

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Foscarnet Kabi 24 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Infusionslösung enthält 24 mg Foscarnet-Natrium-Hexahydrat

Sonstiger Bestandteile mit bekannter Wirkung: Natrium

1 ml Infusionslösung enthält 5,5 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Klare farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung der Cytomegalovirus (CMV)-Virämie bei Empfängern einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT), bei denen die Anwendung von Ganciclovir nicht in Erwägung gezogen werden kann.
- Initial- und Erhaltungstherapie zur Behandlung der Zytomegalie-Virus-(CMV)-Retinitis bei Patienten mit AIDS.
- Akute Herpes-simplex-Virus (HSV)-Infektionen, die bei immungeschwächten Patienten auf Aciclovir resistent oder nicht ansprechend sind.

Die offiziellen Leitlinien zur behandlungsgerechten Anwendung anderer Arzneimittel zur Behandlung von Cytomegalovirus- oder Herpes-simplex-Infektionen sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die folgenden Dosierungen müssen dem Nierenfunktionsstatus angepasst werden (siehe Dosierungstabelle). Die Behandlung muss in Kombination mit einem Hydratationsschema verabreicht werden, das als Infusion verabreicht wird (siehe „Hydratation“).

Erwachsene:

Die folgenden Dosierungen beziehen sich auf Patienten mit normaler Nierenfunktion.

- CMV-Virämie bei HSZT-Empfängern

Als Induktionstherapie sollte Foscarnet in einer Dosis von 120 mg/kg/Tag als 2 Infusionen im Abstand von 12 Stunden über mindestens 2 Wochen verabreicht werden. Jede Infusion sollte mindestens eine Stunde dauern und in Kombination mit einem Hydratationsschema verabreicht werden (siehe „Hydratation“).

Als Erhaltungstherapie sollte Foscarnet nach einem Induktionsregime für CMV-Virämie als tägliche Infusion über etwa zwei Stunden in einer Dosierung von 90 bis 120 mg/kg an 7 Tagen pro Woche verabreicht werden, kombiniert mit einem Hydratationsschema.

Diese Dosierungen sollten basierend auf dem Status der Nierenfunktion angepasst werden (siehe Dosierungstabelle).

Patienten, bei denen es während der Erhaltungstherapie zu einem Fortschreiten der Infektion kommt, können erneut mit dem Induktionsschema behandelt werden.

- CMV-Retinitis bei Patienten mit AIDS

Als Induktionstherapie sollte Foscarnet in einer Dosis von 180 mg/kg/Tag als 2 oder 3 Infusionen im Abstand von 12 oder 8 Stunden, mit jeweils mindestens einer Stunde Dauer (60 bis 90 min) verabreicht werden und muss unbedingt in Kombination mit einem Hydratationsschema gegeben werden (siehe „Hydratation“).

Die Erhaltungstherapie wird nach Abheilung oder 2 bis 3 Wochen nach der Induktionstherapie eingeleitet.

Foscarnet wird als tägliche Infusion über etwa zwei Stunden in einer Dosierung von 90 bis 120 mg/kg, 7 Tage die Woche, kombiniert mit einem Hydratationsschema verabreicht.

Diese Dosierungen sollten basierend auf dem Status der Nierenfunktion angepasst werden (siehe Dosierungstabelle).

Patienten, bei denen es während der Erhaltungstherapie zu einem Fortschreiten der Retinitis kommt, können mit dem Induktionsschema erneut behandelt werden.

- HSV-Infektionen

Induktionstherapie:

Foscarnet sollte für 2 oder 3 Wochen, oder bis zur Abheilung der Läsionen verabreicht werden.

Die übliche Dosis beträgt bei Patienten mit normaler Nierenfunktion 80 mg/kg/Tag, die als zwei Infusionen jeweils über mindestens eine Stunde andauernd verabreicht werden. Bei unzureichendem Ansprechen kann diese Dosis auf 120 mg/kg/Tag erhöht werden, üblicherweise in Form von drei Infusionen.

Die Dosierung sollte je nach Nierenfunktionsstatus angepasst werden (siehe Dosierungstabelle unten).

Die Behandlung sollte mit einem Hydratationsschema kombiniert werden.

Erhaltungstherapie:

Die Wirksamkeit einer Foscarnet-Erhaltungstherapie bei Herpesvirusinfektionen wurde nicht nachgewiesen.

Ältere Patienten: Wie für Erwachsene.

Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Foscarnet bei Kindern ist nicht erwiesen. Weitere Informationen hierzu finden Sie in den Abschnitten 4.4 und 5.3.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion:

Die Dosis muss bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, entsprechend dem Kreatinin-Clearance-Wert, wie in der nachstehenden Tabelle beschrieben, reduziert werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten unter Hämodialyse:

Die Anwendung von Foscarnet wird bei Patienten, die sich einer Hämodialyse unterziehen, nicht empfohlen, da es keine Dosierungsrichtlinien gibt.

Art der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung oder Verabreichung des Arzneimittels:

Foscarnet darf nur intravenös verabreicht werden, entweder über einen zentralvenösen Zugang (Katheter) oder in eine periphere Vene.

Achtung: Foscarnet nicht durch schnelle intravenöse Injektion verabreichen.

Verabreichen Sie Foscarnet nicht ohne Hydratation (siehe „Hydratation“).

Eine individuelle Dosis in der geeigneten Konzentration (24 mg/ml oder 12 mg/ml) für den Verabreichungsweg (zentraler oder peripherer Venenkatheter) sollte vor der Verabreichung unter aseptischen Bedingungen hergestellt werden.

Die 24 mg/ml Standardlösung kann pur oder verdünnt bei intravenöser Verabreichung über einen zentralvenösen Zugang (Katheter) verwendet werden.

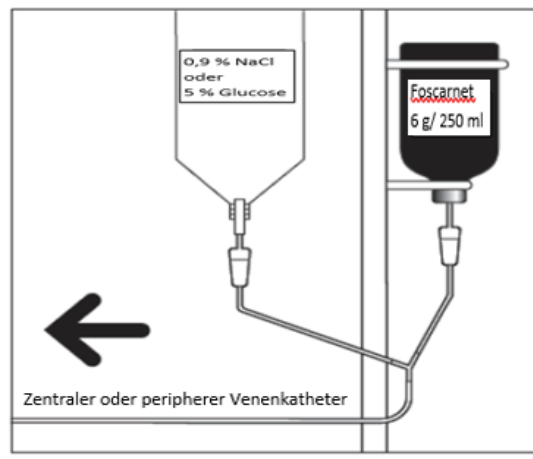
Bei Verabreichung als **Infusion in eine periphere Vene** muss die 24-mg/ml-Lösung vor der Verabreichung mit 0,9 %iger NaCl- oder 5 %iger Glucoselösung auf eine Konzentration von 12 mg/ml **verdünnt** werden, um eine lokale Reizung der peripheren Venen zu vermeiden. Die Verdünnung und/oder Entsorgung überschüssiger Mengen sollte unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Die verdünnten Lösungen sollten so bald wie möglich nach der Zubereitung verwendet werden (siehe Abschnitt 6.6).

Die renale Toxizität von Foscarnet kann durch ausreichende Flüssigkeitszufuhr des Patienten reduziert werden. Siehe Abschnitt „Hydratation“ weiter unten.

Bei Verwendung eines Y-Infusionssystems sind gleichzeitig 0,5 bis 1 Liter 0,9 % NaCl oder 5 % Glucose zu infundieren.

Verabreichen Sie keine anderen Produkte in derselben Infusion. Wenn das Produkt als Infusion in eine periphere Vene verabreicht wird, dient die gleichzeitige intravenöse Flüssigkeitszufuhr als Verdünnung (siehe „Hydratation“).

Diagramm eines Y-Infusionssystems



Hydratation:

Besondere Aufmerksamkeit sollte der Wichtigkeit geschenkt werden, eine renale Toxizität von Foscarnet zu verhindern, indem sichergestellt wird, dass die Patienten eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr erhalten.

Wenn ein Y-Infusionssystem verwendet wird, sollten 0,5 bis 1 Liter 0,9 % NaCl oder 5 % Glucose infundiert gleichzeitig werden.

Bei guter Patienten-Compliance wurde eine orale Hydratation mit ähnlichen Hydratationsschemata verwendet. Klinisch dehydrierte Patienten sollten vor der Behandlung mit Foscarnet eingestellt werden.

Behandlungsdauer:

Ein Induktionsschema sollte für 2 bis 3 Wochen oder bis zur Heilung der Läsionen verabreicht werden.

Die Erhaltungstherapie bei Retinitis sollte theoretisch über einen längeren Zeitraum fortgesetzt werden.

DOSIERUNGSTABELLE

Induktionsschema

Kreatinine Clearance	Serum Kreatinin	CMV-Virämie (HSZT)	CMV-Retinitis (AIDS)		HSV
(ml/kg/min)	µmol/L	Dosierung alle 12 Stunden (mg/kg) als einstündige Infusion	Dosierung alle 8 Stunden (mg/kg) als einstündige Infusion	Dosierung alle 12 Stunden (mg/kg) als einstündige Infusion	Dosierung alle 8 bis 12 Stunden (mg/kg) als einstündige Infusion
>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	Keine Therapieempfehlung			

Erhaltungstherapie

Kreatinine Clearance	Serum Kreatinin	CMV-Virämie (HSZT)		CMV-Retinitis (AIDS)	
(ml/kg/min)	µmol/L	(mg/kg in 2 Stunden)		(mg/kg in 2 Stunden)	
>1,4	< 120	90	Alle 24 Stunden	90 – 120	Alle 24 Stunden
1,4 – 1,2	120 – 140	70	Alle 24 Stunden	78 – 104	Alle 24 Stunden
1,2 – 1,0	140 – 170	70	Alle 24 Stunden	75 – 100	Alle 24 Stunden
1,0 – 0,8	170 – 210	50	Alle 48 Stunden	71 – 94	Alle 24 Stunden
0,8 – 0,6	210 – 237	80	Alle 48 Stunden	63 – 84	Alle 24 Stunden
0,6 – 0,5	237 – 244	60	Alle 48 Stunden	67 – 76	Alle 24 Stunden
0,5 – 0,4	244 - 250	50	Alle 48 Stunden	57 – 67	Alle 24 Stunden
< 0,4	> 250	Keine Therapieempfehlung			

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

Foscarnet sollte bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden. Da eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion während der Foscarnet-Behandlung eintreten kann, ist die Serum-Kreatinin-Konzentration während der Initialtherapie an jedem zweiten Tag und während der Erhaltungstherapie einmal wöchentlich zu überprüfen. Ebenso ist in Abhängigkeit von der Nierenfunktion eine entsprechende Dosisanpassung vorzunehmen. Alle Patienten müssen angemessen hydratisiert werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Nierenfunktion von Patienten, die unter Nierenerkrankungen leiden oder gleichzeitig mit anderen nephrotoxischen Arzneimitteln behandelt werden, ist engmaschig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.5).

Dieses Arzneimittel enthält 962,5 mg Natrium pro Dosis. Dies entspricht 48,1 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Die maximale Tagesdosis dieses Arzneimittels entspricht 144,4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme.

Foscarnet Kabi 24 mg/ml Infusionslösung ist reich an Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät.

Der Einsatz von Foscarnet Kabi 24 mg/ml Infusionslösung sollte vermieden werden, wenn eine Infusion mit Kochsalzlösung vom Körper nicht toleriert werden kann (z. B. bei Kardiomyopathie).

Aufgrund der Neigung von Foscarnet mit zweiwertigen Metallionen (wie z. B. Ca^{2+}) Chelatkomplexe zu bilden, muss bei der Anwendung von Foscarnet mit einem akuten Abfall von ionisiertem Serumcalcium, proportional zur Infusionsrate, gerechnet werden. Möglicherweise spiegelt sich dieser Abfall nicht im Gesamt-Serum-Kalziumspiegel wider.

Die Elektrolytwerte, besonders von Calcium und Magnesium, sollten vor und während der Behandlung mit Foscarnet überprüft und jedwede 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, bei denen bekannt ist, dass eine Verlängerung der Intervalle des Erregungsleitungssystems des Herzens, insbesondere eine QTc-Verlängerung besteht, Patienten mit erheblichen Störungen im Elektrolythaushalt (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie), Bradykardie, und Patienten mit zugrundeliegenden Herzerkrankungen wie Herzinsuffizienz, oder Patienten die Arzneimittel einnehmen, die nachweislich das QT-Intervall verlängern, sollten sorgfältig überwacht werden, da hier ein erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien besteht. Patienten sollten sämtliche kardiale Symptome unverzüglich melden.

Foscarnet wird in den Zähnen, im Knochen und Knorpel abgelagert. Tierstudien ergaben, dass bei jüngeren Tieren eine stärkere Ablagerung erfolgt. Die Sicherheit von Foscarnet und seine Wirkung auf die Entwicklung des Skeletts bei Kindern wurden nicht untersucht. Siehe auch Abschnitt 5.3.

Krämpfe, die aufgrund von Veränderungen der im Blutplasma vorhandenen Mineralstoffe und Elektrolyte auftreten, wurden bei der Behandlung mit Foscarnet beobachtet. Es wurden Fälle von Status epilepticus gemeldet. Daher müssen Patienten strengstens auf das Auftreten solcher Veränderungen und ihrer potenziellen Folgen überwacht werden. Eine Anwendung ergänzender Mineralstoffe und Elektrolyte kann erforderlich sein.

Foscarnet wird in hohen Konzentrationen mit dem Urin ausgeschieden und kann erhebliche Reizungen im Genitalbereich und/oder Geschwürbildung verursachen. Zur Vermeidung von Reizungen und Geschwürbildung wird eine sorgfältige Körperpflege empfohlen. Ebenso sollte nach jedem Urinieren der Genitalbereich gereinigt werden.

Falls Patienten über eine gestörte Gefühlswahrnehmung in den Armen oder Beinen oder Übelkeit klagen, sollte die Infusionsgeschwindigkeit verlangsamt werden.

Bei Indikation von Diuretika werden Thiazide empfohlen.

Resistenzentwicklung: Kommt es unter der Anwendung von Foscarnet Kabi 24 mg/ml Infusionslösung nicht zu einem therapeutischen Ansprechen oder tritt eine Verschlechterung nach initialem Ansprechen auf, kann dies auf eine verminderte Empfindlichkeit der Viren gegenüber Foscarnet zurückzuführen sein. In diesem Fall sollte die Beendigung der Foscarnet-Behandlung und die Umstellung auf ein geeignetes anderes Arzneimittel erwogen werden.

Wenn Foscarnet wegen einer CMV-Virämie verabreicht wird, sollten die Patienten sorgfältig auf das Auftreten einer organspezifischen Infektion hin überwacht werden. Wenn Symptome einer Infektion (CMV-Erkrankung) auftreten, sollte das therapeutische Management angepasst werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da Foscarnet die Nierenfunktion beeinträchtigen kann, besteht die Möglichkeit des Auftretens einer additiven renalen Toxizität bei gleichzeitiger Einnahme anderer nephrotoxischer Arzneimittel wie z. B. Aminoglykosiden, Amphotericin B, Ciclosporin A, Aciclovir, Methotrexat und Tacrolimus. Da Foscarnet ebenfalls den ionisierten Calciumgehalt des Blutes senken kann, ist beim Einsatz von Foscarnet mit anderen Arzneimitteln, die den Calciumgehalt des Blutes beeinträchtigen, wie z. B. Pentamidin, größte Vorsicht geboten. Eine beeinträchtigte Nierenfunktion und symptomatische Hypokalzämie (Trousseau- und Chvostek-Zeichen) wurden bei gleichzeitiger Behandlung mit Foscarnet und intravenösem Pentamidin beobachtet. Im Zusammenhang mit der Anwendung von Foscarnet in Kombination mit Ritonavir und/oder Saquinavir wurde über eine abnorme Nierenfunktion berichtet.

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

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

Pharmazeutische Wechselwirkungen (Infusions-Inkompatibilitäten) sind in Abschnitt 6.2 beschrieben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es liegen keine Daten zum Einfluss auf die Fertilität für Foscarnet vor.

Es wurden keine Effekte auf die Fertilität in Tierstudien beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Aufgrund des genotoxischen Potenzials von Foscarnet (siehe Abschnitt 5.3) sollten Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Foscarnet und für 7 Monate nach Abschluss der Behandlung wirksame Verhütungsmaßnahmen anwenden.

Männern wird empfohlen, während der Behandlung mit Foscarnet und für 4 Monate nach Abschluss der Behandlung wirksame Verhütungsmaßnahmen anzuwenden und kein Kind zu zeugen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Daten zur Anwendung von Foscarnet bei Schwangeren vor.

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Foscarnet während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Foscarnet in die Muttermilch übergeht.

Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Foscarnet in die Milch übergeht (für Details siehe Abschnitt 5.3).

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

Foscarnet darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Foscarnet unterbrochen/auf sie verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen. Im Allgemeinen sollten Frauen mit einer HIV-Infektion nicht stillen, um eine Übertragung von HIV auf das Baby zu vermeiden.

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

Foscarnet kann Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Durch die Erkrankung selbst und durch möglicherweise auftretende Nebenwirkungen von Foscarnet (wie Schwindelgefühl und Konvulsionen, siehe Abschnitt 4.8) kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden.

Dem Arzt wird empfohlen, diesen Aspekt mit dem Patienten zu besprechen und je nach Krankheitszustand und Arzneimittelverträglichkeit in jedem Einzelfall eine Empfehlung zu geben.

4.8 Nebenwirkungen

Die meisten Patienten, denen Foscarnet gegeben wird, weisen eine starke Immunschwäche auf und leiden an ernsthaften Virusinfektionen. Der körperliche Zustand des Patienten, die Schwere der Grunderkrankung, andere Virus-Infektionen und begleitende therapeutische Maßnahmen können ebenfalls zu den Nebenwirkungen beitragen, die beim Einsatz von Foscarnet beobachtet wurden.

Die unerwünschten Nebenwirkungen, die während der klinischen Studien sowie bei der Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung von Foscarnet festgestellt wurden, sind in Tabelle 2 erfasst. Sie werden nach System-Organ-Klassen und nach Häufigkeit angezeigt, wobei folgende Konventionen gelten: 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 bei diesen klinischen Studien Hydratation und Elektrolythaushalt nicht konsequent angegeben wurden; die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen ist bei Einhaltung der momentanen Empfehlungen geringer (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Tabelle 1 –Häufigkeit von Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Granulozytopenie, Anämie
	Häufig	Leukopenie, Thrombozytopenie, Neutropenie
	Gelegentlich	Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Sepsis

	Nicht bekannt	Überempfindlichkeit (einschließlich anaphylaktischer Reaktionen), anaphylaktoide Reaktionen
Endokrine Erkrankungen	Nicht bekannt	Diabetes insipidus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Verminderter Appetit, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hypokalzämie
	Häufig	Hyperphosphatämie, Hyponatriämie, Hypophosphatämie, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhte Laktatdehydrogenase im Blut, Hyperkalzämie, Dehydrierung
	Gelegentlich	Azidose
	Nicht bekannt	Hypernatriämie
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Aggression, Agitiertheit, Angst, Verwirrheitszustand, Depression, Nervosität
	Nicht bekannt	Veränderter Gemütszustand
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Parästhesie
	Häufig	Gestörte Koordination, Konvulsion, Hypästhesie, unwillkürliche Muskelkontraktion, periphere Neuropathie, Tremor
	Nicht bekannt	Enzephalopathie
Herzerkrankungen	Häufig	Palpitationen, Tachykardie
	Nicht bekannt	EKG QT verlängert, ventrikuläre Arrhythmie, Torsade de pointes
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie, Hypotonie, Thrombophlebitis ^a
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit
	Häufig	Abdominale Schmerzen, Obstipation, Dyspepsie, Pankreatitis, gastrointestinale Blutungen
	Nicht bekannt	Ösophagusulkus

Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Anormale Leberfunktion
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Ausschlag
	Häufig	Pruritus
	Gelegentlich	Urtikaria, Angioödem
	Nicht bekannt	Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens- Johnson-Syndrom ^b
Skelettmuskulatur- Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Myalgie
	Nicht bekannt	Muskelschwäche, Myopathie, Myositis, Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Beeinträchtigte Nierenfunktion, akutes Nierenversagen, Dysurie, Polyurie, Proteinurie
	Gelegentlich	Nierentubuluserkrankung, Glomerulonephritis, nephrotisches Syndrom
	Nicht bekannt	Nierenschmerz, renaltubuläre Azidose, Nierentubulusnekrose, akute Nierentubulusnekrose, Kristall-Nephropathie, Hämaturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Beschwerden/ Ulzeration im Genitalbereich ^c
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie, Schüttelfrost, Ermüdung, Fieber
	Häufig	Unwohlsein, Ödeme, Brustschmerzen ^d , Schmerzen an der Injektionsstelle, Entzündung an der Injektionsstelle
	Nicht bekannt	Extravasation
Untersuchungen	Sehr häufig	Erhöhtes Kreatinin im Blut, verringertes Hämoglobin

	Häufig	Verringerte Kreatinin-Clearance, anormales EKG, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Lipase
	Gelegentlich	Erhöhte Amylase, erhöhte KreatinphosphokinaseWert im Blut

^a Nach der Infusion einer unverdünnten Foscarnet-Lösung wurde eine Thrombophlebitis in 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 in hoher Konzentration 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Über Fälle von Überdosierung während der Behandlung mit Foscarnet wurde berichtet. Dabei wurde das Arzneimittel bis zum 20-fachen der empfohlenen Dosis angewendet. Bei einigen dieser Fälle handelte es sich um relative Überdosierungen dahingehend, dass die angewendete Dosis des Arzneimittels nicht sofort an einen Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion angepasst wurde.

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

Die bei einer Überdosierung mit Foscarnet berichteten Symptome entsprechen den bekannten Nebenwirkungen für dieses Arzneimittel.

Eine Hämodialyse erhöht die Eliminierung von Foscarnet und kann bei schweren Überdosierungsfällen von Nutzen sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; direkt wirkende antivirale Mittel; Phosphonsäure-Derivate, ATC-Code: J05AD01

Foscarnet ist eine antivirale Substanz, die *in vitro* ein breites Spektrum aller bekannter humaner Viren der Herpes-Gruppe hemmt: Herpes-simplex-Virus Typ 1 und 2; Human Herpesvirus-6, Varicella-Zoster-Virus, Epstein-Barr-Virus und Zytomegalie-Viren (CMV) sowie einige Retroviren einschließlich humanes Immundefizienz-Virus (HIV) in einer Konzentration, die das normale Zellwachstum nicht beeinflussen. Foscarnet hemmt *in vitro* ebenfalls die virale DNA Polymerase des Hepatitis B-Virus.

Foscarnet übt seine antivirale Wirkung durch eine direkte Hemmung der virusspezifischen DNA-Polymerase einer reversen Transkriptase in Konzentrationen aus, die die zellulären DNA-Polymerasen nicht beeinflussen. Foscarnet erfordert keine Aktivierung (Phosphorylierung) durch die Thymidinkinase oder anderer Kinasen und ist daher *in vitro* gegen HSV-Mutanten aktiv, die keine Thymidinkinase exprimieren. CMV-Stämme, die gegen Ganciclovir resistent sind, können gegen Foscarnet empfindlich sein. Die Ergebnisse des Sensitivitätstests, ausgedrückt als Konzentration des Arzneimittels, der erforderlich ist, um das Wachstum des Virus in Zellkulturen um 50% zu hemmen (IC₅₀), variieren je nach verwendeter Testmethode und verwendetem Zelltyp stark. In Tabelle 3 sind eine Reihe empfindlicher Viren und ihre IC₅₀ aufgeführt.

Tabelle 2 Foscarnet-Hemmung der Virusvermehrung in Zellkulturen

Virus	IC ₅₀ (µM)
CMV	50-800 *
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

* entspricht = 269 µg

** 97% der viralen Antigen synthese bei 500 µg gehemmt

Wenn kein klinisches Ansprechen auf Foscarnet beobachtet wird, sollten Virusisolate auf Empfindlichkeit gegenüber Foscarnet getestet werden, da sowohl *in vitro* als auch *in vivo* natürlich resistente Mutanten existieren oder unter selektivem Druck entstehen können.

Foscarnet hat *in vitro* eine synergistische Aktivität mit Zidovudin bei HIV gezeigt.

CMV-Virämie bei HSZT-Empfängern

In einer zulassungsrelevanten klinischen Studie wurde die Wirksamkeit von Foscarnet (n=110) auf CMV-Virämie bei HSCT-Empfängern im Vergleich zu Ganciclovir (n=103) untersucht. Die Patienten im „Foscarnet“-Arm erhielten eine 2-wöchige Induktionstherapie mit einer Dosierung von 60 mg zweimal täglich, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit einer 2-wöchigen Dosierung von 90 mg/kg/Tag. Der Anteil der Patienten mit ereignisfreiem Überleben nach Transplantation (diese Ereignisse sind das Einsetzen einer CMV-Erkrankung oder ein Tod jeglicher Ursache) in den 180 Tagen nach Transplantation (primärer Endpunkt) betrug 66 % in der Foscarnet-Gruppe und 73 % in der Ganciclovir-Gruppe. Die Nicht-Unterlegenheit von Foscarnet gegenüber Ganciclovir wurde in dieser Studie nicht formal nachgewiesen (untere Grenze des Konfidenzintervalls von -17,9 % statt erwarteter -15 %). Der Prozentsatz der Patienten, die zwischen 7 und 100 Tagen nach Absetzen ihrer randomisierten Behandlung eine erneute Behandlung benötigten, ist im Foscarnet-Arm im Vergleich zum Ganciclovir-Arm erheblich höher (35,4 % vs. 19,1 %, p = 0,027 signifikant) mit einer mittleren Dauer von 21 Tage für Foscarnet und 27 Tage für Ganciclovir.

CMV-Erkrankung bei HSZT-Empfängern

In der Literatur sind nur Daten aus begrenzten prospektiven Studien zur Anwendung von Foscarnet bei anderen CMV-Erkrankungen, anders als bei HIV-Infektionen, bei immungeschwächten

Patienten im Zusammenhang mit einer Knochenmarktransplantation mit einem Induktionsschema von 180 mg/kg/Tag und Erhaltungstherapie von 90–120 mg/kg/Tag verfügbar.

CMV-Retinitis bei Patienten mit AIDS

Die mittlere Hemmkonzentration von 50 % (ID₅₀) bei mehr als hundert klinischen CMV-Isolaten beträgt etwa 270 µmol/l (81 mg/l), während eine reversible Hemmung des normalen Zellwachstums bei etwa 1000 µmol/l (300 mg/l) beobachtet wird).

Nach einer Induktionstherapie beim Menschen stabilisiert Foscarnet Netzhautläsionen in etwa 90 % der Fälle. Angesichts der latenten Natur von CMV-Infektionen und der virustatischen

Aktivität von Foscarnet kommt es jedoch bei der Mehrzahl der immungeschwächten Patienten nach Absetzen der Behandlung zu Rückfällen.

Bei Patienten mit einem Rezidiv der Retinitis zeigt eine weitere Induktionstherapie die gleiche Wirksamkeit wie die Erstbehandlung

HSV-Infektionen

In einer randomisierten prospektiven Studie bei Patienten mit AIDS, heilten Patienten, die mit Foscarnet (120 mg/kg/Tag) behandelt wurden, in 11 bis 25 Tagen, mit Schmerzfreiheit in 9 Tagen und Unterdrückung der HSV-Proliferation in 7 Tagen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Foscarnet diffundiert in das Gewebe. Die Plasmahalbwertszeit liegt bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ungefähr bei 2 bis 4 Stunden.

Es bindet stark an Knochen und schwach an Plasmaproteine (< 20 %). Es wird im Liquor ausgeschieden und bei HIV-infizierten Patienten wurden Konzentrationen von 10 bis 70 % der Plasmakonzentration beobachtet.

Das Gesamtverteilungsvolumen beträgt 5 l/kg.

Stoffwechsel

Foscarnet wird im Körper nicht metabolisiert.

Ausscheidung

Foscarnet wird hauptsächlich über die Nieren durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden.

Die renale Clearance beträgt etwa 130 ml/min und steht in engem Zusammenhang mit der Kreatinin-Clearance. Die mittlere terminale Plasmahalbwertszeit beträgt 80 Stunden.

Foscarnet ist dialysierbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zielorgane oder -systeme, die in Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe nachgewiesen wurden, sind die Nieren (Erkrankungen der Nierentubuli) und Knochen (Knochenresorption).

Die Knochenveränderung wurde als gesteigerte osteoklastische Aktivität und Knochenresorption beschrieben. Ungefähr 20 % der verabreichten Dosis werden in den Knochen und Knorpel absorbiert. Größere Ablagerungen werden bei jungen Tieren und im Wachstum befindlichen Tieren beobachtet. Diese Effekte wurden 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. Studien zeigten auch, dass die Knochenveränderungen reversibel sind. Es konnte gezeigt werden, dass Foscarnet-Natrium die Entwicklung des Zahnschmelzes bei Mäusen und Ratten beeinträchtigt. Die Effekte dieser Ablagerung auf die Skelettentwicklung wurden nicht untersucht.

In bestimmten Studien wurde ein genotoxisches Potenzial (*in-vitro*-Chromosomenanomalien) nachgewiesen. Reproduktionsstudien zeigten keine schädlichen Wirkungen (hauptsächlich teratogene Wirkungen). Aus Studien an Mäusen und Ratten wurden keine karzinogenen Wirkungen berichtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke
Salzsäure

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 4.2 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Foscarnet ist nicht kompatibel mit Glucose-Lösung 30 %, Amphotericin B, Aciclovir Natrium, Ganciclovir, Pentamidinisethionat, Trimethoprim-Sulfamethoxazol und Vancomycinhydrochlorid. Foscarnet ist auch nicht mit kalziumhaltigen Lösungen kompatibel. Es wird empfohlen, andere Arzneimittel nicht gleichzeitig über die gleiche Infusionskanüle zu infundieren.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Anbruch des Behältnisses: Das Arzneimittel ist sofort anzuwenden.

Nach Verdünnung:

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 9 Tage bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens/Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht kühlen oder einfrieren. Im Kühlschrank oder bei Temperaturen unter dem Gefrierpunkt kann Niederschlag auftreten. Durch Aufbewahrung der Flasche bei Raumtemperatur und wiederholtem Schütteln, kann der Niederschlag wieder in Lösung gebracht werden.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Glasflaschen vom Typ I mit 32 mm Chlorobutyl Gummistopfen und versiegelt mit einer Aluminium Bördelkappe.

Infusionsglasflaschen zu 250 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Bei der Infusion in periphere Venen muss eine Verdünnung der Lösung von Foscarnet Kabi 24 mg/ml Infusionslösung vorgenommen werden. Individuell abgegebene Dosen Foscarnet Kabi 24 mg/ml Infusionslösung werden vom Krankenhausapotheker unter aseptischen Bedingungen in Plastikinfusionsbeutel überführt und mit gleichen Teilen 0,9 %iger Natriumchloridlösung (9 mg/ml) oder Glucose-Lösung 5 % (50 mg/ml) verdünnt. Die chemische und physikalische Stabilität von Foscarnet und dessen Verdünnungen davon in PVC-Beuteln beträgt 9 Tage. Die verdünnten Lösungen sollten so bald wie möglich nach der Zubereitung verwendet werden, können aber im Kühlschrank bis zu 24 Stunden gelagert werden.

Jede Flasche Foscarnet Kabi 24 mg/ml Infusionslösung sollte nur zur Behandlung von einem Patienten mit einer einzigen Infusion angewendet werden.

Unbeabsichtigter Haut- und Augenkontakt mit der Foscarnet-Natrium-Lösung kann zu lokalen Reizungen und Brennen führen. Bei unbeabsichtigtem Kontakt sollte die betroffene Stelle mit Wasser gespült werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
D-61352 Bad Homburg v.d.Höhe

8. ZULASSUNGSNUMMER

2203456.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

10. Dezember 2020

10. STAND DER INFORMATION

August 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig