

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) trinatriumfoscarnet hexahydraat.

Foscavir 250 ml : trinatriumfoscarnet hexahydraat 6 g.

Hulpstof met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat 1,38 g natrium per fles van 250 ml.

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

- Cytomegalovirus-viremie (CMV-viremie) en CMV-ziekte bij patiënten met een hematopoietische stamceltransplantatie (HST) en met een resistentie tegen of intolerantie voor ganciclovir.
- CMV-retinitis bij patiënten met AIDS.
- Infecties van de huid en de mucosae te wijten aan het Herpes simplex-virus met resistentie tegen aciclovir bij patiënten met immunodeficiëntie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Foscavir moet worden toegediend door een daarvoor getrainde verzorgingsdeskundige onder toezicht van een arts, volgens deze voorgeschreven informatie.

Het is essentieel dat de hierna genoemde dosis worden aangepast aan de nierfunctie van de patiënt (zie onderstaande tabel 1).

Het is essentieel dat de behandeling wordt gecombineerd met hydratatie via infuus.

Volwassenen

CMV-viremie bij HST-patiënten

Inductietherapie : Bij patiënten met een normale nierfunctie : een infuus van 60 mg/kg om de 8 uur. De dosis moet aangepast worden aan de toestand van de nierfunctie : zie onderstaande tabel 1. De duur van het infuus mag niet minder dan 1 uur bedragen voor een dosis van 60 mg/kg. De behandeling moet minimaal 2 weken worden voortgezet.

Onderhoudsbehandeling : De onderhoudsbehandeling bestaat uit een dagelijks infuus van 90-120 mg/kg na het einde van de inductiebehandeling.

Bij patiënten met een normale nierfunctie bedraagt de dosis 90-120 mg/kg als een dagelijks infuus. De dosis moet aangepast worden aan de toestand van de nierfunctie : zie onderstaande tabel 1. De duur van het infuus mag niet minder dan 2 uur bedragen.

Voor patiënten waarbij de infectie gedurende de onderhoudsbehandeling erger wordt, mag opnieuw een inductiebehandeling worden ingesteld.

CMV-ziekte bij HST-patiënten

Inductietherapie : Bij patiënten met een normale nierfunctie : een infuus van 60 mg/kg om de 8 uur of een dosis van 90 mg/kg om de 12 uur. De dosis moet aangepast worden aan de toestand van de nierfunctie : zie onderstaande tabel 1. De duur van het infuus mag niet minder dan 1 uur bedragen voor een dosis van 60 mg/kg en niet minder dan 2 uur voor een dosis van 90 mg/kg. De behandeling moet minimaal 2-3 weken worden voortgezet naargelang de klinische respons.

Onderhoudsbehandeling : De onderhoudsbehandeling bestaat uit een dagelijks infuus van 90-120 mg/kg, na het einde van de inductiebehandeling.

Bij patiënten met een normale nierfunctie bedraagt de dosis 90-120 mg/kg als een dagelijks infuus. De dosis moet aangepast worden aan de toestand van de nierfunctie : zie onderstaande tabel 1. De duur van het infuus mag niet minder dan 2 uur bedragen.

Voor patiënten waarbij de infectie gedurende de onderhoudsbehandeling erger wordt, mag opnieuw een inductiebehandeling worden ingesteld.

CMV-retinitis bij patiënten met AIDS

Inductietherapie : Een inductietherapie gedurende twee tot drie weken leidt in 90% van de gevallen tot een stabilisatie van de retinaletsels.

Bij patiënten met een normale nierfunctie : een infuus van 60 mg/kg om de 8 uur of een infuus van 90 mg/kg om de 12 uur.

De dosis moet aangepast worden aan de toestand van de nierfunctie : zie onderstaande tabel 1. De duur van het infuus mag niet minder dan 1 uur bedragen voor de dosis 60 mg/kg of 2 uur voor de dosis van 90 mg/kg. Naargelang van de klinische respons moet de behandeling gedurende 2 tot 3 weken worden voortgezet.

Aangezien CMV evenwel verantwoordelijk kan zijn voor latente infecties en foscarnet virusstatische eigenschappen vertoont, zijn recidieven mogelijk na stopzetting van de behandeling bij patiënten met een persisterende immunodeficiëntie.

Onderhoudsbehandeling

Het instellen van een onderhoudsbehandeling met een dagelijks infuus van 90-120 mg/kg na het einde van de inductiebehandeling, maakt het mogelijk de progressie van de retinitis te vertragen.

