

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Foscavir
24 mg/ml, Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Infusionslösung enthält:
24 mg (= 80 µmol/ml) Foscarnet-Natrium-Hexahydrat entspr. 15,4 mg Foscarnet-Natrium

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**

Foscavir darf nur bei Patienten mit erworbener Immunschwäche (AIDS) angewendet werden.

- Lebens- bzw. augenlichtbedrohende Erkrankung durch Cytomegalievirus (CMV). Die Behandlung mit Foscavir darf nur erfolgen, wenn das Cytomegalievirus nachgewiesen wurde.
- Bei akuten, mukokutanen Infektionen, die durch aciclovirresistente Herpesviren (HSV) verursacht wurden. Die Behandlung mit Foscavir darf nur erfolgen, wenn keine medizinisch eher vertretbaren therapeutischen Alternativen vorliegen. Aufgrund des Risikoprofils des Wirkstoffes ist eine strenge Indikationsstellung erforderlich. Bei Auftreten eines Rezidivs ist eine erneute Überprüfung der Aciclovirresistenz notwendig.

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von Arzneimitteln zur Behandlung von Cytomegalievirus- beziehungsweise Herpes simplex-Infektionen bei HIV-infizierten Patienten müssen beachtet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

CMV-InfektionDosierung**Erwachsene**Initialtherapie

Die Behandlung einer CMV-Infektion kann 3-mal täglich mit 60 mg Foscarnet-Natrium-Hexahydrat/kg KG (= 3-mal 2,5 ml Foscavir/kg KG) in einem Abstand von 8 Stunden oder 2-mal täglich mit 90 mg Foscarnet-Natrium-Hexahydrat/kg KG (2-mal 3,75 ml Foscavir/kg KG) in einem Abstand von 12 Stunden erfolgen.

Die Infusionsdauer für 60 mg Foscarnet-Natrium-Hexahydrat/kg KG darf nicht kürzer als 1 Stunde und für 90 mg Foscarnet-Natrium-Hexahydrat/kg KG nicht kürzer als 2 Stunden sein (siehe „Art der Anwendung“).

Erhaltungstherapie

Zur Rezidivprophylaxe einer CMV-Infektion wird einmal täglich eine Infusion mit

90–120 mg Foscarnet-Natrium-Hexahydrat/kg KG (= 3,75–5 ml Foscavir/kg KG) über 2 Stunden verabreicht.

Die Therapie sollte mit 90 mg Foscarnet-Natrium-Hexahydrat/kg KG begonnen werden und kann, wenn die Retinitis progredient ist und Foscavir gut vertragen wird, bis auf 120 mg Foscarnet-Natrium-Hexahydrat/kg KG hochtitriert werden.

Patienten, bei denen sich die Erkrankung unter der Erhaltungstherapie verschlechtert, können wieder mit der Initialtherapie behandelt werden. Nach der Stabilisierung der Patienten kann die Erhaltungstherapie mit Foscarnet-Natrium eingeleitet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Foscarnet-Natrium bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Weitere Informationen hierzu finden Sie in den Abschnitten 4.4 und 5.3.

Ältere Patienten

Da Foscavir über die Nieren ausgeschieden wird, sollte beachtet werden, dass bei älteren Patienten trotz normalem Serum-Kreatininwert die Nierenfunktion beeinträchtigt sein kann. Die Nierenfunktion wird mit Hilfe der Berechnung der Kreatinin-Clearance bestimmt. Für die Anwendung von Foscavir bei älteren Menschen gelten dieselben Dosisanpassungen wie sie unter „Patienten

mit eingeschränkter Nierenfunktion“ in den Tabellen 1 und 2 beschrieben sind.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosierung der Kreatinin-Clearance angepasst werden (siehe Tab. 1 + 2). Die Nierenfunktion sollte zu Beginn und regelmäßig während der Therapie kontrolliert und die Dosierung entsprechend berechnet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Kreatinin-Clearance lässt sich aus der Serumkreatininkonzentration wie folgt berechnen:

