfunktion aufwies.

Es sind Fälle bekannt, bei denen die Überdosierung keine klinischen Spätfolgen hatte.

Die bei einer Überdosierung mit Foscavir berichteten Symptome entsprechen den bekannten Nebenwirkungen für dieses Produkt.

Eine Hämodialyse erhöht die Eliminierung von Foscavir und kann in entsprechenden Fällen von Nutzen sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Wirkstoffe zur systemischen Anwendung; direkte antivirale Wirkstoffe; Phosphonsäurederivate, ATC-Code: J05A D01

Foscavir ist ein antiviraler Wirkstoff mit einem breiten Einsatzbereich, der alle bekannten menschlichen Viren der Herpes-Gruppe inhibiert, darunter die Herpes-Simplex-Viren (HSV) vom Typ 1 und 2, das menschliche Herpes-Virus 6 (HHV-6), das Varizella-Zoster-Virus (VZV), das Epstein-Barr-Virus (EBV) und das Cytomegalovirus (CMV), sowie einige Retroviren, darunter das Humane-Immunschwäche-Virus (HIV), bei Konzentrationen, die das normale Zellenwachstum nicht beeinträchtigen.

Foscavir inhibiert ebenfalls die virale DNA-Polymerase des Hepatitis B Virus. Es erzielt seine antivirale Wirkung durch direkte Inhibierung virenspezifischer Enzyme (DNA-Polymerase und reverse Transkriptase) bei Konzentrationen, die zelluläre DNA-Polymerasen nicht beeinträchtigen.

Foscavir erfordert keine Aktivierung (Phosphorylierung) durch Thymidinkinase oder andere Kinasen und ist daher *in vitro* aktiv gegen HSV-mutante Stränge, die ein Thymidinkinase-defizit (TK) aufweisen.

Gegen Ganciclovir resistente CMV-Stämme können ebenfalls auf Foscavir ansprechen. Empfindlichkeitstestergebnisse, die als erforderliche Konzentration des Medikaments zur Inhibierung des Virenwachstums um 50 % in Zellkulturen (IC₅₀) angegeben werden, zeigen je nach verwendetem Verfahren und Zelltyp unterschiedliche Ergebnisse.

Tabelle 3: Foscarnet-Inhibition von Virusvermehrungen in Zellkulturen	
Virus	IC ₅₀ (µmol/l)
CMV	50-800*
HSV1-HSV2	10-130
VZV	48-90
EBV	< 500**
HHV-6	49
Ganciclovir resistente CMV-Stämme	190
HSV-TK minus Mutant	67
HSV-DNA-Polymerase-Mutant	5-443
HIV-1	11-32
Zidovudin resistentes HIV-1	10-32

* der Durchschnittswert beträgt 269 µmol/l

** 97 % der Virusantigen-Synthese wird bei 500 µmol/l inhibiert

Im Falle eines klinischen Nichtansprechens auf Foscarnet muss die Empfindlichkeit der Virusisolate auf Foscarnet getestet werden, da eine Resistenz *in vivo* und *in vitro* auftreten kann. Der durchschnittliche Inhibitionskonzentrationswert (IC₅₀) für über einhundert klinische CMV-Isolate beträgt ungefähr 270 µmol/l, während eine reversible Inhibition des normalen Zellwachstums bei ungefähr 1000 µmol/l beobachtet wurde.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Intravenöse Verabreichung bei bestimmten Tierarten hat gezeigt, dass Foscarnet schnell aus dem Blut und anderen Weichgeweben eliminiert wird; Studien an Mäusen haben jedoch gezeigt, dass rund 1/3 der intravenös verabreichten Dosis in den Knochen gespeichert wird.

Beim Menschen beträgt das Abbaumuster für Plasmakonzentrationen nach intravenöser Verabreichung mehrere Halbwertszeiten. Die anfängliche Eliminierung erfolgt schnell, mit einer Halbwertszeit von ca. 2-4 Stunden bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Die letzte Halbwertszeit beträgt zwischen 2 bis 8 Tagen. Foscavir wird nach Ablagerung in den Knochen und anderen Geweben nur langsam umverteilt.

Foscarnet wird über die Rückenmarksflüssigkeit im Körper verteilt. Es erfolgt keine bekannte metabolische Umwandlung und die Bindung an Plasmaproteine ist gering (< 20 %).

Foscarnet wird von den Nieren hauptsächlich durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden. Sieben Tage nach der Verabreichung liegt der Anteil der kumulativen intravenösen Dosis, die nicht im Urin ausgeschieden wird, zwischen 3 und 20 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zu den am stärksten ausgeprägten Nebenwirkungen, die während der allgemeinen Toxizitätsstudie von Foscarnet beobachtet wurden, gehören Störungen im Serumelektrolythaushalt, und Nieren- und Knochenveränderungen.

Die Knochenveränderung wurde als gesteigerte osteoklastische Aktivität und Knochenresorption beschrieben. Ca. 20 % des verabreichten Medikaments werden in den Knochen und Knorpel aufgenommen und die Ablagerung ist bei jungen Tieren und im Wachstum befindlichen Tieren höher. Diese Wirkung wurde nur bei Hunden beobachtet. Eine Erklärung für diese Veränderungen könnte sein, dass Foscarnet aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit mit Phosphat in das Hydroxyapatit aufgenommen wird. Autoradiografische Studien zeigten, dass Foscarnet eine deutliche Affinität zum Knochengewebe aufweist. Regenerationsstudien ergaben, dass die Knochenveränderungen reversibel sind. Foscarnet-Natrium beeinträchtigt nachweislich die Entwicklung des Zahnschmelzes bei Mäusen und Ratten. Die Wirkungen dieser Ablagerung auf die Skelettentwicklung wurden nicht untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Chlorwasserstoffsäure (E507)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

- Foscavir ist nicht kompatibel mit 30%iger Dextroselösung, Amphotericin B, Aciclovir-Natrium, Ganciclovir, Pentamidin-Isethionat, Trimethoprim-Sulfametoxazol und Vancomycin-Hydrochlorid.
- Foscavir ist ebenfalls nicht kompatibel mit Lösungen, die Calcium enthalten.
- Es wird empfohlen, keine gleichzeitige Infusion mit anderen Medikamenten über denselben Infusionskatheter vorzunehmen.
- Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 4.2 (Art der Anwendung) aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet: 2 Jahre.

Nach dem Öffnen: Foscavir enthält keine Konservierungsstoffe: Sobald das Sterilitätssiegel der Flasche aufgebrochen ist, muss die Lösung innerhalb von 24 Stunden verbraucht werden.

Foscavir kann in der Krankenhausapotheke aseptisch in Plastikbeutel für Infusionen umgefüllt werden. Die chemische und physikalische Haltbarkeit von Foscavir und Verdünnungen des Mittels mit einer herkömmlichen Kochsalzlösung gleichen Volumens oder 50 mg/ml Dextrose in PVC-Beuteln beträgt 7 Tage.

Die Haltbarkeitsdauer kann je nach örtlichen Gegebenheiten und gültiger Gesetzgebung geringer sein.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern.

Bei Lagerung im Kühlschrank oder bei Temperaturen unterhalb des Gefrierpunktes kann eine Ausfällung auftreten. Durch Lagerung der Flasche bei Zimmertemperatur und wiederholtes Schütteln kann die Ablagerung wieder aufgelöst werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch und/oder Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Glasflasche mit 250 ml Infusionslösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der unbeabsichtigte Kontakt von Foscavir mit der Haut oder den Augen kann lokale Hautreizungen sowie ein Brennen verursachen.

Bei versehentlichem Kontakt ist der betroffene Bereich ausgiebig mit Wasser zu spülen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Clinigen Healthcare B.V.
Schiphol Boulevard 359
WTC Schiphol Airport, D Tower 11th floor
1118BJ Schiphol
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

Belgien: BE158986

Luxemburg: 2005068810

- 0192395 (1*1 Glasflasche 250 ml)

Verschreibungspflichtig.

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

A. Datum der Erteilung der Zulassung: 12/08/1992

B. Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12/08/2007

10. STAND DER INFORMATION

06/2025

Genehmigungsdatum: 01/2026