Bij patiënten met een normale nierfunctie : één enkel infuus met een dosis van 90-120 mg/kg per dag. De dosis moet aangepast worden aan de toestand van de nierfunctie (zie onderstaande tabel 1).

Een aanvangsdosis van 90 mg/kg wordt aanbevolen, die verhoogd kan worden tot 120 mg/kg bij patiënten met een progressie van de retinitis tijdens de behandeling en bij patiënten die deze aanvangsdosis goed verdragen.

De duur van het infuus moet twee uur bedragen.

Zo lang de behandeling adequaat wordt geacht, wordt Foscavir 7 dagen per week toegediend.

Als de retinitis in de loop van de behandeling erger wordt, moet opnieuw een inductiebehandeling worden ingesteld.

Infecties van de huid en de mucosae te wijten aan het HSV met resistentie tegen aciclovir

Bij patiënten met een normale nierfunctie : een infuus met een dosis van 40 mg/kg om de 8 uur. De dosis moet aangepast worden aan de toestand van de nierfunctie (zie onderstaande tabel 1). De duur van het infuus mag niet minder dan 1 uur bedragen.

De behandeling moet gedurende 2 tot 3 weken of tot genezing van de letsels worden voortgezet.

Opmerking : De vereiste tijd voor genezing van de letsels is afhankelijk van de initiële grootte van de letsels : de behandeling met Foscavir moet worden voortgezet tot volledige reconstitutie van het epitheel, wat doorgaans 2 tot 3 weken duurt. De klinische respons op de behandeling moet na een week duidelijk zijn. In geval van non- respons moet de behandeling herzien worden.

De resistentie tegen aciclovir kan klinisch worden vastgesteld (afwezigheid van respons op een dosis van 3 maal 5-10 mg/kg per dag gedurende 10 dagen) of aan de hand van een *in vitro* test.

Opmerking : In geval van HSV-infecties resistent aan aciclovir werd het nut van een onderhoudsbehandeling nog niet vastgesteld.

OPGELET : FOSCAVIR MAG NOOIT IN EEN SNELLE INTRAVENEUZE INJECTIE WORDEN TOEGEDIEND.

Tabel 1 : TABEL VAN DE AANBEVOLEN DOSES

a) **Inductie**

Creatinineklaring (ml/min./kg)	CMV-viremie (HSCT)	CMV-ziekte (HSCT) en CMV-retinitis (AIDS)		HSV
	mg/kg op 1 uur	mg/kg op 2 uur	mg/kg op 1 uur	mg/kg op 1 uur
>1,4	60 elke 12 uur	90 elke 12 uur	60 elke 8 uur	40 elke 8 uur
1,4 ≥ - > 1	45 elke 12 uur	70 elke 12 uur	45 elke 8 uur	30 elke 8 uur
1 ≥ - > 0,8	35 elke 12 uur	50 elke 12 uur	35 elke 8 uur	20 elke 8 uur
0,8 ≥ - > 0,6	25 elke 12 uur	80 elke 24 uur	40 elke 12 uur	25 elke 12 uur
0,6 ≥ - > 0,5	20 elke 12 uur	60 elke 24 uur	30 elke 12 uur	20 elke 12 uur
0,5 ≥ - ≥ 0,4	15 elke 12 uur	50 elke 24 uur	25 elke 12 uur	15 elke 12 uur
< 0,4	DE BEHANDELING WORDT NIET AANBEVOLEN			

b) **Onderhoudsbehandeling (CMV)**

Creatinineklaring (ml/min./kg)	1 infuus van 2 uur (mg/kg)
> 1,4	90-120 elke 24 uur
1,4 ≥ - > 1	70-90
1 ≥ - > 0,8	50-65
0,8 ≥ - > 0,6	80-105 elke 48 uur
0,6 ≥ - > 0,5	60-80
0,5 ≥ - ≥ 0,4	50-65
< 0,4	DE BEHANDELING WORDT NIET AANBEVOLEN

Bij gebrek aan adequate posologieschema's, wordt Foscavir niet aanbevolen bij patiënten in hemodialyse.

Hydratatie

Het gevaar voor niertoxiciteit kan verminderd worden door een adequate hydratatie van de patiënt. De diurese moet verzekerd worden door toediening van 0,5-1 liter fysiologische oplossing vóór het eerste infuus van Foscavir. Vervolgens moet bij elk infuus 0,5-1 liter van dezelfde oplossing toegediend worden. Bij compliance patiënten wordt orale hydratatie met gelijksoortige hydratatie regimes gebruikt. Bij gedehydrateerde patiënten moet hun toestand klinisch gezien eerst zijn verbeterd voordat zij aan een Foscavir therapie kunnen beginnen.

Ouderen

Identiek als de posologie voor volwassenen.

Pediatrische patiënten

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

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.

Wijze van toediening

Foscavir mag alleen intraveneus worden toegediend :

- via een centrale ader : de oplossing met 24 mg/ml mag als dusdanig in een infuus worden toegediend ;
- via een perifere ader : de oplossing met 24 mg/ml moet onmiddellijk vóór het gebruik verdund worden met een oplossing van 5 % dextrose of met een fysiologische oplossing teneinde een concentratie van 12 mg/ml te verkrijgen.

Aanwijzingen voor het gebruik van Foscavir

Zoals aangegeven in rubriek 6.6, als Foscavir per ongeluk in contact komt met de huid of met de ogen kan Foscavir lokale irritatie en een gevoel van verbranding veroorzaken. In geval van een ongeval moet de blootgestelde oppervlakte met water worden gespoeld.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is vereist in geval van een aantasting van de nierfunctie : de serumcreatinine moet tijdens de inductiebehandeling om de twee dagen bepaald worden en om de week tijdens de onderhoudsbehandeling, daar gedurende de toediening van Foscavir de nierfunctie kan verzwakken, en de dosis moet aangepast worden op basis van de nierfunctie. Men dient ook te zorgen voor een adequate hydratatie van de patiënt (zie rubriek 4.2). De nierfunctie van patiënten met een nierziekte of die een dussdanige behandeling ondergaan met andere nefrotoxische middelen dienen onder strenge controle gehouden te worden (zie rubriek 4.5).

Dit geneesmiddel bevat 1,38 g natrium per fles van 250 ml, overeenkomend met 69% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

De maximale aanbevolen dagelijkse dosis van dit product is 12 g Foscavir per dag (180 mg/kg/dag voor een patiënt van gemiddeld 70 kg), overeenkomend met 138% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium via de voeding.

Foscavir wordt als rijk aan natrium beschouwd. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet. Het gebruik ervan moet vermeden worden in het geval een fysiologische zoutoplossing niet getolereerd wordt (bijv. bij cardiomyopathie).

Gezien de chelerende eigenschappen van foscarnet ten aanzien van bivalente metaalionen zoals calcium, kan een acute daling van de serumspiegel van geïoniseerd calcium ten opzichte van het Foscavir-infuus worden vastgesteld die mogelijk niet tot uiting kan komen bij een bepaling van de serumspiegel van totaal calcium. De elektrolyten, vooral calcium en magnesium, moeten vóór en tijdens de behandeling met Foscavir gecontroleerd worden. De eventuele tekorten moeten gecorrigeerd 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 wordt afgezet in de tanden, botweefsel en kraakbeen. Gegevens uit dierlijk onderzoek 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.

Beroertes, gerelateerd met verhogingen van plasmamineralen en elektrolyten, worden geassocieerd met de Foscavir-behandeling. Er zijn gevallen van status epilepticus gemeld. Daarom dienen de patiënten streng te worden gecontroleerd op dit soort veranderingen en hun potentiële sequelae. Mineraal- en elektrolytsupplementen 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.

In geval van paresthesie van de extremiteiten of in geval van nausea, wordt het aangeraden om de snelheid van perfusie te verlagen.

Als een diuretische behandeling aangewezen is, worden thiaziden aangeraden.

Ontwikkeling van resistentie : in het geval de behandeling met Foscavir niet leidt tot therapeutische respons of leidt tot een verslechterde conditie na de eerste respons, kan dit voorkomen uit een verzwakte gevoeligheid van virussen voor foscarnet. In dit geval dient beëindiging van de Foscavir-behandeling en de overstap naar een ander geschikt medicinaal product te worden overwogen.

Indien Foscavir wordt toegediend voor CMV-viremie dient de patiënt zorgvuldig gemonitord te worden voor een orgaanspecifieke ziekte. 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. Als de patiënt echter verdere symptomen van CMV-ziekte ontwikkelt, of als het antigenemianiveau of het niveau van CMV-DNA blijft stijgen, na de behandeling meer dan 2 weken te hebben toegepast, zou er een resistentie tegen CMV vermoed kunnen worden en een verandering van behandeling worden overwogen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Daar Foscavir de nierfunctie kan aantasten, kan er zich additieve niertoxiciteit voordoen als deze wordt gecombineerd met andere nefrotoxische middelen zoals aminosiden, amfotericine B, ciclosporine A, aciclovir, methotrexaat en tacrolimus. Bovendien, omdat Foscavir kan leiden tot daling van de serumspiegels van geïoniseerd calcium is extreme voorzichtigheid geboden bij combinatie met andere geneesmiddelen die de calciumserumspiegels kunnen beïnvloeden, zoals pentamidine. In geval van een gelijktijdige intraveneuze toediening van Foscavir en pentamidine werd een invloed op de nierfunctie evenals een symptomatische hypocalciëmie waargenomen (teken van Trousseau en van Chvostek). Abnormale nierfunctie werd waargenomen bij het gebruik van Foscavir in combinatie met ritonavir en/of saquinavir.

Wegens het potentieel hogere risico van QT-verlenging en torsade de pointes, Foscavir dient 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.

De farmaceutische interactie (incompatibiliteit voor infuus) wordt beschreven in rubriek 6.2.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

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

Er zijn geen bijwerkingen op de vruchtbaarheid geconstateerd bij dierproeven (zie rubriek 5.3).

Vrouwen die zwanger kunnen zijn/contraceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen raken, dienen effectieve contraceptie te gebruiken tijdens de behandeling met Foscavir.

Mannen die een behandeling met Foscavir ondergaan, zouden beter geen kinderen kunnen verwekken tot 6 maanden na de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn geen of weinig gegevens beschikbaar over het gebruik van foscarnet bij zwangere vrouwen.

Dierproeven zijn ontoereikend wat betreft reproductieve toxiciteit (zie rubriek 5.3).

Het wordt afgeraden Foscavir te gebruiken tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Er is niet genoeg informatie beschikbaar over de afzetting van foscarnet in moedermelk.

Beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren geven een afzetting van foscarnet in melk aan (voor meer gegevens, zie rubriek 5.3).

Het risico voor pasgeboren baby's en kleine kinderen is niet uitgesloten.

Foscavir dient niet te worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding.

Er dient een keuze te worden gemaakt tussen het onderbreken van de borstvoeding of het onderbreken/beëindigen van de behandeling met Foscavir, met de voordelen van borstvoeding voor het kind en de voordelen van de behandeling van de vrouw in overweging te nemen.

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

Foscavir heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. De ziekte zelf en mogelijke ongewenste bijwerkingen van Foscavir (zoals duizeligheid en convulsies, zie rubriek 4.8) kunnen van invloed zijn op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. De arts wordt aangeraden dit te bespreken met de patiënt en deze een individueel advies te geven gebaseerd op de conditie van de ziekte en de tolerantie voor de medicamenten.

4.8 Bijwerkingen

De meeste patiënten die Foscavir kregen vertoonden een ernstige aantasting van het immuunsysteem met ernstige virale infecties. De fysieke omstandigheden van de patiënt, de ernst van de onderliggende pathologie, de aanwezigheid van andere infecties en gelijktijdige behandelingen zijn eveneens oorzaak van bijwerkingen tijdens het gebruik van Foscavir.

De bijwerkingen van Foscavir gedurende de klinische studies en waarnemingen na gebruik worden weergegeven in de onderstaande tabel : 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).

Merk op dat in deze klinische studies de hydratatie en de elektrolytenbalans niet altijd vermeld worden ; de frequentie van bepaalde bijwerkingen zou lager liggen indien de gangbare aanbevelingen gevolgd werden (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Tabel 2 : Frequentie van bijwerkingen

Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Granylocytopenie, anemie
	Vaak	Leukopenie, trombocytopenie, neutropenie
	Soms	Pancytopenie
Aandoeningen aan immuunsysteem	Vaak	Sepsis
	Niet bekend	Hypersensitiviteit (inclusief anafylactische reacties), anafylactoïde reacties
Endocriene aandoeningen	Niet bekend	Diabetes insipidus
Metabolisme en voedingsaandoeningen	Zeer vaak	Minder eetlust, hypokalemia hypomagnesemia, hypocalcemia
	Vaak	Hyperfosfatasemia, hyponatremia, hypofosfatasemia, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, verhoging van melkzuurdehydrogenase in het bloed, hypercalcemia, uitdroging
	Soms	Acidose
	Niet bekend	Hypernatremia
Psychische stoornissen	Vaak	Agressieve reacties, agitatie, angst, verwardheid, depressie, nervositas
	Niet bekend	Verandering van de psychische toestand
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie
	Vaak	Onvrijwillige spiercontracties, convulsies, hypoesthesie, ataxie, neuropathie, tremor
	Niet bekend	Encefalopathie
Hartaandoeningen	Vaak	Palpitaties, tachycardie
	Niet bekend	Geprolongeed electrocardiogram QT, ventriculaire aritmie, torsade de pointes
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie, hypotensie, tromboflebitis ^a

Tabel 2 : Frequentie van bijwerkingen

Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree, misselijkheid, braken
	Vaak	Maagpijn, constipatie, dyspepsie, pancreatitis, gastro-intestinale bloeding
	Niet bekend	Oesofageale ulceratie
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Abnormale leverfunctie
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Zeer vaak	Rash
	Vaak	Pruritus
	Soms	Netelroos, angio-oedeem
	Niet bekend	Erytheem multiforme, toxische epidermale necrolyse, Stevens Johnson-syndroom ^b
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Sierpijn
	Niet bekend	Verzwakte spieren, myopathie, myositis rhabdomyolyse
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Abnormale nierfunctie, nierfalen, acute dysurie, polyurie, proteïnurie
	Soms	Renale tubulaire stoornis, glomerulonefritis, nefrotisch syndroom
	Niet bekend	Nierpijn, renale tubulaire acidose, renale tubulaire necrose, acute tubulaire necrose, kristalvorming in de nieren, hematurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Ongemakken en ulceratie van de geslachtsdelen ^c
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Zwakheid, 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	Bloeduitstorting
Onderzoeken	Zeer vaak	Toegenomen serum creatinine, afgenomen hemoglobine concentratie
	Vaak	Afgenomen renale creatinineklaring, abnormale ECG, toename in gamma GT, serum ALT en AST, verhoogd aantal lipasen
	Soms	Toegenomen amylase, toegenomen creatinefosfokinase in het bloed

- ^a Tromboflebitis in de perifere aderen na infusie van een onverdunde foscarnet-oplossing is waargenomen.
- ^b Er zijn gevallen gemeld van vesiculobulleuze eruptie, inclusief erytheem 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 met de urine en kan samengaan met aanzienlijke irritatie van de genitalia en/of ulceratie van de genitaliën, vooral na langdurige behandeling.
- ^d Er is tijdelijke pijn op de borst gemeld als onderdeel van reacties op de inname 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

België

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 werd gemeld bij het gebruik van Foscavir (in het meest opvallende geval werd een dosis toegediend van 20 x de voorgeschreven dosis). Enkele gevallen waren in feite relatieve overdoseringen, de doses werden namelijk niet snel genoeg aangepast bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Er zijn gevallen gerapporteerd van patiënten bij wie er geen consequente gevolgen van overdosering werden vastgesteld.

De bijwerkingen die gerapporteerd werden bij overdosering aan Foscavir komen overeen met de bekende bijwerkingen van het medicijn.

Hemodialyse versnelt de eliminatie van Foscavir en kan nuttig zijn in geval van ernstige overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie : Antivirale middelen voor systemisch gebruik ; direct werkende antivirale middelen ; fosfonzuren, ATC code : J05A D01

Foscavir is een breed-spectrum antiviraal middel, dat alle gekende humane virussen van de herpes-groep inhibeert, Herpes simplex (HSV) type 1 en 2, Herpes hominis 6 (HHV-6), het varicella zoster virus (VZV), het Epstein-Barr virus (EBV), het cytomegalovirus (CMV) evenals enkele retrovirussen met inbegrip van het humane immunodeficiëntievirus (HIV), en dat zonder de groei van de normale cel te beïnvloeden.

Foscavir inhibeert ook het virale DNA-polymerase van het hepatitis B-virus. Het oefent zijn antivirale activiteit uit door rechtstreekse inhibitie van virusspecifieke enzymen (DNA-polymerase en reverse transcriptase) bij concentraties die geen invloed hebben op de cellulaire DNA-polymerasen.

Foscavir vereist geen activatie (fosforylatie) door thymidinekinase of door andere kinasen en is bijgevolg *in vitro* actief tegen mutante HSV-stammen met een tekort aan TK (thymidinekinase).

CMV-stammen met resistentie tegen ganciclovir kunnen gevoelig zijn voor foscarnet. Resultaten van gevoeligheidstests uitgedrukt in concentraties van het geneesmiddel nodig om in een celkweek 50% van de virusgroei te inhiberen (ID50) zijn zeer variabel en zijn afhankelijk van de gebruikte methode en het geteste celtype.

Tabel 3 : Inhibitie door foscarnet van de virusvermenigvuldiging in een celkweek

Virus	ID 50 (µmol/l)
CMV	50-800*
HSV1-HSV2	10-130
VZV	48-90
EBV	< 500**
HHV-6	49
CMV resistent tegen ganciclovir	190
HSV-mutant deficiënt voor TK	67
HSV-mutant DNA-polymerase	5-443
HIV-1	11-32
HIV-1 resistent tegen zidovudine	10-32

* Het gemiddelde bedraagt 269 µmol/l

** 97% van de synthese van viraal antigeen is geïnhibeerd met 500 µmol/l

In geval van afwezigheid van klinische respons op foscarnet moet de gevoeligheid van de virusisolaten voor foscarnet worden getest aangezien zowel *in vivo* als *in vitro* resistentie kan bestaan of ontstaan. De gemiddelde inhiberende concentratie (ID50) op meer dan 100 klinische isolaten van CMV ligt in de buurt van 270 µmol/l terwijl een reversibele inhibitie van de normale celgroei werd waargenomen bij ongeveer 1000 µmol/l.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze toediening bij bepaalde diersoorten wordt foscarnet snel geëlimineerd uit het bloed en andere weke weefsels, maar studies bij muizen hebben aangetoond dat ongeveer 1/3 van de intraveneus toegediende dosis zich bindt ter hoogte van het bot.

Bij de mens vertonen de plasmaconcentraties na een intraveneuze toediening een eliminatie-verloop met meerdere halfwaardetijden. De eliminatie gebeurt aanvankelijk snel met een halfwaardetijd van ongeveer 2-4 uur bij patiënten met een normale nierfunctie.

De terminale halfwaardetijd ligt tussen 2 en 8 dagen. Na opslag ter hoogte van het bot en andere weefsels gebeurt er een langzame her distributie van Foscavir.

Foscarnet diffundeert in het cerebrospinale vocht. Er zijn geen gekende metabolieten; de binding aan plasma-eiwitten is gering (minder dan 20%).

Foscarnet wordt hoofdzakelijk renaal geëlimineerd door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. De fractie van de cumulatieve intraveneuze dosis, die niet met de urine wordt uitgescheiden, ligt 7 dagen na toediening tussen 3 en 20%.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De meest opvallende effecten tijdens algemene toxiciteitonderzoeken die werden uitgevoerd met foscarnet, zijn verstoring van de balans van enige serumelektrolyten, en nier- en botveranderingen.

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

Waterstofchloride (E507)

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

- Foscavir is onverenigbaar met een oplossing van 30% dextrose, amfotericine B, natriumaciclovir, ganciclovir, pentamidine-isothionaat, trimethoprim-sulfamethoxazol en vancomycine-hydrochloride.
- Foscavir is niet verenigbaar met oplossingen die calcium bevatten.
- Het wordt aangeraden om geen andere geneesmiddelen gelijktijdig toe te dienen in dezelfde lijn.

- Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 4.2 (Wijze van toediening).

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend : 2 jaar.

Na opening : Foscavir bevat geen bewaarmiddelen : zodra de fles geopend is, moet de oplossing binnen 24 uur worden gebruikt.

Foscavir kan door de ziekenhuisapotheker op aseptische wijze in een plastic infuuszak worden overgebracht.

De fysisch-chemische stabiliteit van Foscavir en de verdunde oplossing met gelijke delen fysiologisch serum of dextrose 50 mg/ml in een PVC zak bedraagt 7 dagen.

De bewaartijd kan verkort worden naargelang van de lokale omstandigheden en de van toepassing zijnde reglementeringen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast 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

Eén glazen fles met 250 ml oplossing voor infusie.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Als Foscavir per ongeluk in contact komt met de huid of met de ogen kan Foscavir lokale irritatie en een gevoel van verbranding veroorzaken. In geval van een ongeval moet de blootgestelde oppervlakte met water worden gespoeld. 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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

België: BE158986

Luxemburg: 2005068810

- 0192395 (1*1 glazen fles 250 ml)

Op medisch voorschrift.

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

A. Datum van eerste verlening van de vergunning : 12/08/1992

B. Datum van laatste verlenging : 12/08/2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2025

Datum van goedkeuring van de tekst: 01/2026