

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Foscarnet Tillomed 24 mg/ml Infusionslösung

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml der Infusionslösung enthält 24 mg Foscarnet-Natriumhexahydrat.

Jede 250-ml-Durchstechflasche enthält 6000 mg Foscarnet-Natriumhexahydrat.

Jede Durchstechflasche mit 250 ml enthält 1375 mg (60 mmol) Natrium als sonstigen Bestandteil mit bekannter Wirkung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3 DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Klare und farblose Lösung, praktisch frei von Partikeln

pH-Wert: zwischen 7,2 und 7,6

Osmolalität: zwischen 240 mOsmol/kg und 300 mOsmol/kg

4 KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- Lebens- bzw. augenlichtbedrohende Erkrankung, verursacht durch Cytomegalievirus (CMV). Die Behandlung mit Foscarnet Tillomed darf nur erfolgen, wenn das Cytomegalievirus nachgewiesen wurde.

- Bei akuten, mukokutanen Infektionen, verursacht durch aciclovirresistente Herpesviren (HSV). Die Behandlung mit Foscarnet Tillomed darf nur erfolgen, wenn keine medizinisch akzeptablen therapeutischen Alternativen gibt. 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 Einsatz von Arzneimitteln zur Behandlung von Cytomegalievirus oder Herpes simplex-Infektionen bei HIV-infizierten Patienten müssen beachtet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Dosierung

CMV-Infektion:

Erwachsene:

Induktionsbehandlung

Foscarnet-Natriumhexahydrat kann zur Behandlung einer CMV-Infektion 3-mal täglich mit 60 mg/kg Körpergewicht (= 3-mal 2,5 ml Foscarnet Tillomed/kg KG) in einem Abstand von 8 Stunden oder 2-mal täglich mit 90 mg/kg KG (=2-mal 3,75 ml Foscarnet Tillomed/kg KG) in einem Abstand von 12 Stunden verabreicht werden.

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

Erhaltungsbehandlung:

Zur Rezidivprophylaxe einer CMV-Infektion wird einmal täglich eine Infusion mit 90 - 120 mg Foscarnet-Natriumhexahydrat/kg KG (= 3,75 - 5 ml Foscarnet Tillomed/kg KG) über 2 Stunden verabreicht.

Die Therapie ist mit 90 mg Foscarnet-Natriumhexahydrat/kg zu beginnen und kann, wenn die Retinitis progredient ist und Foscarnet Tillomed gut vertragen wird, bis auf 120 mg Foscarnet-Natriumhexahydrat/kg hochtitriert werden.

Patienten, bei denen sich die Erkrankung unter der Erhaltungsbehandlung verschlechtert, können wieder mit dem Induktionsschema behandelt werden. Nach der Stabilisierung der Patienten kann die Erhaltungsbehandlung mit Foscarnet-Natriumhexahydrat eingeleitet werden.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Foscarnet-Natriumhexahydrat 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 Foscarnet-Natriumhexahydrat über die Nieren ausgeschieden wird, ist zu beachten, 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 Foscarnet-Natriumhexahydrat 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 an die Kreatinin-Clearance angepasst werden (siehe Tab. 1 + 2). Die Nierenfunktion ist zu Beginn und regelmäßig während der Therapie zu kontrollieren und die Dosierung entsprechend zu berechnen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Männer: $Cl_{Kreat} [ml/min/kg KG] = \frac{140 - \text{Alter [Jahre]}}{72} \times \text{Serum-Kreatinin-Konzentration [mg/dl]}$

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

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

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

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

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

* Hinweis: Die Daten basieren auf Studien zur Pharmakokinetik nach einmaliger Verabreichung von Foscarnet-Natriumhexahydrat bei Patienten mit unterschiedlich stark eingeschränkter Nierenfunktion. Foscarnet Tillomed wird für dialysepflichtige Patienten nicht empfohlen, da bisher keine Richtlinien für die Dosierung erarbeitet wurden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Induktionsbehandlung 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 Erhaltungsbildung überzugehen. Diese ist langfristig über mindestens 6 Monate, möglicherweise auch lebenslang durchzuführen. Für die Entscheidung, ob ein Absetzen der Erhaltungsbildung angezeigt ist, sind die allgemein anerkannten, aktuellen Therapieleitlinien zu beachten.

Herpesinfektion:

Dosierung

Erwachsene:

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

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

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Foscarnet-Natriumhexahydrat 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 Foscarnet-Natriumhexahydrat über die Nieren ausgeschieden wird, ist zu beachten, 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 Foscarnet-Natrium bei älteren Menschen gelten dieselben Dosistitrationen wie sie unter „Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion“ in Tabelle 3 beschrieben.

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 ist zu Beginn und regelmäßig während der Therapie zu kontrollieren und die Dosierung entsprechend zu berechnen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Kreatinin-Clearance (ml/min/kg KG)	Foscarnet-Natriumhexahydrat Dosierung*	
	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 Foscarnet-Natriumhexahydrat bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unterschiedlichen Grades.

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Dauer der Anwendung

Die Therapie der aciclovirresistenten Herpesinfektion ist bis zur vollständigen Abheilung der Läsionen (vollständige Reepithelialisierung) durchzuführen. 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 Foscarnet-Natriumhexahydrat wurde bisher nicht ausreichend untersucht. Beim Auftreten eines Rezidivs ist eine erneute Überprüfung der Resistenz notwendig.

Art der Anwendung

Foscarnet Tillomed 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.

Hydrierung

Die renale Toxizität von Foscarnet-Natriumhexahydrat kann durch ausreichende Flüssigkeitszufuhr reduziert werden. Vor der ersten Gabe von Foscarnet Tillomed ist durch Infusion von 0,5 - 1,0 Liter 0,9 %ige Natriumchloridlösung eine ausreichende Diurese zu schaffen. 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 Foscarnet Tillomed 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

Foscarnet Tillomed sollte bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion mit Vorsicht verabreicht werden. Da eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion jederzeit während der Foscarnet Tillomed - Behandlung auftreten kann, ist die Serum-Kreatinin-Konzentration während der Induktionsbehandlung an jedem zweiten Tag und während der Erhaltungsbehandlung 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).

Aufgrund der Neigung von Foscarnet-Natriumhexahydrat mit zweiwertigen Metallionen (wie z. B. Ca^{2+}) Chelatkomplexe zu bilden, muss bei der Verabreichung von Foscarnet Tillomed 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 Foscarnet Tillomed überprüft und jedwede Defizite korrigiert werden.

Foscarnet-Natriumhexahydrat steht in Verbindung mit einer Verlängerung des QT-Intervalls und in selteneren Fällen mit Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, bei denen bekannt ist, dass eine Verlängerung der Intervalle des Erregungsleitungssystems des Herzens, insbesondere eine QTc-Verlängerung besteht, Patienten mit erheblichen Störungen im Elektrolythaushalt (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie), Bradykardie, und Patienten mit zugrundeliegenden Herzerkrankungen wie

Herzinsuffizienz, oder Patienten die Arzneimittel einnehmen, die nachweislich das QT-Intervall verlängern, sollten sorgfältig überwacht werden, da hier ein erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien besteht. Patienten sollten sämtliche kardiale Symptome unverzüglich melden.

Foscarnet-Natriumhexahydrat wird in den Zähnen, in Knochen und in Knorpel abgelagert. Tierstudien ergaben, dass bei jüngeren Tieren eine stärkere Ablagerung erfolgt. Die Sicherheit von Foscarnet-Natriumhexahydrat 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 Mineralien und Elektrolyte auftreten, wurden bei der Behandlung mit Foscarnet-Natriumhexahydrat 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 Mineralien und Elektrolyte kann erforderlich sein.

Die Anwendung von Foscarnet ist zu vermeiden, wenn eine Kochsalzlösung nicht vertragen wird (z. B. bei Kardiomyopathie).

Foscarnet-Natriumhexahydrat 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 Foscarnet Tillomed nicht zu einem therapeutischen Ansprechen oder tritt eine Verschlechterung nach initialem Ansprechen auf, kann dies auf eine verminderte Empfindlichkeit der Viren gegenüber Foscarnet-Natriumhexahydrat zurückzuführen sein. In diesem Fall sollte die Beendigung der Foscarnet Tillomed-Behandlung und die Umstellung auf ein geeignetes anderes Arzneimittel erwogen werden.

Dieses Arzneimittel enthält 1375mg Natrium pro 250 ml Durchstechflasche. Dies entspricht 69% der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

Die maximale empfohlene Tagesdosis dieses Arzneimittels während der Erhaltungstherapie (120mg/kg/Tag) und ohne Verdünnung für einen Patienten mit 70 kg Körpergewicht entspricht 96% der von der WHO empfohlenen maximalen Tagesdosis für Natrium.

Die maximale Tagesdosis dieses Arzneimittels während der Erhaltungstherapie (d.h. 120mg/kg/Tag) und verdünnt mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Lösung auf eine Konzentration von 12 mg/ml für einen Patienten mit 70 kg Körpergewicht entspricht 158% der von der WHO empfohlenen maximalen Tagesdosis für Natrium.

Foscarnet Tillomed ist reich an Natrium. Dies ist insbesondere bei Patienten zu berücksichtigen, die eine kochsalzarme (natriumarme) Diät einhalten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da Foscarnet-Natriumhexahydrat die Nierenfunktion beeinträchtigen kann, besteht die Möglichkeit des Auftretens einer additiven renalen Toxizität bei gleichzeitiger Anwendung von anderen nephrotoxischen Arzneimitteln, wie z. B. Aminoglykosiden, Amphotericin B, Ciclosporin A, Aciclovir, Methotrexat und Tacrolimus. Da Foscarnet-Natriumhexahydrat ebenfalls den Calciumgehalt des Blutes senken kann, ist bei gleichzeitiger Anwendung von anderen aktiven Substanzen äußerste Vorsicht geboten, da dies die den Calciumgehalt des Blutes beeinträchtigen, wie z.B. Pentamidin, größte Vorsicht geboten. Eine beeinträchtigte Nierenfunktion und symptomatische Hypokalzämie (Trousseau- und Chvostek-Zeichen) wurden bei gleichzeitiger Behandlung mit Foscarnet-Natriumhexahydrat und intravenösem Pentamidin beobachtet. Eine abweichende Nierenfunktion wurde in Verbindung mit dem Einsatz von Foscarnet-Natriumhexahydrat und Ritonavir und/oder Saquinavir festgestellt.

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es liegen keine Daten über den Einfluss von Foscarnet-Natriumhexahydrat auf die Fertilität 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 und sexuell aktive Männer müssen während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung wirksame Verhütungsmethoden anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen über die Anwendung von Foscarnet-Natriumhexahydrat bei schwangeren Frauen vor.

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

Die Anwendung von Foscarnet Tillomed während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Foscarnet-Natriumhexahydrat in die Muttermilch ausgeschieden wird.

Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten im Tiermodell zeigten, dass Foscarnet-Natriumhexahydrat in die Muttermilch ausgeschieden wird (für Details siehe Abschnitt 5.3).

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

Foscarnet Tillomed wird während der Stillzeit nicht empfohlen.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, das Stillen zu unterbrechen oder die Behandlung mit Foscarnet abzubrechen/zu unterlassen. 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

Foscarnet-Natriumhexahydrat hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Durch die Erkrankung selbst und durch möglicherweise auftretende Nebenwirkungen von Foscarnet (wie Schwindelgefühl und Konvulsionen, siehe Abschnitt 4.8) kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dem Arzt wird empfohlen, diesen Aspekt mit dem Patienten zu besprechen und je nach Krankheitszustand und Arzneimittelverträglichkeit in jedem Einzelfall eine Empfehlung zu geben.

4.8 Nebenwirkungen

Die meisten Patienten, bei denen Foscarnet Tillomed angewendet 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 bei der Anwendung von Foscarnet Tillomed beobachtet wurden.

Die Nebenwirkungen, die während der klinischen Studien sowie bei der Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung von Foscarnet-Natriumhexahydrat festgestellt wurden, sind in der unteren Tabelle 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 der Nebenwirkungen wird geringer sein, wenn die derzeitigen Empfehlungen befolgt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Tab. 4: Häufigkeit der Nebenwirkungen.

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Ereignis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Granulozytopenie, Anämie
	Häufig	Leukopenie, Thrombozytopenie, Neutropenie
	Gelegentlich	Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Sepsis
	Nicht bekannt	Überempfindlichkeit (einschließlich anaphylaktischer Reaktionen), anaphylaktoide Reaktionen
Endokrine Erkrankungen	Nicht bekannt	Diabetes insipidus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Verminderter Appetit, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hypokalzämie
	Häufig	Hyperphosphatämie, Hyponatriämie, Hypophosphatämie, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhte Laktatdehydrogenase im Blut, Hyperkalzämie, Dehydrierung
	Gelegentlich	Azidose

	Nicht bekannt	Hypernatriämie
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Aggression, Angst, Agitiertheit, Verwirrheitszustand, Depression, Nervosität
	Nicht bekannt	Veränderter Gemütszustand
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Parästhesie
	Häufig	Gestörte Koordination, Konvulsion, Hypästhesie, unwillkürliche Muskelkontraktion, periphere Neuropathie, Tremor
	Nicht bekannt	Enzephalopathie
Herzerkrankungen	Häufig	Palpitationen, Tachykardie
	Nicht bekannt	EKG QT verlängert, ventrikuläre Arrhythmie, Torsade de pointes
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie, Hypotonie, Thrombophlebitis ^a
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit
	Häufig	Abdominale Schmerzen, Obstipation, Dyspepsie, Pankreatitis, gastrointestinale Blutungen
	Nicht bekannt	Ösophagusulkus
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Anormale Leberfunktion
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Ausschlag
	Häufig	Pruritus
	Gelegentlich	Urtikaria, Angioödem
	Nicht bekannt	Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom ^b
Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes	Häufig	Myalgie
	Nicht bekannt	Muskelschwäche, Myopathie, Myositis, Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Beeinträchtigte Nierenfunktion, akutes Nierenversagen, Dysurie, Polyurie, Proteinurie
	Gelegentlich	Nierentubuluserkrankung, Glomerulonephritis, nephrotisches Syndrom
	Nicht bekannt	Nierenschmerz, renaltubuläre Azidose, Nierentubulusnekrose, akute Nierentubulusnekrose, Kristall- Nephropathie, Hämaturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Genitalbeschwerden und -geschwüre ^c
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie, Schüttelfrost, Ermüdung, Fieber
	Häufig	Unwohlsein, Ödeme, Brustschmerzen ^d , Schmerzen an der Injektionsstelle, Entzündung an der Injektionsstelle
	Nicht bekannt	Extravasation
Untersuchungen	Sehr häufig	Erhöhtes Kreatinin im Blut, verringertes Hämoglobin
	Häufig	Verringerte Kreatinin-Clearance, anormales EKG, erhöhte Gamma- Glutamyltransferase, 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 von vesikulobullösen Eruptionen berichtet, einschließlich Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse und Stevens-Johnson-Syndrom. In den meisten Fällen haben Patienten andere Arzneimittel eingenommen/angewendet, die mit toxischer epidermaler Nekrolyse oder Stevens-Johnson-Syndrom in Verbindung stehen.

^c Foscarnet-Natriumhexahydrat 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-Natriumhexahydrat berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Über Fälle von Überdosierung während der Behandlung mit Foscarnet-Natriumhexahydrat 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 sofort an einen Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion angepasst wurde.

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

Die bei einer Überdosierung mit Foscarnet Tillomed berichteten Symptome entsprechen den bekannten Nebenwirkungen für dieses Produkt (siehe 4.8).

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

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

ATC-Code: J05AD01

Foscarnet-Natriumhexahydrat ist eine antivirale Substanz mit einem breiten Spektrum, die alle bekannten menschlichen Viren der Herpesgruppe hemmt: Herpes-simplex-Virus Typ 1 und 2, humanes Herpes-Virus 6, Varizella-Zoster-Virus, Epstein-Barr-Virus und Cytomegalovirus (CMV)

sowie einige Retroviren, einschließlich des humanen Immunschwächevirus (HIV), in Konzentrationen, die das normale Zellwachstum nicht beeinträchtigen. Foscarnet-Natriumhexahydrat hemmt auch die virale DNA-Polymerase des Hepatitis-B-Virus.

Foscarnet-Natriumhexahydrat 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 (IC_{50}) betrug im Mittel 270 $\mu\text{mol/l}$. Gegen HSV-1 und HSV-2 lagen die IC_{50} -Werte zwischen 10 $\mu\text{mol/l}$ und 130 $\mu\text{mol/l}$. Die IC_{50} für die Hemmung des normalen Wachstums der menschlichen Zellen liegt bei 1000 $\mu\text{mol/l}$ Foscarnet-Natriumhexahydrat.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

Nach einmaliger i.v. Verabreichung von Foscarnet-Natriumhexahydrat 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 Plasmaeiweißbindung liegt unter 20 %.

Biotransformation

Foscarnet-Natriumhexahydrat unterliegt keiner Metabolisierung.

Elimination

Foscarnet-Natriumhexahydrat 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-Natriumhexahydrat aus den Knochen zurückzuführen ist.

Die Tabelle 5 zeigt die pharmakokinetischen Parameter, die bei der Induktionsbehandlung von CMV-Infektionen bei AIDS-Patienten für die 2-mal tägliche bzw. 3-mal tägliche Gabe von Foscarnet-Natriumhexahydrat bestimmt wurden.

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

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-Natriumhexahydrat 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 und im Wachstum befindlichen Tieren höher. Diese Wirkung wurde nur bei Hunden beobachtet. Eine Erklärung für diese Veränderungen könnte sein, dass Foscarnet-Natriumhexahydrat aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit mit Phosphat in das Hydroxyapatit aufgenommen wird.

Autoradiografische Studien zeigten, dass Foscarnet-Natriumhexahydrat eine deutliche Affinität zum Knochengewebe aufweist. Regenerationsstudien ergaben, dass die Knochenveränderungen reversibel sind. Foscarnet-Natriumhexahydrat 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-Natriumhexahydrat 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-Natriumhexahydrat und der damit im Zusammenhang zu betrachtenden Genotoxizität bei hohen Konzentrationen, ist ein kanzerogenes Potential der langfristig hochdosierten Foscarnet-Natriumhexahydrat Infusionstherapie jedoch nicht auszuschließen.

Mutagenität

Folgende Mutagenitätstests wurden mit Foscarnet-Natriumhexahydrat 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-Natriumhexahydrat/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-Natriumhexahydrat/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-Natriumhexahydrat s.c. in Dosisbereichen bis 75 bzw. 150 mg/kg KG verabreicht.

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Foscarnet Tillomed ist nicht kompartibel mit Glukoselösung $\geq 30\%$, Ringer-Acetat, Amphotericin B, Aciclovir-Natrium, Ganciclovir, Pentamidinisethionat, Trimethoprim-Sulfamethoxazol und Vancomycinhydrochlorid. Foscarnet Tillomed ist auch nicht mit Elektrolytlösungen kompartibel, die zweiwertige Kationen wie Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} enthalten. Es wird empfohlen, dass andere Arzneimittel nicht zeitgleich in der gleichen Leitung infundiert werden.

Foscarnet Tillomed darf auch nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über die gleiche Infusionskanüle verabreicht werden.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet:

3 Jahre

Nach dem Öffnen:

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt sofort, zu verwenden, es sei denn, die Methode des Öffnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

Nach Verdünnung:

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 36 Stunden bei 2–8 °C und 20–25 °C nachgewiesen, wenn die Lösung von 24 mg/ml auf 12 mg/ml Foscarnet-Natriumhexahydrat in PVC-Beuteln verdünnt wird.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Verwendung in der

Verantwortung des Anwenders und würden normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 ° C betragen, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Foscarnet Tillomed darf nicht unter 8 °C aufbewahrt werden, da sich bei niedrigeren Temperaturen zu Ausfällungen kommen kann. Die Ausfällungen bleiben auch dann bestehen, wenn die Infusionslösung eingefroren und wieder aufgetaut wird.

Erfolgte die Aufbewahrung versehentlich bei Kühlschranktemperaturen oder wurde die Infusionslösung Temperaturen unter dem Gefrierpunkt ausgesetzt, kann Foscarnet Tillomed wieder gebrauchsfertig gemacht werden. Die Flasche ist dann mehrmals kräftig zu schütteln und für 4 Stunden bei Raumtemperatur aufzubewahren, bis sich alle Ausfällungen vollständig aufgelöst haben. Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

250 ml Infusionslösung in Glasflasche und Brombutylgummistopfen mit Aluminiumdichtung und Kunststoff-Kippverschluss.

Packungsgrößen: 1 Durchstechflasche und 10 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche von Foscarnet Tillomed ist nur für die Behandlung eines Patienten mit einer einzigen Infusion zu verwenden.

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

Individuell verabreichte Dosen von Focarnet Tillomed sind von der Krankenhausapotheke aseptisch in Kunststoffinfusionsbeutel (PVC-Beutel) umzufüllen und zu gleichen Teilen mit 9 mg/ml (0,9%) Natriumchloridlösung oder 50 mg/ml (5%) Glukoselösung zu verdünnen.

Ein versehentlicher Kontakt von Foscarnet-Natriumhexahydrat mit Haut und Augen kann zu lokalen Irritationen und Brennen führen. Die betroffene Stelle ist großzügig mit Wasser zu spülen.

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

7 INHABER DER ZULASSUNG

Tillomed Pharma GmbH

Mittelstr. 5 / 5A

12529 Schönefeld

Deutschland

8 ZULASSUNGSNUMMER

Z. Nr.: 141532

9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 9/1/2023

10 STAND DER INFORMATION

04/2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.