

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Foscarnet Tillomed 24 mg/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing voor infusie bevat 24 mg foscarnetnatriumhexahydraat.
Elke fles van 250 ml bevat 6000 mg foscarnetnatriumhexahydraat.

Elke fles van 250 ml bevat 1375 mg (60 mmol) natrium als een bestanddeel van de werkzame stof.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie

Heldere en kleurloze oplossing, nagenoeg vrij van deeltjes

pH: tussen 7,2 en 7,6

Osmolaliteit: tussen 240 mOsmol/kg en 300 mOsmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Foscarnet Tillomed dient enkel te worden gebruikt bij patiënten met het verworven immunodeficiëntiesyndroom (aids).

- Levensbedreigende of oogbedreigende ziekte veroorzaakt door het cytomegalovirus (CMV). De behandeling met Foscarnet Tillomed dient alleen te worden gegeven als het cytomegalovirus is ontdekt.

- Voor acute, mucocutane infecties veroorzaakt door tegen aciclovir resistente herpesvirussen (HSV). De behandeling met Foscarnet Tillomed dient te worden gegeven als er geen medisch aanvaardbare therapeutische alternatieven zijn. Vanwege het risicoprofiel van de werkzame stof is een strikte indicatie vereist.

Als er een recidief optreedt, dient de resistentie tegen aciclovir te worden herbekeken.

De algemeen aanvaarde richtlijnen voor het juiste gebruik van geneesmiddelen om infecties met het cytomegalovirus of herpessimplexinfecties bij met hiv geïnfecteerde patiënten te behandelen, dienen te worden gevolgd.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Voor intraveneuze toediening.

Dosering

CMV-infectie:

Volwassenen:

Inductiebehandeling

Als behandeling van een CMV-infectie kan foscarnetnatriumhexahydraat worden toegediend als 60 mg/kg lichaamsgewicht 3 maal per dag (= Foscarnet Tillomed 2,5 ml/kg lichaamsgewicht, driemaal per dag) met een tussentijd van 8 uur of tweemaal per dag als 90 mg/kg lichaamsgewicht (Foscarnet Tillomed 3,75 ml/kg lichaamsgewicht tweemaal per dag) met een tussentijd van 12 uur.

De duur van het infuus met foscarnetnatriumhexahydraat 60 mg/kg lichaamsgewicht mag niet minder dan 1 uur bedragen en met foscarnetnatriumhexahydraat 90 mg/kg lichaamsgewicht niet minder dan 2 uur (zie "Wijze van toediening").

Onderhoudstherapie:

Om een recidief van een CMV-infectie te voorkomen, wordt een infuus met foscarnetnatriumhexahydraat in een dosis van 90-120 mg/kg lichaamsgewicht (= Foscarnet Tillomed 3,75 - 5 ml/kg lichaamsgewicht) eenmaal per dag gedurende 2 uur toegediend.

De therapie dient te worden opgestart met 90 mg foscarnetnatriumhexahydraat/kg en kan worden opgetitreerd tot 120 mg foscarnetnatriumhexahydraat/kg bij progressie van de retinitis en als Foscarnet Tillomed goed verdragen wordt.

Voor patiënten bij wie de retinitis erger wordt tijdens de onderhoudsbehandeling mag opnieuw een inductiebehandeling ingesteld worden. Zodra de patiënt stabiel is, kan de onderhoudsbehandeling met foscarnetnatriumhexahydraat opgestart worden.

Speciale populatie

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van foscarnetnatriumhexahydraat bij kinderen en jongeren onder 18 jaar zijn niet vastgesteld. Zie rubrieken 4.4 en 5.3 voor meer informatie

Oudere patiënten

Aangezien foscarnetnatriumhexahydraat door de nieren wordt uitgescheiden, dient te worden opgemerkt dat de nierfunctie verstoord kan zijn bij oudere patiënten ondanks normale serumcreatininegehalten. De nierfunctie wordt beoordeeld aan de hand van de berekening van de creatinineklaring. Voor het gebruik van foscarnetnatriumhexahydraat bij ouderen gelden dezelfde dosisaanpassingen zoals beschreven onder "Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie" in tabel 1 en 2.

Patiënten met nierinsufficiëntie

In geval van een verminderde nierfunctie dient de dosering te worden aangepast aan de creatinineklaring (zie tabel 1 en 2). De nierfunctie dient bij de uitgangssituatie en op regelmatige tijdstippen tijdens de behandeling gecontroleerd te worden. De dosering dient dienovereenkomstig te worden berekend (zie rubriek 4.4).

De creatinineklaring kan als volgt worden berekend op basis van de serumcreatinineconcentratie:

Mannen: $Cl_{\text{creat}} \text{ [ml/min/kg]} = \frac{140 - \text{leeftijd [jaren]}}{72} \times \text{serumcreatinineconcentratie (mg/dl)}$

Vrouwen: $Cl_{\text{creat}} \text{ [ml/min/kg]} = 0,85 \times Cl_{\text{creat}} \text{ [mannen]}$

Tabel 1 Doseringsschema bij nierinsufficiëntie voor initiële behandeling van een CMV-infectie.

Dosering foscarnetnatriumhexahydraat *				
Creatinineklaring (ml/min/kg lichaamsgewicht)	90 mg/kg lichaamsgewicht (duur van het infuus: min. 2 uur)	Met een tussentijd van	60 mg/kg lichaamsgewicht (duur van het infuus: min. 1 uur)	Met een tussentijd van
> 1,4	90	12 uur	60	8 uur
1,4 ≥ - > 1	70	12 uur	45	8 uur
1 ≥ - > 0,8	50	12 uur	35	8 uur
0,8 ≥ - > 0,6	80	24 uur	40	12 uur
0,6 ≥ - > 0,5	60	24 uur	30	12 uur
0,5 ≥ - ≥ 0,4	50	24 uur	25	12 uur
< 0,4	Geen behandeling aanbevolen			

Tabel 2 Doseringsschema bij nierinsufficiëntie voor onderhoudsbehandeling van een CMV-infectie.

Dosering foscarnetnatriumhexahydraat *				
Creatinine- klaring (ml/min/kg lichaamsgewicht)	90 mg/kg lichaamsgewicht (duur van het infuus: min. 2 uur)	Met een tussentijd van	120 mg/kg lichaamsgewicht (duur van het infuus: min. 2 uur)	Met een tussentijd van
> 1,4	90	24 uur	120	24 uur
1,4 ≥ - > 1	70	24 uur	90	24 uur
1 ≥ - > 0,8	50	24 uur	65	24 uur
0,8 ≥ - > 0,6	80	48 uur	105	48 uur
0,6 ≥ - > 0,5	60	48 uur	80	48 uur
0,5 ≥ - ≥ 0,4	50	48 uur	65	48 uur
< 0,4	Geen behandeling aanbevolen			

* Opmerking: De gegevens zijn gebaseerd op farmacokinetische studies na een enkelvoudige dosis foscarnetnatriumhexahydraat bij patiënten met een uiteenlopende graad van nierfunctiestoornis.

Foscarnet Tillomed wordt niet aanbevolen voor dialysepatiënten, aangezien er geen doseringsrichtlijnen zijn opgesteld.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Duur van de behandeling

De duur van de inductiebehandeling van een CMV-infectie wordt bepaald door de klinische respons en bedraagt doorgaans ongeveer 2 tot 3 weken.

Om een recidief te voorkomen, wordt er daarna overgestapt op een onderhoudsbehandeling. Deze behandeling duurt langer, minstens 6 maanden en mogelijk zelfs wel levenslang.

De beslissing of een onderhoudsbehandeling dient te worden stopgezet, moet gebaseerd zijn op de algemeen aanvaarde huidige behandelingsrichtlijnen.

Herpes-infectie:

Dosering

Volwassenen:

Een tegen aciclovir resistente herpesinfectie wordt driemaal daags behandeld met foscarnetnatriumhexahydraat 40 mg/kg lichaamsgewicht (= 3 maal 1,7 ml Foscarnet Tillomed/kg lichaamsgewicht), drie maal per dag met een tussentijd van 8 uur.

De duur van het infuus mag niet minder dan 1 uur bedragen (zie "Wijze van toediening").

Speciale populatie

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van foscarnet natriumhexahydraat bij kinderen en jongeren onder 18 jaar zijn niet vastgesteld. Zie rubriek 4.4 en 5.3 voor meer informatie

Ouderen

Aangezien foscarnetnatriumhexahydraat door de nieren wordt uitgescheiden, dient te worden opgemerkt dat de nierfunctie verstoord kan zijn bij oudere patiënten ondanks normale serumcreatininegehalten. De nierfunctie wordt bepaald aan de hand van de berekening van de creatinineklaring. Dezelfde dosistitraties zijn van toepassing op het gebruik van foscarnetnatrium bij de ouderen als beschreven in "Patiënten met nierinsufficiëntie" in Tabel 3.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Als de nierfunctie verstoord is, dient de dosering van de creatinineklaring te worden aangepast (zie Tabel 3; voor de berekening van de creatinineklaring raadpleegt u de formule in het deel voor de CMV-infectie). De nierfunctie dient bij de uitgangssituatie en op regelmatige tijdstippen tijdens de behandeling gecontroleerd te worden. De dosis dient dienovereenkomstig te worden berekend.

Tabel 3: Doseringsschema voor nierinsufficiëntie bij de behandeling van een herpesinfectie

Creatinineklaring (ml/min/kg lichaamsgewicht)	Dosering foscarnetnatriumhexahydraat *	
	40 mg/kg lichaamsgewicht (duur van het infuus: min. 1 uur)	Met een tussentijd van
> 1,4	40	8 uur
1,4 ≥ - > 1	30	8 uur
1 ≥ - > 0,8	20	8 uur
0,8 ≥ - > 0,6	25	12 uur
0,6 ≥ - > 0,5	20	12 uur
0,5 ≥ - ≥ 0,4	15	12 uur
< 0,4	Geen behandeling aanbevolen	

* Opmerking: De gegevens zijn gebaseerd op farmacokinetische studies na een enkelvoudige dosis foscarnetnatriumhexahydraat bij patiënten met een uiteenlopende graad van nierfunctiestoornis.

Foscarnetnatriumhexahydraat wordt niet aanbevolen voor dialysepatiënten, aangezien er geen doseringsrichtlijnen zijn opgesteld.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er is geen dosistitratie vereist bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Duur van de behandeling

Behandeling van een aciclovir resistente herpesinfectie moet net zo lang worden uitgevoerd tot er een volledige remissie van de laesies (volledige re-epithelialisatie) is opgetreden. Dit vereist doorgaans een behandelingsperiode van 2 tot 3 weken. Als er na een behandelingsperiode van

1 week geen effect is, dient de verhouding tussen baten en risico's van een verdere behandeling kritisch te worden bekeken.

Het voorkomen van een recidief na een tegen aciclovir resistente herpesinfectie behandeld met foscarnetnatriumhexahydraat is onvoldoende onderzocht. Als er een recidief optreedt, dient de resistentie te worden herbekeken.

Wijze van toediening

Foscarnet Tillomed mag **niet** worden toegediend als een kortdurende intraveneuze injectie.

Wanneer de injectie via een centrale ader wordt toegediend, is het niet nodig om de infuusoplossing te verdunnen. Wanneer de injectie via een perifere ader wordt toegediend, dient de infuusoplossing te worden verdund vóór gebruik (zie rubriek 6.6 voor instructies over verdunning).

Voor meer informatie over het bereiden en het bewaren van de gebruiksklare oplossing, zie rubriek 6.2 en 6.4.

Hydratatie

De niertoxiciteit van foscarnetnatriumhexahydraat kan worden verminderd door voldoende vochtinname. Vóór de eerste toediening van Foscarnet Tillomed moet voldoende diurese worden gewaarborgd door 0,5 - 1 liter 0,9% natriumchlorideoplossing toe te dienen. Daarna moet bij elk infuus 0,5 - 1 liter 0,9% natriumchlorideoplossing gegeven worden. Aan therapietrouwe patiënten kan ook oraal voldoende vocht worden gegeven. Voordat de behandeling met Foscarnet Tillomed wordt opgestart, moet het klinisch manifeste vochttekort aangevuld zijn.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Foscarnet Tillomed dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Aangezien een nierfunctiestoornis om het even wanneer tijdens de toediening van Foscarnet Tillomed kan optreden, dient het serumcreatininegehalte om de andere dag te worden gecontroleerd tijdens de inductiebehandeling en wekelijks tijdens de onderhoudsbehandeling. De juiste dosisaanpassingen dienen te worden uitgevoerd naargelang van de nierfunctie. Alle patiënten dienen voldoende gehydrateerd te blijven (zie rubriek 4.2). De nierfunctie van patiënten met een nierziekte of die gelijktijdig met andere nefrotoxische geneesmiddelen behandeld worden, moet nauwlettend worden gevolgd (zie rubriek 4.5).

Doordat foscarnetnatriumhexahydraat de neiging heeft om bivalente metaalionen zoals calcium te cheleren, kan de toediening van Foscarnet Tillomed gepaard gaan met een acute daling van het geïoniseerd serumcalcium, evenredig met de snelheid van het Foscarnet Tillomed-infuus, wat mogelijk niet te zien is in de totale serumcalciumspiegels. De elektrolyten, vooral calcium en magnesium, moeten vóór en tijdens de behandeling met Foscarnet Tillomed beoordeeld worden. Eventuele tekorten dienen te worden gecorrigeerd.

Foscarnetnatriumhexahydraat 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 bekende verlenging van hartgeleidingsintervallen, in het bijzonder QTc, patiënten met significante elektrolytenstoornissen (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie), bradycardie, evenals patiënten met onderliggende hartziekten zoals congestief hartfalen, of die geneesmiddelen

innemen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, dienen nauwlettend te worden gecontroleerd vanwege het verhoogde risico op ventriculaire aritmie. Patiënten dienen te worden geadviseerd hartklachten onmiddellijk te melden.

Foscarnetnatriumhexahydraat wordt afgezet in de tanden, botweefsel en kraakbeen. Uit dieronderzoek is gebleken dat de afzetting groter is bij jongere dieren. De veiligheid van foscarnetnatriumhexahydraat en het effect ervan op de skeletontwikkeling zijn nog niet onderzocht bij kinderen. Zie rubriek 5.3.

Insulten, die gerelateerd zijn aan wijzigingen in plasmamaterialen en elektrolyten, zijn in verband gebracht met de behandeling met foscarnetnatriumhexahydraat. Er zijn gevallen van status epilepticus gemeld. Daarom dienen de patiënten zorgvuldig te worden gecontroleerd op dit soort veranderingen en de mogelijke gevolgen ervan. Mineraal- en elektrolytensupplementen kunnen nodig zijn.

Het gebruik van foscarnet dient te worden vermeden ingeval de patiënt geen zoutbelasting verdraagt (bv. bij cardiomyopathie).

Foscarnetnatriumhexahydraat wordt in hoge concentraties uitgescheiden in de urine en kan gepaard gaan met aanzienlijke irritatie en/of ulceratie van de genitalia. Om irritatie en ulceratie te voorkomen, wordt aanbevolen bijzondere aandacht te schenken aan persoonlijke hygiëne en de genitalia na elke mictie te reinigen.

Als de patiënten paresthesie van de extremiteiten of nausea ervaren, wordt aangeraden om de snelheid van de infusie te verlagen.

Wanneer diuretica aangewezen zijn, worden thiaziden aangeraden.

Ontwikkeling van resistentie: Ingeval de toediening van Foscarnet Tillomed niet leidt tot een therapeutische respons of leidt tot een verslechterde toestand na een aanvankelijke respons, kan dit resulteren uit een verminderde gevoeligheid van virussen voor foscarnetnatriumhexahydraat. In dat geval dient de beëindiging van de behandeling met Foscarnet Tillomed en een overstap op een ander geschikt geneesmiddel te worden overwogen.

Dit geneesmiddel bevat 1375 mg natrium per fles van 250 ml, wat overeenstemt met 69% van de door de WGO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

De maximale dagelijkse onverdunde dosis van dit middel tijdens de onderhoudsbehandeling (d.w.z. 120 mg/kg/dag) voor een patiënt die 70 kg weegt, stemt overeen met 96% van de door de WGO aanbevolen maximale dagelijkse inname voor natrium.

De maximale dagelijkse dosis van dit middel tijdens de onderhoudsbehandeling (d.w.z. 120 mg/kg/dag) verdund met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing tot een concentratie van 12 mg/ml voor een patiënt die 70 kg weegt, stemt overeen met 158% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium.

Foscarnet Tillomed wordt geacht een hoog natriumgehalte te bevatten. Hiermee dient in het bijzonder rekening te worden gehouden bij patiënten die een zoutarm dieet volgen.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aangezien foscarnetnatriumhexahydraat de nierfunctie kan aantasten, kan extra toxiciteit optreden wanneer gebruikt in combinatie met andere nefrotoxische geneesmiddelen zoals aminoglycosiden, amfotericine B, ciclosporine A, aciclovir, methotrexaat en tacrolimus.

Daarnaast, omdat foscarnetnatriumhexahydraat de serumgehalten van geïoniseerd calcium kan verlagen, is uiterste voorzichtigheid geboden wanneer het middel samen met andere werkzame stoffen wordt gebruikt waarvan bekend is dat ze de serumgehalten van calcium beïnvloeden, zoals i.v. pentamidine. Tijdens de gelijktijdige behandeling met foscarnetnatriumhexahydraat en i.v. pentamidine werden nierinsufficiëntie en symptomatische hypocalciëmie (tekenen van Trousseau en van Chvostek) waargenomen. Een abnormale nierfunctie werd gemeld bij gebruik van foscarnetnatriumhexahydraat in combinatie met ritonavir en/of saquinavir.

Door het mogelijke hogere risico op QT-verlenging en Torsade de Pointes dient de combinatie van Foscarnet Tillomed met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, met name klasse IA (bv. kinidine) en III (bv. amiodaron, sotalol), antiaritmica of neuroleptica vermeden te worden. In het geval van gelijktijdige toediening is nauwlettende hartbewaking nodig.

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

Farmaceutische interacties (onverenigbaarheden voor infusie) worden beschreven in rubriek 6.2.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

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

Er zijn geen effecten op de vruchtbaarheid waargenomen bij dieronderzoek (zie rubriek 5.3).

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden en seksueel actieve mannen moeten tijdens en tot 6 maanden na de behandeling doeltreffende anticonceptie gebruiken.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van foscarnetnatriumhexahydraat bij zwangere vrouwen.

Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Foscarnet Tillomed wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van foscarnetnatriumhexahydraat in de moedermelk.

Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat foscarnetnatriumhexahydraat in de melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor bijzonderheden).

Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Foscarnet Tillomed mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met foscarnet moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

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

Foscarnetnatriumhexahydraat heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Door de ziekte zelf en door mogelijke bijwerkingen van foscarnet (zoals duizeligheid en convulsies, zie rubriek 4.8) kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen aangetast zijn. De arts wordt aangeraden om dit probleem met de patiënt te bespreken en op basis van de ziekte-toestand en de tolerantie van het geneesmiddel individuele aanbevelingen te geven.

4.8. Bijwerkingen

De meeste patiënten die Foscarnet Tillomed krijgen, zijn ernstig immuungecompromiteerd en lijden aan ernstige virale infecties. De fysieke toestand van de patiënt, de ernst van de onderliggende ziekte, andere infecties en gelijktijdige behandelingen leiden allemaal tot bijwerkingen die tijdens het gebruik van Foscarnet Tillomed waargenomen worden.

De bijwerkingen die zijn gerapporteerd met foscarnetnatriumhexahydraat tijdens klinische onderzoeken en de postmarketing-surveillance worden in onderstaande tabel getoond. Ze zijn onderverdeeld in systeem/orgaanklasse (SOC) en in volgorde van frequentie, waarbij gebruik wordt gemaakt van de volgende conventie: 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 onderzoeken niet consequent aandacht werd besteed aan hydratatie en de elektrolytenbalans; de frequentie van bepaalde bijwerkingen zal lager zijn wanneer de huidige aanbevelingen worden gevolgd (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Tabel 4: Frequentie van bijwerkingen.

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Frequentie	Bijwerking
Bloed- lymfestelselaandoeningen en	Zeer vaak	Granulocytopenie, anemie
	Vaak	Leukopenie, trombocytopenie, neutropenie
	Soms	Pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Sepsis
	Niet bekend	Overgevoeligheid (inclusief anafylactische reacties), anafylactoïde reacties
Endocriene aandoeningen	Niet bekend	Diabetes insipidus
Voedings- stofwisselingsstoornissen en	Zeer vaak	Verminderde eetlust, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie
	Vaak	Hyperfosfatemie, hyponatriëmie, hypofosfatemie, alkalische fosfatase in het bloed verhoogd, lactaatdehydrogenase in het bloed verhoogd, hypercalciëmie, dehydratatie
	Soms	Acidose
	Niet bekend	Hypernatriëmie
Psychische stoornissen	Vaak	Agressie, angst, agitatie, verwardheid, depressie, zenuwachtigheid

Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie
	Vaak	Abnormale coördinatie, convulsie, hypoesthesie, onvrijwillige spiersamentrekkingen, perifere neuropathie, tremor
	Niet bekend	Encefalopathie
Hartaandoeningen	Vaak	Hartkloppingen, tachycardie
	Niet bekend	QT-verlenging op het electrocardiogram, ventriculaire aritmie, Torsade de Pointes
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie, hypotensie, tromboflebitis ^a
Maag-darmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree, nausea, braken
	Vaak	Buikpijn, constipatie, dyspepsie, pancreatitis, maag-darmbloeding
	Niet bekend	Slokdarmzweer
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Abnormale leverfunctie
Huid- onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Huiduitslag
	Vaak	Pruritus
	Soms	Urticaria, angio-oedeem
	Niet bekend	Erythema multiforme, toxische epidermale necrolyse, syndroom van Stevens-Johnson ^b
Skeletspierstelsel- bindweefselaandoeningen	Vaak	Myalgie
	Niet bekend	Spierzwakte, myopathie, myositis, rabdomyolyse
Nier- urine- wegaandoeningen	Vaak	Nierinsufficiëntie, acuut nierfalen, dysurie, polyurie, proteïnurie
	Soms	Renale tubulaire ziekte, glomerulonefritis, nefrotisch syndroom
	Niet bekend	Nierpijn, renale tubulaire acidose, renale tubulaire necrose, acute renale tubulaire necrose, kristal nefropathie, hematurie
Voortplantingsstelsel- borstaandoeningen	Vaak	Genitaal ongemak en genitale ulceratie ^c
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Asthenie, koude rillingen, vermoeidheid, pyrexie
	Vaak	Malaise, oedeem, pijn op de borst ^d , pijn op de injectieplaats, ontsteking van de injectieplaats
	Niet bekend	Extravasatie
Onderzoeken	Zeer vaak	Verhoogd creatininegehalte in het bloed, verlaagd hemoglobinegehalte
	Vaak	Verlaagde renale creatinineklaring, abnormaal electrocardiogram, verhoogde gammaglutamyltransferase, verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde lipase

	Soms	Verhoogde amylase, verhoogde creatinefosfokinase in het bloed
--	------	---

^aTromboflebitis in de perifere aderen na een infuus met een onverdunde foscarnetnatriumhexahydraatoplossing is waargenomen.

^b Gevallen van vesiculobulleuze huiduitslag inclusief erythema multiforme, toxische epidermale necrolyse en het syndroom van Stevens-Johnson zijn gerapporteerd. In de meeste gevallen namen patiënten andere geneesmiddelen die in verband werden gebracht met toxische epidermale necrolyse of het syndroom van Stevens-Johnson.

^cFoscarnetnatriumhexahydraat wordt in hoge concentraties uitgescheiden in de urine en dit kan gepaard gaan met aanzienlijke irritatie en ulceratie in de genitale streek, vooral na een langdurige behandeling.

^dVoorbijgaande pijn op de borst is gerapporteerd als onderdeel van de infusiereacties op foscarnetnatriumhexahydraat.

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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl

4.9. Overdosering

Overdosering werd gerapporteerd tijdens het gebruik van foscarnetnatriumhexahydraat, met als hoogste dosis een dosis die ongeveer 20 maal de aanbevolen dosis was. Sommige gevallen waren relatieve overdoseringen. De gebruikte dosis van de werkzame stoffen werd namelijk niet meteen aangepast voor patiënten met een verminderde nierfunctie.

Er zijn gevallen gerapporteerd waarbij geen klinische gevolgen door de overdosering werden vastgesteld.

De symptomen die gerapporteerd werden bij een overdosering met foscarnetnatriumhexahydraat komen overeen met het bekende bijwerkingenprofiel van de werkzame stof (zie rubriek 4.8).

Hemodialyse verhoogt de eliminatie van foscarnetnatriumhexahydraat en kan nuttig zijn in voorkomende gevallen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antivirale middelen voor systemisch gebruik; direct werkende antivirale middelen; afgeleide producten van fosfonzuur, ATC-code: J05AD01.

Foscarnetnatriumhexahydraat is een breedwerkend antiviraal middel dat alle bekende humane virussen van de herpesgroep remt: herpes-simplexvirus type 1 en 2, humaan herpesvirus 6, varicellazostervirus, Epstein-Barrvirus en cytomegalovirus (CMV) en bepaalde retrovirussen, inclusief het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) in concentraties die de normale celgroei niet aantasten. Foscarnetnatriumhexahydraat remt ook de virale DNA-polymerase van het hepatitis B-virus.

Foscarnetnatriumhexahydraat heeft een virostatisch effect tegen cytomegalovirussen en herpesvirussen. Het onderdrukt m.a.w. de groei van de virussen, maar kan geen cytomegalovirussen of herpesvirussen elimineren. De resultaten die verkregen zijn middels klinische isolaten in vitro voor een 50% omkeerbare remming van de cytomegalovirusreproductie (IC₅₀) bedroegen gemiddeld 270 µmol/l. Tegen HSV-1 en HSV-2 schommelden de IC₅₀-waarden tussen 10 µmol/l en 130 µmol/l. De IC₅₀ voor de remming van de normale groei van humane cellen is 1000 µmol/l foscarnetnatriumhexahydraat.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De plasmawaarden die zijn gemeten in een klinische studie met een continu intraveneus infuus van 16 g/24 u (0,13 - 0,19 mg/kg lichaamsgewicht/min) foscarnetnatriumhexahydraat zijn 75-265 µmol foscarnet/l (= foscarnetnatriumhexahydraat 22,5 - 79,5 mg/l). Met een continu infuus wordt steady state bereikt na ongeveer 2 dagen.

Distributie

Er wordt gebruikgemaakt van het plasmaconcentratie-tijdprofiel met behulp van een model met meerdere compartimenten om de situatie te beschrijven na een enkelvoudige i.v. toediening van foscarnetnatriumhexahydraat bij mensen. Het distributievolume bedraagt 0,4 - 0,6 l/kg lichaamsgewicht en de concentratie die wordt bereikt in de cerebrospinale vloeistof is 10 - 70% van de plasmaconcentratie. De plasma-eiwitbinding is minder dan 20%.

Biotransformatie

Foscarnetnatriumhexahydraat wordt niet gemetaboliseerd.

Eliminatie

Foscarnetnatriumhexahydraat wordt uitsluitend via de nieren uitgescheiden via glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. De renale klaring bedraagt ongeveer 150 ml/min. De plasmahalfwaardetijd bij een normale nierfunctie is 2 tot 4 uur.

De terminale halfwaardetijd bedraagt 1 tot 8 dagen, wat waarschijnlijk te wijten is aan de trage afgifte van foscarnetnatriumhexahydraat uit de botten.

Tabel 5 geeft de farmacokinetische parameters weer die bepaald zijn voor de initiële behandeling van CMV-infecties bij aidspatiënten voor de tweemaal daagse en driemaal daagse toediening van foscarnetnatriumhexahydraat.

Tabel 5

Parameter	Driemaal daagse dosis van 60 mg/kg lichaamsgewicht om de 8 uur *	Tweemaal daagse dosis van 90 mg/kg lichaamsgewicht om de 12 uur *
C _{max} bij distributie-evenwicht (µM)	589 ± 192 (24)	623 ± 132 (19)
C _{min} bij distributie-evenwicht (µM)	114 ± 91 (14)	63 ± 57 (17)
Distributievolume (l/kg)	0,41 ± 0,13 (12)	0,52 ± 0,20 (18)
Plasmahalfwaardetijd (u)	4,0 ± 2,0 (24)	3,3 ± 1,4 (18)
Totale lichaamsklaring (l/u)	6,2 ± 2,1 (24)	7,1 ± 2,7 (18)
Renale klaring (l/u)	5,6 ± 1,9 (5)	6,4 ± 2,5 (13)
Verhouding CSF/plasma	0,69 ± 0,19 (9)**	0,66 ± 0,11 (5)***

* Gemiddelde ± standaardafwijking (aantal onderzochte patiënten) voor elke parameter

** 50 mg/kg lichaamsgewicht om de 8 uur gedurende 28 dagen; stalen zijn afgenomen 3 uur na het einde van de 1 uur durende infusie

*** 90 mg/kg lichaamsgewicht om de 12 uur gedurende 28 dagen; stalen zijn afgenomen 1 uur na het einde van de 2 uur durende infusie

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Chronische toxiciteit

Uit studies van de chronische toxiciteit is gebleken dat toxische effecten vooral de nieren en botten treffen.

Bij honden en ratten werd tubulaire atrofie waargenomen na hoge i.v. doses (15 en 180 mg/kg lichaamsgewicht) met foscarnetnatriumhexahydraat. Het werkingsmechanisme voor nierschade is momenteel onbekend.

Osteologische veranderingen zijn beschreven als een verhoogde osteoclastische activiteit en botresorptie. Ongeveer 20% van het toegediende geneesmiddel wordt geabsorbeerd in de botten en het kraakbeen. De afzetting is groter bij jonge dieren en dieren in de groei. Dit effect is enkel bij honden waargenomen. Eén verklaring voor deze veranderingen is mogelijk dat foscarnetnatriumhexahydraat wordt opgenomen in de hydroxyapatiet door de structurele gelijkenis met fosfaat.

Uit autoradiografisch onderzoek blijkt dat foscarnetnatriumhexahydraat een duidelijke affiniteit voor botweefsel heeft. Uit regeneratieonderzoek blijkt dat de botveranderingen omkeerbaar zijn. Van foscarnetnatriumhexahydraat is aangetoond dat het een invloed heeft op de ontwikkeling van tandglazuur bij muizen en ratten. De effecten van deze afzetting op de skeletontwikkeling zijn niet bestudeerd.

Andere ongewone bevindingen waren een verminderde hemoglobineconcentratie en een verstoorde glazuurvorming op de snijtanden bij ratten (studie van 6 maanden).

Carcinogeniciteit

Het carcinogeen potentieel van foscarnetnatriumhexahydraat is onderzocht bij muizen en ratten na orale toediening (respectievelijk 250 en 500 mg/kg lichaamsgewicht). Er waren geen indicaties van carcinogene effecten bij zowel de muizen als de ratten.

Doordat foscarnetnatriumhexahydraat de DNA-polymerase remt en door de daaraan gerelateerde genotoxiciteit bij hoge concentraties, kan het carcinogeen potentieel van een langdurige infuusbehandeling met hoge doses foscarnetnatriumhexahydraat niet worden uitgesloten.

Mutageniciteit

De volgende mutageniciteitsonderzoeken werden uitgevoerd met foscarnetnatriumhexahydraat:

Ames-test, muislymfoomtest, SCE-test en test op chromosoomafwijkingen in CHO-cellen, celtransformatietest en micronucleustest bij muizen.

Foscarnetnatriumhexahydraat vertoonde geen genotoxische effecten bij de Ames-test, de muislymfoomtest en bij de bepaling van de SCE in CHO-cellen. Er werd vastgesteld dat de frequentie van de chromosoomafwijkingen in CHO-cellen verhoogd was bij hoge concentraties foscarnet (3,3 mmol/l zonder en 10 mmol/l met metabole activering). Foscarnetnatriumhexahydraat was ook actief in de celtransformatietest.

Er werden geen tekenen van een statistisch significante toename van het aantal polychromatische erythrocyten met micronuclei waargenomen bij de micronucleustest in een dosis van 175 mg/kg foscarnetnatriumhexahydraat/kg lichaamsgewicht i.v., maar wel in de

maximale verdraagbare dosis van 350 mg foscarnetnatriumhexahydraat/kg lichaamsgewicht i.v.

De resultaten van deze studies wijzen op een genotoxisch potentieel van deze stof in hoge doses.

Reproductieve toxicologie

Uit onderzoek naar teratogeniciteit bij ratten en konijnen bleek een hogere incidentie van skeletafwijkingen na toediening van foscarnetnatriumhexahydraat. Uit vruchtbaarheidsonderzoek en een peri- en postnatale studie bij ratten bleek dat de bijwerkingen niet konden worden toegeschreven aan foscarnetnatriumhexahydraat. In deze studies schommelen de s.c. toegediende doses foscarnetnatriumhexahydraat tussen 75 en 150 mg/kg lichaamsgewicht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Zoutzuur, verdund (voor pH-aanpassing)

Water voor injecties

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Foscarnet Tillomed is niet verenigbaar met een glucose-oplossing van $\geq 30\%$, Ringer-acetaat, amfotericine B, aciclovirnatrium, ganciclovir, pentamidine-isethionaat, trimethoprim-sulfamethoxazol en vancomycinehydrochloride. Foscarnet Tillomed is ook niet verenigbaar met elektrolytenoplossingen die divalente kationen zoals Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} bevatten. Het wordt aanbevolen om andere geneesmiddelen niet op hetzelfde moment via dezelfde lijn toe te dienen.

Foscarnet Tillomed mag niet samen met andere geneesmiddelen via dezelfde infuuscanule toegediend worden.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3. Houdbaarheid

Ongeopend:

2 jaar

Na opening:

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode van opening de kans op microbiële contaminatie uitsluit. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en de bewaarcondities bij gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Na verdunning:

Het is aangetoond dat de oplossing gedurende 36 uur bij 2-8 °C en 20-25 °C chemisch en fysisch stabiel is, wanneer ze verdund wordt van 24 mg/ml tot 12 mg/ml foscarnetnatriumhexahydraat in pvc zakken.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden deze normaal niet langer zijn dan 24 uur bij

2 tot 8 °C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Foscarnet Tillomed mag niet beneden 8 °C worden bewaard omdat het middel bij lagere temperaturen kan neerslaan. Bezinksel blijft zelfs als de oplossing is ingevroren en weer ontdooid.

Dit middel kan ook weer klaar voor gebruik worden gemaakt als het per ongeluk in de koelkast is bewaard of als de oplossing voor infusie is blootgesteld aan temperaturen beneden het vriespunt. In dat geval moet de fles een aantal keer hard worden geschud en gedurende 4 uur bij kamertemperatuur worden bewaard tot alle bezinksel volledig is opgelost.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Oplossing voor infusie van 250 ml in een glazen fles en broombutylrubberen stop met aluminium verzegeling en plastic afneembare dop.

Verpakkingsgrootten: 1 fles en 10 flessen

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Elke fles Foscarnet Tillomed is uitsluitend bedoeld om één patiënt met één enkele infusie te behandelen.

Wanneer het middel in een perifere ader wordt toegediend, dient de oplossing te worden verdund van 24 mg/ml foscarnetnatriumhexahydraat tot 12 mg/ml foscarnetnatriumhexahydraat voorafgaand aan het gebruik ervan met 50 mg/ml (5%) glucose-oplossing of 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing.

Individueel verstrekte doses van Foscarnet Tillomed dienen aseptisch te worden overgebracht in plastic infuuszakken (pvc zakken) door de ziekenhuisapotheek en te worden verdund met gelijke delen van 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing of 50 mg/ml (5%) glucose-oplossing.

Toevallig contact van foscarnetnatriumhexahydraat met de huid en de ogen kan plaatselijke irritatie en een brandend gevoel veroorzaken. Het desbetreffende gebied dient met veel water te worden afgespoeld.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstrasse 5/5a
12529 Schönefeld
Duitsland

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

RVG 126941

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING
VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 augustus 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST