

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Foscavir, infusievloeistof 24 mg/ml

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml bevat 24 mg (80 µmol/ml) foscarnet-trinatrium-hexahydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Inductie- en onderhoudsbehandeling van cytomegalovirus (CMV) retinitis bij patiënten met AIDS.

Inductiebehandeling van cytomegalovirus (CMV) infecties in het hoge en lage maagdarmkanaal bij patiënten met AIDS.

Inductiebehandeling van aciclovir-resistente mucocutane Herpes simplex virus (HSV) infecties bij patiënten met AIDS.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

Foscavir moet intraveneus worden toegediend ofwel door een centraal-veneuze lijn of direct in een perifere ader.

Wanneer het infuus wordt gegeven via een **centraal-veneuze** lijn kan de foscarnet 24 mg/ml oplossing worden gebruikt. Verdunning met 5% glucose- of fysiologisch zoutoplossing tot een concentratie van 12 mg/ml of minder wordt aanbevolen indien **perifere** aderen worden gebruikt.

Voor bereiding van een dergelijke verdunning zie ook rubrieken 6.6 en 6.3.

N.B. Foscavir dient niet te worden gegeven als snelle intraveneuze injectie.

Dosering bij volwassenen

Inductiebehandeling bij CMV-retinitis

Foscavir wordt gedurende 3 weken, afhankelijk van de klinische respons, iedere 8 uur toegediend als een intermitterend infuus in een dosering van 60 mg per kg lichaamsgewicht of iedere 12 uur

toegediend als een intermitterend infuus in een dosering van 90 mg per kg lichaamsgewicht (bij normale nierfunctie). De dosering dient te worden aangepast bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie Tabel 1). De infusieduur dient niet korter te zijn dan twee uur bij tweemaal daagse toediening van 90 mg/kg of één uur bij driemaal daagse toediening van 60 mg/kg.

Regelmatige controle van de nierfunctie en eventueel aanpassen van de dosering wordt aanbevolen (zie ook rubriek 4.4).

Bij het optreden van recidieven kan de kuur worden herhaald.

Inductiebehandeling CMV-infecties in het hoge en lage maagdarmkanaal

Foscavir wordt iedere 12 uur toegediend als een intermitterend infuus in een dosering van 90 mg per kg lichaamsgewicht (bij normale nierfunctie). In het algemeen treedt binnen 2-4 weken een remissie van de symptomen op. De dosering dient te worden aangepast bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie Tabel 1). De infusietijd dient niet korter te zijn dan twee uur.

Inductiebehandeling bij aciclovir-resistente mucocutane Herpes simplex virusinfecties

Foscavir wordt gedurende 2-3 weken, of tot de laesies geheeld zijn, iedere 8 uur toegediend als een intermitterend infuus in een dosering van 40 mg per kg lichaamsgewicht (bij normale nierfunctie). De dosering dient te worden aangepast bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie Tabel 1). De infusieduur dient niet korter te zijn dan één uur.

Tabel 1: Foscavir dosering bij inductiebehandeling

Creatinineklaring (ml/kg/min)	CMV-retinitis dosering in mg/kg schema bij 60 mg/kg	CMV-retinitis dosering in mg/kg schema bij 90 mg/kg	CMV in MDK dosering in mg/kg schema bij 90 mg/kg	HSV-infectie dosering in mg/kg schema bij 40 mg/kg

> 1,4	60 ***	90 **	90 **	40 ***
>1,0 tot ≤1,4	45 ***	70 **	70 **	30 ***
>0,8 tot ≤1,0	35 ***	50 **	50 **	20 ***
>0,6 tot ≤0,8	40 **	80 *	80 *	25 **
>0,5 tot ≤0,6	30 **	60 *	60 *	20 **
>0,4 tot ≤0,5	25 **	50 *	50 *	15 **
< 0,4	behandeling wordt niet aanbevolen	behandeling wordt niet aanbevolen	behandeling wordt niet aanbevolen	behandeling wordt niet aanbevolen
* per 24 uur (= 1 dd)				
** per 12 uur (= 2 dd)				
*** per 8 uur (= 3 dd)				
MDK hoge en lage maagdarmkanaal				

Onderhoudsbehandeling bij CMV-retinitis

De risico's van een onderhoudsbehandeling dienen tegen de voordelen ervan te worden afgewogen.

Als onderhoudsbehandeling, in aansluiting op de inductiebehandeling voor CMV-retinitis, wordt Foscavir 7 dagen per week toegediend, zolang als behandeling aangewezen wordt geacht. Bij patiënten met een normale nierfunctie bedraagt de onderhoudsdosering 90 mg per kg, gegeven als een éénmaal daags infuus met een inlooptijd van 2 uur. Na herhaalde inductiebehandeling in verband met relapse, of bij progressie van de retinitis en indien de lagere dosering goed wordt verdragen, kan een dosering tot 120 mg/kg/dag worden overwogen. De dosering dient te worden aangepast bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie Tabel 2). De infusieduur dient niet korter te zijn dan twee uur.

Tabel 2: Foscavir dosering bij onderhoudsbehandeling

Creatinineklaring ml/min/kg	(mg/kg/24 uur gedurende 2 uur)	
	> 1,4	90 *
>1,0 tot ≤1,4	70 *	90 *
>0,8 tot ≤1,0	50 *	65 *
>0,6 tot ≤0,8	80 #	105 #
>0,5 tot ≤0,6	60 #	80 #
>0,4 tot ≤0,5	50 #	65 #
< 0,4	Behandeling wordt niet aanbevolen	Behandeling wordt niet aanbevolen
* per 24 uur (= 1 dd)		
# per 48 uur		

Als tijdens onderhoudsbehandeling progressie van de retinitis optreedt kan een re-inductiekuur gegeven worden. Bij patiënten met moeilijk te behandelen recidiverende CMV-retinitis kan een behandeling met een combinatie van foscarnet en ganciclovir overwogen worden, rekening houdend met de verdraagbaarheid van de combinatie-therapie. In verband met fysieke incompatibiliteit dienen foscarnet en ganciclovir echter **niet** te worden gemengd.

Herhaalde behandeling van aciclovir-resistente Herpes simplex virusinfecties

Onderhoudsbehandeling met Foscavir tegen het optreden van recidief na behandeling van aciclovir-resistente HSV-infectie is nog onvoldoende onderzocht. Bij het optreden van een recidief dient te worden aangetoond dat het hier wederom een aciclovir-resistente stam betreft, het zij door onvoldoende effect op een adequate behandeling met aciclovir (5-10 mg/kg gedurende 10 dagen), het zij door in vitro testen.

Hydratie

Nefrotoxiciteit kan worden beperkt door adequate hydratie van de patiënt. Het wordt aanbevolen om 0,5 tot 1,0 liter fysiologisch zout per infuus toe te dienen vóór de eerste infusie van Foscavir en daarna per infusie van Foscavir 0,5 tot 1,0 liter fysiologisch zout toe te voegen als Foscavir intermitterend wordt gegeven.

Dosering bij dialysepatiënten

Foscavir wordt niet aanbevolen bij hemodialysepatiënten. De dosering bij deze patiënten staat niet vast.

Dosering bij kinderen

Er is voornamelijk slechts beperkte ervaring met gebruik van Foscavir bij kinderen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel foscarnet of voor één van de hulpstoffen.
- Ernstige nierinsufficiëntie.
- Gelijktijdig gebruik van intraveneus pentamidine (zie ook rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Foscavir mag alleen worden voorgeschreven door terzake kundige specialisten.

Voorzichtigheid is geboden wanneer Foscavir wordt toegediend aan patiënten met een gestoorde nierfunctie (zie ook rubriek 4.2). Aangezien nierfunctiestoornissen op ieder tijdstip tijdens de behandeling met Foscavir kunnen ontstaan is nauwkeurige controle van het serumcreatinine noodzakelijk. Aanbevolen wordt het serumcreatinine om de dag te controleren tijdens inductiebehandeling en eenmaal per week gedurende de onderhoudsbehandeling. Adequate hydratatie is noodzakelijk om de nierfunctiestoornissen zoveel mogelijk te beperken.

Aangezien foscarnet complexen vormt met twee-waardige metaalionen, zoals calcium, dient rekening te worden gehouden met het optreden van acute daling van het geïoniseerde calciumgehalte. Dit gaat niet altijd gepaard met een daling van het totale serum calciumgehalte. Elektrolyten, vooral calcium en magnesium, dienen gecontroleerd te worden voorafgaand aan en tijdens de behandeling met Foscavir. Deficiënties dienen gecorrigeerd te worden.

Als foscarnet in hoge concentraties met de urine wordt uitgescheiden kan het irritatie van de genitalia, soms met ulceratie veroorzaken. Tijdens Foscavir behandeling van met name mannelijke patiënten worden maatregelen van persoonlijke hygiëne na de mictie geadviseerd om de kans op lokale irritatie zo klein mogelijk te maken.

Ervaring bij bejaarde patiënten is niet beschikbaar.

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar betreffende behandeling van CMV retinitis bij kinderen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In het algemeen dient de combinatie met nefrotoxische middelen, zoals aminoglycosiden, amfotericine B en ciclosporine A, vermeden te worden. Gelijktijdig gebruik van nieuwe HIV-remmers (de

proteaseremmers, ritonavir en saquinavir) en foscarnet geeft een verhoogde kans op nierfunctiestoornissen. Toegenomen vermindering van nierfunctie en hypocalciëmie zijn gerapporteerd na gelijktijdig gebruik van foscarnet en intraveneus pentamidine. Symptomatische hypocalciëmie bij gelijktijdig gebruik van foscarnet en pentamidine is gemeld.

Tijdens behandeling met foscarnet wordt gebruik van lisdiuretica ontraden.

Er is geen farmacokinetische interactie met zidovudine (AZT), ganciclovir, didanosine (ddI) of zalcitabine (ddC).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van foscarnet gedurende de zwangerschap bij de mens. In dierstudies veroorzaakt foscarnet skeletafwijkingen (zie rubriek 5.3).

Foscavir dient alleen aan zwangere vrouwen te worden toegediend wanneer dit absoluut noodzakelijk is, als er geen veiliger alternatief voorhanden is en als de behandeling niet uitgesteld kan worden.

Borstvoeding

Er wordt aanbevolen dat vrouwen met HIV infectie geen borstvoeding moeten geven om zo het overbrengen van HIV te voorkomen.

Het is niet bekend of foscarnet in de moedermelk wordt uitgescheiden. Daarom dienen vrouwen die met Foscavir behandeld worden geen borstvoeding te geven.

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

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van Foscavir op de rijvaardigheid. Bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van het optreden van bijwerkingen als duizeligheid, wat vaak voorkomt, en convulsies.

4.8 Bijwerkingen

De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt gerangschikt:

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).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer vaak: granulocytopenie.

Vaak: leukopenie; trombocytopenie.

Niet bekend: anemie; neutropenie.

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: sepsis.

Endocriene aandoeningen

Niet bekend: diabetes insipidus.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: anorexia; hypokaliëmie; hypomagnesiëmie; hypocalciëmie; hyperfosfatemie; hypofosfatemie.

Vaak: hyponatriëmie; bloedalkalische-fosfatase verhoogd; bloedlactaatdehydrogenase verhoogd.

Soms: acidose.

Psychische stoornissen

Vaak: agressie; agitatie; angst; verwardheid; depressie; nervositeit; onrust.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: duizeligheid; hoofdpijn; paresthesieën.

Vaak: coördinatie afwijkend; convulsie; hypo-aesthesie; onwillekeurige spiercontracties; neuropathie; tremoren.

Hartaandoeningen

Vaak: palpitaties.

Niet bekend: elektrocardiogram QT verlengd; ventriculaire aritmieën.

Bloedvataandoeningen

Vaak: hypertensie; hypotensie; tromboflebitis.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: diarree; misselijkheid; braken.

Vaak: buikpijn; obstipatie; dyspepsie.

Niet bekend: pancreatitis.

Lever- en galaandoeningen

Vaak: leverfunctiestoornissen; gammaglutamyltransferase verhoogd; alanine-aminotransferase verhoogd; aspartaataminotransferase verhoogd.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: huiduitslag.

Niet bekend: overgevoeligheidsreacties; pruritus; toxische epidermale necrolyse *.

* Een aantal gevallen van toxische epidermale necrolyse zijn gemeld bij patiënten die ook co-medicatie gebruikten waarbij een relatie met foscavir niet kan worden uitgesloten.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Niet bekend: myalgie; spierzwakte; myopathie; myositis; rhabdomyolyse.

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: nierfunctiestoornissen; acute nierinsufficiëntie; dysuria; polyurie; uremie.

Niet bekend: renale pijn.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: asthenie; rillingen; vermoeidheid; pyrexie.

Vaak: malaise; oedeem.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: genitale irritatie en ulceratie (bij mannen en vrouwen).

Onderzoeken

Zeer vaak: bloedcreatinine verhoogd; hemoglobine verlaagd.

Vaak: creatinineklaring, renaal verlaagd; electrocardiogram abnormaal.

Niet bekend: bloedamylase verhoogd; bloedcreatinefosfokinase verhoogd.

4.9 Overdosering

Overdosering is een aantal malen gerapporteerd. De hoogste dosis was ongeveer 20 x de normale dosering. Sommige gevallen van overdoseringen betroffen relatieve overdoseringen, waarbij de dosering niet tijdig was aangepast aan de verminderde nierfunctie van de patiënt.

Er zijn gevallen gerapporteerd waarbij de overdosis niet leidde tot klinische restverschijnselen.

De symptomen van een overdosering van Foscavir komen overeen met het bijwerkingenprofiel. De behandeling is symptomatisch. De eliminatie wordt bevorderd door hemodialyse. Een specifiek antidotum is niet bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antivirale middelen voor systemisch gebruik; direct werkende antivirale middelen; Fosfoninezuurderivaten, ATC-code: J05AD01.

Antivirale eigenschappen

Foscarnet is een antiviraal middel met een selectieve werking in celculturen tegen alle bekende menselijke virussen van de herpes groep (Herpes simplex type 1 en 2, Varicella zoster, Epstein-Barr en cytomegalovirus (CMV)) en sommige retrovirussen, inclusief het Humaan Immuno-deficiëntie Virus (HIV)). Foscarnet remt ook de virale DNA polymerasen van het hepatitis B virus.

Foscarnet is antiviraal werkzaam door een directe inhibitie van virus specifieke DNA polymerase en reverse transcriptase. Foscarnet hoeft niet gefosforyleerd te worden door thymidine kinase of andere kinases om werkzaam te zijn, en is daarom *in vitro* werkzaam bij HSV mutanten die thymidine kinase deficiënt zijn.

CMV stammen die resistent zijn tegen ganciclovir zijn meestal gevoelig voor foscarnet.

Testen *in vitro* zijn van beperkte waarde bij het voorspellen van de effectiviteit *in vivo*. De concentratie van foscarnet welke de replicatie van CMV in celculturen remt is afhankelijk van de proef-condities. De gemiddelde IC₅₀ voor foscarnet bij meer dan 100 CMV isolaten bedroeg ca. 270 µmol/l. Een reversibele toxiciteit voor humane cellen is waargenomen bij concentraties van 500-1000 µmol/l foscarnet.

Indien er geen klinische reactie op foscarnet is, dient het virusisolaat te worden onderzocht op gevoeligheid voor foscarnet.

Therapeutische eigenschappen

CMV-retinitis

Na inductiebehandeling met Foscavir gedurende 2-3 weken werd bij ca. 90% van de patiënten stabilisatie van de retina-afwijkingen bereikt. Bij de meerderheid van de patiënten met persisterende immunodeficiëntie komen recidieven voor, aangezien CMV meestal latente infectie veroorzaakt en

foscarnet slechts virustatisch werkzaam is. Instelling van een éénmaal daagse onderhoudsbehandeling in een dosering van 90-120 mg/kg/dag, na afloop van de inductiebehandeling stelt de progressie van de retinitis uit. Bij patiënten die onder onderhoudsbehandeling of na staken van de behandeling progressie van de retinitis vertonen is een volgende inductiebehandeling even effectief als de eerste kuur.

CMV-infecties in het hoge en lage maagdarmkanaal

Bij patiënten met een bewezen CMV-infectie in het hoge en lage maagdarmkanaal gaf een inductiebehandeling in een dosering van 2 x daags 90 mg per kg gedurende 2-4 weken een verbetering van de symptomen bij 80% van de patiënten en een macroscopische verbetering bij 72% van de patiënten. Bij 61% van de patiënten was bij microscopisch onderzoek de inflammatie verminderd. Bij 80% van de patiënten was het aantal CMV-virus 'inclusion bodies' sterk verminderd of niet meer aantoonbaar. Incidenteel is een onderhoudsbehandeling met foscarnet na een voltooide inductiebehandeling toegepast.

Aciclovir-resistente HSV infecties bij immuungecompromitteerde patiënten

In een prospectieve gerandomiseerde studie bij AIDS patiënten heelden de laesies in 11-25 dagen, waarbij de pijn reeds binnen 9 dagen volledig was verdwenen en HSV virus uitscheiding binnen 7 dagen stopte.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Verdeling

Zeven dagen na de beëindiging van de behandeling met foscarnet is een percentage van maximaal 20% van de cumulatieve intraveneuze dosis niet in de urine van de mens uitgescheiden en kan worden verondersteld te zijn opgeslagen in het bot(weefsel). De moleculaire overeenkomst met fosfaat en pyrofosfaat en het vermogen om metaal-ion complexen te vormen, inclusief die met calciumionen, zijn waarschijnlijk de redenen waarom foscarnet een snelle uitwisseling heeft met de calciumvoorraden, inclusief de anorganische botmatrix. De binding van foscarnet met de anorganische botmatrix heeft geen bekend effect op het beenmerg.

Binding aan humane plasma-eiwitten is gering, minder dan 20%. Het verdelingsvolume van foscarnet tijdens steady-state bedraagt 0,4-0,6 l/kg.

Foscarnet gaat over in de cerebrospinale vloeistof. Concentraties in de orde van grootte van 13-68% van de plasmaconcentratie zijn waargenomen bij HIV-geïnfecteerde patiënten.

Metabolisme

Er is geen metabole omzetting.

Eliminatie

Na intraveneuze toediening bij de mens neemt de foscarnet plasmaconcentratie af volgens een tri-exponentieel verloop met verschillende halfwaardetijden. De gemiddelde halfwaardetijden van de drie fasen bedroegen 0,45, 3,3 en 18 uur.

Foscarnet wordt geëlimineerd via de nieren door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. De renale klaring is ongeveer 150 ml/min.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Subcutane toediening van Foscarnet veroorzaakte bij ratten en konijnen afwijkingen aan het skelet bij een systemische blootstelling lager dan humaan therapeutische waarden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Zoutzuur (E507) en water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Verenigbaarheid met andere geneesmiddelen

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

Foscavir is wel verenigbaar met: natriumchloride 0,9%, glucose 5% en glucose 10%.

6.3 Houdbaarheid

Zonder opening van de verpakking: 3 jaar.

Indien verdunning van foscarnet niet onder strikt aseptische condities plaatsvindt, moet de houdbaarheid van de verdunning van uit microbiologisch oogpunt worden beperkt tot maximaal 12 uur bij kamertemperatuur (15-25°C), zie ook rubriek 6.6.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking van 1 glazen fles à 250 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Foscavir is een steriele, heldere en isotone infusievloeistof met een pH van 7.4.

Foscavir bevat geen conserveringsmiddel en wanneer de steriele afsluiting van een flacon eenmaal is verbroken dient de oplossing uit microbiologisch oogpunt binnen 24 uur te worden verbruikt. Zie ook rubriek 6.3.

Individueel bereide doseringen van foscarnet kunnen door de ziekenhuisapotheek onder aseptische condities worden overgebracht in plastic infuuszakken. De fysisch-chemische stabiliteit van foscarnet en gelijke verdunning daarvan met fysiologisch zout of glucose 5% in PVC-zakken is 7 dagen. De mate van aseptische werkcondities en validatie van de gebruikte methodes bepalen de *uiteindelijke* microbiologische houdbaarheid van een dergelijke bereiding.

Indien foscarnet op de huid of in de ogen terecht komt, kan dit lokale irritatie en een branderig gevoel veroorzaken. In dat geval dient het betreffende gebied ruim gespoeld te worden met water.

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

AstraZeneca BV
Louis Pasteurlaan 5
2719 EE Zoetermeer
Nederland
Tel.: 079 – 363 2222

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

Foscavir is in het register ingeschreven onder RVG 13057.

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

21 augustus 1989

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

31 mei 2010