Männer:

$$Cl_{\text{kreat}} [\text{ml/min/kg KG}] = \frac{140 - \text{Alter [Jahre]}}{72 \times \text{Serumkreatininkonzentration [mg/dl]}}$$

Frauen:

$$Cl_{\text{kreat}} [\text{ml/min/kg KG}] = 0,85 \times Cl_{\text{kreat}} \text{ Männer}$$

Siehe Tabelle 1 und 2

Foscavir wird für dialysepflichtige Patienten nicht empfohlen, da bisher keine Richtlinien für die Dosierung erarbeitet wurden.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Tab. 1 Dosierungsschema bei eingeschränkter Nierenfunktion für die Initialtherapie bei CMV-Infektion

Foscarnet-Natrium-Hexahydrat Dosierung*				
Kreatinin-Clearance (ml/min/kg KG)	90 mg/kg KG (Infusionsdauer: mind. 2 Stunden)	im Abstand von:	60 mg/kg KG (Infusionsdauer: mind. 1 Stunde)	im Abstand von:
> 1,4	90	12 Stunden	60	8 Stunden
1,4 ≥ → 1	70	12 Stunden	45	8 Stunden
1 ≥ → 0,8	50	12 Stunden	35	8 Stunden
0,8 ≥ → 0,6	80	24 Stunden	40	12 Stunden
0,6 ≥ → 0,5	60	24 Stunden	30	12 Stunden
0,5 ≥ → 0,4	50	24 Stunden	25	12 Stunden
< 0,4	Keine Therapieempfehlung			

Tab. 2 Dosierungsschema bei eingeschränkter Nierenfunktion für die Erhaltungstherapie bei CMV-Infektion

Foscarnet-Natrium-Hexahydrat Dosierung*				
Kreatinin-Clearance (ml/min/kg KG)	90 mg/kg KG (Infusionsdauer: mind. 2 Stunden)	im Abstand von:	120 mg/kg KG (Infusionsdauer: mind. 2 Stunden)	im Abstand von:
> 1,4	90	24 Stunden	120	24 Stunden
1,4 ≥ → 1	70	24 Stunden	90	24 Stunden
1 ≥ → 0,8	50	24 Stunden	65	24 Stunden
0,8 ≥ → 0,6	80	48 Stunden	105	48 Stunden
0,6 ≥ → 0,5	60	48 Stunden	80	48 Stunden
0,5 ≥ → 0,4	50	48 Stunden	65	48 Stunden
< 0,4	Keine Therapieempfehlung			

* Hinweis: Die Angaben basieren auf Untersuchungen der Pharmakokinetik nach Einmalgabe von Foscavir bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unterschiedlichen Grades.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Initialtherapie bei einer CMV-Infektion richtet sich nach dem klinischen Ansprechen und beträgt im Allgemeinen ca. 2–3 Wochen.

Um Rückfälle zu vermeiden, ist anschließend auf eine Erhaltungstherapie überzugehen. Diese ist langfristig über mindestens 6 Monate, möglicherweise auch lebenslang durchzuführen. Für die Entscheidung, ob ein Absetzen der Erhaltungstherapie angezeigt ist, sollten die allgemein anerkannten, aktuellen Therapieleitlinien beachtet werden.

Herpesinfektion

Dosierung

Erwachsene

Die Behandlung einer aciclovirresistenten Herpesinfektion erfolgt 3-mal täglich mit 40 mg Foscarnet-Natrium-Hexahydrat/kg KG (= 3-mal 1,7 ml Foscavir/kg KG) in einem Abstand von 8 Stunden.

Die Infusionsdauer darf nicht kürzer als 1 Stunde sein (siehe „Art der Anwendung“).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Foscarnet-Natrium bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Weitere Informationen hierzu finden Sie in den Abschnitten 4.4 und 5.3.

Ältere Patienten

Da Foscavir über die Nieren ausgeschieden wird, sollte beachtet werden, dass bei älteren Patienten trotz normalem Serum-Kreatininwert die Nierenfunktion beeinträchtigt sein kann. Die Nierenfunktion wird mit Hilfe der Berechnung der Kreatinin-Clearance bestimmt. Für die Anwendung von Foscavir bei älteren Menschen gelten dieselben Dosisanpassungen wie sie unter „Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion“ in Tabelle 3 beschrieben sind.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosierung der Kreatinin-Clearance angepasst werden (siehe Tab. 3; für die Berechnung der Kreatinin-Clearance siehe Formel im Abschnitt für die CMV-Infektion). Die Nierenfunktion sollte zu Beginn und regelmäßig während der Therapie kontrolliert und die Dosierung entsprechend berechnet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Siehe Tabelle 3

Foscavir wird für dialysepflichtige Patienten nicht empfohlen, da bisher keine Richtlinien für die Dosierung erarbeitet wurden.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Dauer der Anwendung

Die Therapie der aciclovirresistenten Herpesinfektion sollte bis zur vollständigen Abheilung der Läsionen (vollständige Reepithelialisierung) durchgeführt werden. Hierzu bedarf es in der Regel einer Behandlungsdauer von 2–3 Wochen. Sollte nach einer Behandlungsdauer von 1 Woche kein Effekt zu erkennen sein, muss eine Weiterbehandlung unter dem Gesichtspunkt Nutzen/Risiko kritisch überprüft werden.

Eine Rezidivprophylaxe nach einer aciclovirresistenten Herpesinfektion mit Foscavir

Tab. 3 Dosierungsschema bei eingeschränkter Nierenfunktion für die Therapie der Herpesinfektion

Foscarnet-Natrium-Hexahydrat Dosierung*		
Kreatinin-Clearance (ml/min/kg KG)	40 mg/kg KG (Infusionsdauer: mind. 1 Stunde)	im Abstand von:
> 1,4	40	8 Stunden
1,4 ≥ -> 1	30	8 Stunden
1 ≥ -> 0,8	20	8 Stunden
0,8 ≥ -> 0,6	25	12 Stunden
0,6 ≥ -> 0,5	20	12 Stunden
0,5 ≥ -> 0,4	15	12 Stunden
< 0,4	Keine Therapieempfehlung	

* Hinweis: Die Angaben basieren auf Untersuchungen der Pharmakokinetik nach Einmalgabe von Foscavir bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unterschiedlichen Grades.

wurde bisher nicht ausreichend untersucht. Beim Auftreten eines Rezidivs ist eine erneute Überprüfung der Resistenz notwendig.

Art der Anwendung

Foscavir darf **nicht** als kurzzeitige intravenöse Injektion verabreicht werden.

Bei einer Infusion über zentrale Venen ist eine Verdünnung der Infusionslösung nicht notwendig. Bei Infusion in eine periphere Vene muss die Infusionslösung vor der Anwendung verdünnt werden (für weitere Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6).

Für weitere Angaben zu der Zubereitung und Lagerung der gebrauchsfertigen Lösung siehe Abschnitt 6.2 und 6.4.

Hydratierung

Die renale Toxizität von Foscavir kann durch ausreichende Flüssigkeitszufuhr reduziert werden. Vor der ersten Gabe von Foscavir sollte durch Infusion von 0,5–1,0 Liter 0,9%ige Natriumchloridlösung eine ausreichende Diurese geschaffen werden. Anschließend sollten 0,5–1,0 Liter 0,9%ige Natriumchloridlösung zu jeder Infusion gegeben werden. Bei Patienten mit guter Compliance kann eine entsprechende Flüssigkeitszufuhr auch oral erfolgen. Ein klinisch manifester Flüssigkeitsmangel sollte vor Therapiebeginn mit Foscavir ausgeglichen werden.

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 sollte bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion mit Vorsicht verabreicht werden. Da eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion jederzeit während der Foscavir-Behandlung eintreten kann, ist die Serum-Kreatinin-Konzentration während der Induktionsbehandlung 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 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/kochsalz-ärmer) Diät. Der Einsatz von Foscavir sollte vermieden werden, wenn eine Saline-Infusion vom Körper nicht toleriert werden kann (z. B. bei Kardiomyopathie).

Aufgrund der Neigung von Foscavir mit zweiwertigen Metallionen (wie z. B. Ca^{2+}) Chelatkomplexe zu bilden, muss bei der Verabreichung von Foscavir mit einem akuten Abfall von ionisiertem Serumcalcium, proportional zur Infusionsrate, gerechnet werden. Möglicherweise spiegelt sich dieser Abfall nicht im Gesamt-Serumcalciumspiegel wider. Die Elektrolytwerte, besonders von Calcium und Magnesium, sollten vor und während der Behandlung mit Foscavir 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.

Foscavir wird in den Zähnen, im Knochen und Knorpel abgelagert. Tierstudien ergaben, 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. Siehe auch Abschnitt 5.3.

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

Foscavir 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.

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

Bei Indikation von Diuretika werden Thiazide empfohlen.

Resistenzentwicklung: Kommt es unter der Anwendung von Foscavir 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 Foscavir-Behandlung und die Umstellung auf ein geeignetes anderes Arzneimittel erwogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da Foscavir 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 Foscavir ebenfalls den Calciumgehalt des Blutes senken kann, ist beim Einsatz von Foscavir 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 Foscavir und intravenösem Pentamidin beobachtet. Eine abweichende Nierenfunktion wurde in Verbindung mit dem Einsatz von Foscavir und Ritonavir und/oder Saquinavir festgestellt.

Aufgrund des potenziell erhöhten Risikos einer QT-Verlängerung und Torsade de pointes, sollte Foscavir bei gleichzeitiger Verabreichung 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 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 (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 Foscavir vor.

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

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Foscavir-Therapie wirksame Verhütungsmethoden anwenden.

Männer, die mit Foscavir behandelt werden, sollten während und bis zu 6 Monaten nach der Behandlung kein Kind zeugen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der 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 Foscavir 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/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Foscavir soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Foscavir verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

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

Foscavir hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Durch die Erkrankung selbst und durch möglicherweise auftretende Nebenwirkungen von Foscavir (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 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 können ebenfalls zu den Nebenwirkungen beitragen, die beim Einsatz von Foscavir beobachtet wurden.

Die unerwünschten Nebenwirkungen, die während der klinischen Studien sowie bei der Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung von Foscavir festgestellt wurden, sind in Tabelle 4 auf Seite 4 erfasst. Sie werden nach System-Organ-Klassen (SOC) 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 oben erwähnter Empfehlungen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4) geringer.

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 Foscavir wurde berichtet. Dabei wurde das Arzneimittel bis zum 20fachen der empfohlenen Dosis verabreicht. Bei einigen dieser Fälle handelte es sich um relative Überdosierungen dahingehend, dass die verabreichte Dosis nicht auf einen Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion angepasst wurde.

Es sind Fälle bekannt, bei denen die Überdosierung keine klinischen Folgen hatte. Die bei einer Überdosierung mit Foscavir berichteten Symptome entsprechen den bekannten Nebenwirkungen für dieses Produkt (siehe 4.8).

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

Tab. 4 – Häufigkeit von Nebenwirkungen

SOC	Häufigkeit	Ereignis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig Häufig Gelegentlich	Granulozytopenie, Anämie Leukopenie, Thrombozytopenie, Neutropenie Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig Nicht bekannt	Sepsis Überempfindlichkeit (einschließlich anaphylaktischer Reaktionen), anaphylaktoide Reaktionen
Endokrine Erkrankungen	Nicht bekannt	Diabetes insipidus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig Häufig Gelegentlich Nicht bekannt	Verminderter Appetit, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hypokalzämie Hyperphosphatämie, Hyponatriämie, Hypophosphatämie, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhte Laktatdehydrogenase im Blut, Hyperkalzämie, Dehydrierung Azidose Hypnatriämie
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig Nicht bekannt	Aggression, Agitiertheit, Angst, Verwirrheitszustand, Depression, Nervosität Veränderter Gemütszustand
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig Häufig Nicht bekannt	Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Parästhesie Gestörte Koordination, Konvulsion, Hypästhesie, unwillkürliche Muskelkontraktion, periphere Neuropathie, Tremor Enzephalopathie
Herzerkrankungen	Häufig Nicht bekannt	Palpitationen, Tachykardie EKG QT verlängert, ventrikuläre Arrhythmie, Torsade de pointes
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie, Hypotonie, Thrombophlebitis ^a
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Häufig Nicht bekannt	Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit Abdominale Schmerzen, Obstipation, Dyspepsie, Pankreatitis, gastrointestinale Blutungen Ösophagusulkus
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Anormale Leberfunktion
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig Häufig Gelegentlich Nicht bekannt	Ausschlag Pruritus Urtikaria, Angioödem Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom ^b
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Häufig Nicht bekannt	Myalgie Muskelschwäche, Myopathie, Myositis, Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig Gelegentlich Nicht bekannt	Beeinträchtigte Nierenfunktion, akutes Nierenversagen, Dysurie, Polyurie, Proteinurie Nierentubuluserkrankung, Glomerulonephritis, nephrotisches Syndrom 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 Häufig Nicht bekannt	Asthenie, Schüttelfrost, Ermüdung, Fieber Unwohlsein, Ödeme, Brustschmerzen ^d , Schmerzen an der Injektionsstelle, Entzündung an der Injektionsstelle Extravasation

Fortsetzung auf Seite 5

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Foscarnet-Natrium ist eine antivirale Substanz, die durch direkte allosterische Hemmung viraler Enzyme wie DNA-Polymerase und Reverse Transkriptase wirkt. In Zellkulturen wurde in vitro eine Aktivität gegen alle humanen Viren der Herpes-Gruppe, wie z. B. Herpes simplex Typ 1 und 2, Human Herpesvirus-6, Varicella zoster, Epstein-Barr- und Cytomegalieviren (CMV) sowie gegen Hepatitis B-Viren und einige Retroviren einschließlich HIV nachgewiesen.

Foscarnet-Natrium wirkt gegenüber Cytomegalieviren und Herpesviren virostatisch, das heißt es unterdrückt das Wachstum der Viren, kann Cytomegalie- oder Herpesviren aber nicht eliminieren. Die bei Verwendung klinischer Isolate in vitro für eine 50%ige reversible Hemmung der Vermehrung von Cytomegalieviren erforderliche Konzentration (IC₅₀) betrug im Mittel 270 µmol/l. Gegen HSV-1 und HSV-2 lagen die IC₅₀-Werte zwischen 10 µmol/l und 130 µmol/l.

Die IC₅₀ für die Hemmung des normalen Wachstums der menschlichen Zellen liegt bei 1000 µmol/l Foscarnet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die in einer klinischen Studie gemessenen Plasmaspiegel bei einer kontinuierlichen intravenösen Infusion von 16 g Foscarnet-Natrium-Hexahydrat/24 h (0,13–0,19 mg/kg KG/min) betragen 75–265 µmol Foscarnet/l (= 22,5–79,5 mg Foscarnet-Natrium-Hexahydrat/l). Bei einer Dauerinfusion werden Steady-state-Bedingungen nach ca. 2 Tagen erreicht.

Verteilung

Nach einmaliger i.v. Verabreichung von Foscarnet-Natrium beim Menschen lässt sich der Konzentrations-Zeit-Verlauf im Plasma mit einem Mehrkompartimentmodell beschreiben. Das Verteilungsvolumen beträgt 0,4–0,6 l/kg Körpergewicht und die im Liquor cerebrospinalis erreichte Konzentration liegt bei 10–70 % der Plasmakonzentration. Die Plasmaproteinbindung liegt unter 20 %.

Biotransformation

Foscarnet-Natrium unterliegt keiner Metabolisierung.

Elimination

Foscarnet-Natrium wird ausschließlich über die Niere durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden. Die renale Clearance liegt in der Größenordnung von 150 ml/min. Die Plasmahalbwertszeit bei normaler Nierenfunktion beträgt 2 bis 4 Stunden.

Die terminale Halbwertszeit beträgt 1 bis 8 Tage, was wahrscheinlich auf die langsame Freisetzung von Foscarnet-Natrium aus den Knochen zurückzuführen ist.

Die Tabelle 5 auf Seite 5 gibt die pharmakokinetischen Parameter wieder, die bei der

Fortsetzung Tabelle

SOC	Häufigkeit	Ereignis
Untersuchungen	Sehr häufig	Erhöhtes Kreatinin im Blut, verringertes Hämoglobin
	Häufig	Verringerte Kreatinin-Clearance, anormales EKG, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, Alaninaminotransferase und Aspartataminotransferase, Lipase erhöht
	Gelegentlich	Erhöhte Amylase und 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.

Tab. 5

Parameter	3-mal tägliche Gabe von 60 mg/kg KG alle 8 Stunden*	2-mal tägliche Gabe von 90 mg/kg KG alle 12 Stunden*
C _{max} im Verteilungsgleichgewicht (µM)	589 ± 192 (24)	623 ± 132 (19)
C _{min} im Verteilungsgleichgewicht (µM)	114 ± 91 (14)	63 ± 57 (17)
Verteilungsvolumen (l/kg)	0,41 ± 0,13 (12)	0,52 ± 0,20 (18)
Plasmahalbwertszeit (h)	4,0 ± 2,0 (24)	3,3 ± 1,4 (18)
Gesamtkörperclearance (l/h)	6,2 ± 2,1 (24)	7,1 ± 2,7 (18)
renale Clearance (l/h)	5,6 ± 1,9 (5)	6,4 ± 2,5 (13)
Liquor/Plasma-Verhältnis	0,69 ± 0,19 (9)**	0,66 ± 0,11 (5)***

* Mittelwert ± Standardabweichung (Anzahl der untersuchten Patienten) für jeden Parameter

** 50 mg/kg KG alle 8 Stunden über 28 Tage, Proben wurden 3 Stunden nach Beendigung der einstündigen Infusion genommen

*** 90 mg/kg KG alle 12 Stunden über 28 Tage, Proben wurden 1 Stunde nach Beendigung der zweistündigen Infusion genommen

Initialtherapie von CMV-Infektionen bei AIDS-Patienten für die 2-mal tägliche bzw. 3-mal tägliche Gabe von Foscarnet-Natrium bestimmt wurden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität erwiesen sich die Niere und die Knochen als Zielorgane für toxische Effekte.

Bei Hunden und Ratten wurden nach hohen i. v. Gaben (15 bzw. 180 mg/kg KG) von Foscarnet-Natrium-Hexahydrat tubuläre Atrophien beobachtet. Der Wirkmechanismus für die Nierenschädigung ist zurzeit unbekannt.

Die Knochenveränderung wurde als gesteigerte osteoklastische Aktivität und Knochenresorption beschrieben. Ca. 20 % des verabreichten Arzneimittels 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.

Andere gelegentliche Befunde waren eine reduzierte Hämoglobinkonzentration und eine Störung der Amelogenese der Schneidezähne bei der Ratte (6-Monatsstudie).

Kanzerogenität

Das kanzerogene Potential von Foscarnet-Natrium wurde an Mäusen und Ratten nach oraler Verabreichung untersucht (250 bzw. 500 mg/kg KG). Es fanden sich weder bei der Maus noch bei der Ratte Hinweise auf kanzerogene Effekte.

Aufgrund der DNA-Polymerase hemmenden Eigenschaften von Foscarnet-Natrium und der damit im Zusammenhang zu betrachtenden Genotoxizität bei hohen Konzentrationen, ist ein kanzerogenes Potential der langfristig hochdosierten Foscarnet-Natrium-Infusionstherapie jedoch nicht auszuschließen.

Mutagenität

Folgende Mutagenitätstests wurden mit Foscarnet-Natrium durchgeführt:

Ames-Test, Maus-Lymphoma-Test, SCE-Test und Chromosomen-Aberrations-Test bei CHO-Zellen, Zell-Transformationstest und Micronucleus-Test an Mäusen.

Foscarnet-Natrium zeigte keine genotoxischen Effekte im Ames-Test, im Maus-Lymphoma-Test und in der SCE-Bestimmung in CHO-Zellen. Es zeigte sich, dass bei hohen Konzentrationen von Foscarnet (3,3 mmol/l ohne und 10 mmol/l mit metabolischer Aktivierung) die Chromosomen-Aberrationsfrequenz in CHO-Zellen erhöht war. Foscarnet-Natrium war im Zell-Transformationstest ebenfalls aktiv.

Im Micronucleus-Test wurden bei einer Dosis von 175 mg/kg Foscarnet-Natrium-Hexahydrat/kg KG i. v. keine Anzeichen eines statistisch signifikanten Anstiegs der Zahl polychromatischer Erythrozyten mit Mikrokernen gefunden, jedoch bei der maximal tolerierbaren Dosis von 350 mg Foscarnet-Natrium-Hexahydrat/kg KG i. v.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen deuten auf ein genotoxisches Potential dieser Substanz bei hohen Dosen hin.

Reproduktionstoxikologie

In Teratogenitätsstudien an Ratten und Kaninchen zeigte sich nach Gabe von Foscarnet-Natrium ein Anstieg der Inzidenz von Skelettanomalien. Eine Fertilitätsstudie an Ratten sowie eine peri- und postnatale Studie an Ratten ließen keine Nebeneffekte erkennen, die auf Foscarnet-Natrium zurückzuführen waren. In diesen Untersuchungen wurde Foscarnet-Natrium-Hexahydrat s. c. in Dosisbereichen bis 75 bzw. 150 mg/kg KG verabreicht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Salzsäure 7 % (E507) zur pH-Wert Einstellung
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Foscavir darf nicht mit Glucoselösung ≥ 30 % verdünnt werden. Ringer-Acetat-, Amphoterizin B- oder Elektrolyt-Lösungen, die zweiwertige Kationen wie z. B. Ca²⁺, Mg²⁺, Zn²⁺ u. a. enthalten, dürfen weder zur Verdünnung noch zur gleichzeitigen Infusion von Foscavir verwendet werden. Der Infusionslösung dürfen weder Aciclovir, Ganciclovir, Pentamidin, Trimethoprim-Sulfamethoxazol oder Vancomycin zugesetzt werden.

Foscavir sollte auch nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über die gleiche Infusionskanüle zugeführt werden.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Bei sachgemäßer Lagerung beträgt die Haltbarkeitsdauer von Foscavir zwei Jahre. Haltbarkeit nach Anbruch: 24 Stunden

Die nach einem Anwendungsgang nicht verbrauchte, verdünnte Infusionslösung ist zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Foscavir darf nicht unter 8 °C aufbewahrt werden, da sich bei niedrigeren Temperaturen ein Niederschlag bilden kann. Ein Niederschlag bleibt auch zurück, wenn die Infusionslösung eingefroren war und wieder aufgetaut wurde.

Erfolgte die Aufbewahrung versehentlich bei Kühlschranktemperaturen oder wurde die Infusionslösung Temperaturen unter dem Gefrierpunkt ausgesetzt, kann Foscavir wieder gebrauchsfertig gemacht werden. Die Flasche ist dann mehrmals kräftig zu schütteln und für 4 Stunden bei Raumtemperatur aufzubewahren, bis sich jeglicher Niederschlag vollständig aufgelöst hat.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

3 Flaschen zu je 250 ml Infusionslösung [N 1] und 10 Flaschen zu je 250 ml Infusionslösung [N 3].

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Bei Infusion in periphere Venen muss eine Verdünnung der Lösung von 24 mg Foscarnet-Natrium-Hexahydrat/ml auf 12 mg Foscarnet-Natrium-Hexahydrat/ml oder weniger vor Gebrauch mit 5%iger Glucoselösung oder 0,9%iger Natriumchloridlösung vorgenommen werden.

Ein versehentlicher Kontakt von Foscarnet-Natrium mit Haut und Augen kann zu lokalen Irritationen und Brennen führen. Die betroffene Stelle sollte großzügig mit Wasser abgespült werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

31435.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
13.02.1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21.12.2011

10. STAND DER INFORMATION

06/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt