

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Foscarnet Kabi 24 mg/ml solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución inyectable/para perfusión contiene 24 mg de foscarnet sódico hexahidrato.

Excipiente(s) con efecto conocido

1 ml de solución inyectable/para perfusión contiene 5,5 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de las infecciones por citomegalovirus (CMV) en receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT), para los que no se puede considerar el uso de ganciclovir.
- Tratamiento de inducción y mantenimiento en la retinitis por citomegalovirus (CMV) en pacientes con infección por SIDA.
- Tratamiento de infecciones mucocutáneas agudas por el virus del herpes simple (VHS) en pacientes inmunosuprimidos que no responden al tratamiento con aciclovir.

Hay que tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de los medicamentos para tratar las infecciones por citomegalovirus o por herpes simple.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Las siguientes dosis deben ajustarse al estado de la función renal (ver tabla de dosificación).

El tratamiento debe administrarse en combinación con un régimen de hidratación administrado por perfusión (ver “Hidratación”).

Adultos:

Las siguientes dosis se basan en pacientes con función renal normal.

- Infecciones por CMV en receptores HSCT

Como régimen de inducción, foscarnet debe administrarse a una dosis de 120 mg/kg/día en 2 perfusiones intermitentes cada 12 horas, durante al menos 2 semanas. Cada perfusión debe durar al menos una hora y debe administrarse en combinación con un régimen de hidratación (ver “Hidratación”).

Como tratamiento de mantenimiento, después de un régimen de inducción para las infecciones por CMV, foscarnet debe administrarse como una perfusión diaria durante aproximadamente dos horas, a una dosis de 90 a 120 mg/kg, 7 días a la semana, combinada con un régimen de hidratación.

Estas dosis deben ajustarse en función del estado de la función renal (ver tabla de dosificación).

Los pacientes que experimenten una progresión de la infección mientras reciben la terapia de mantenimiento pueden ser tratados de nuevo con el régimen de inducción.

- Retinitis por CMV en pacientes con SIDA

Como régimen de inducción, foscarnet debe administrarse a una dosis de 180 mg/kg/día en 2 o 3 perfusiones intermitentes cada 12 u 8 horas, cada una de las cuales debe durar al menos una hora (60 a 90 minutos) y debe administrarse imperativamente en combinación con un régimen de hidratación (ver “Hidratación”).

El tratamiento de mantenimiento se introduce después de estar curado o después de 2 a 3 semanas del régimen de inducción.

Foscarnet se administra por perfusión diaria durante aproximadamente dos horas, a una dosis de 90 a 120 mg/kg, 7 días a la semana, combinado con un régimen de hidratación.

Estas dosis deben ajustarse en función del estado de la función renal (ver tabla de dosificación).

Los pacientes que experimenten una progresión de la retinitis mientras reciben el tratamiento de mantenimiento pueden ser tratados de nuevo con el régimen de inducción.

- Infecciones por VHS

Régimen de inducción:

Foscarnet debe administrarse durante 2 o 3 semanas, o hasta que las lesiones hayan curado.

La dosis habitual es de 80 mg/kg/día en 2 perfusiones, cada una de las cuales dura al menos una hora, en pacientes con función renal normal. Si la respuesta es inadecuada, esta dosis puede aumentarse a 120 mg/kg/día, normalmente en 3 perfusiones.

Estas dosis deben ajustarse en función del estado de la función renal (ver tabla de dosificación).

El tratamiento debe combinarse con un régimen de hidratación.

Tratamiento de mantenimiento:

No se ha establecido la eficacia del tratamiento de mantenimiento para las infecciones por el virus del herpes.

Pacientes de edad avanzada

Como para los adultos.

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de foscarnet en niños no ha sido establecida. Ver secciones 4.4 y 5.3.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

La dosis debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal según el nivel de aclaramiento de creatinina, como se describe en la tabla inferior.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes con hemodiálisis

No se recomienda el uso de foscarnet en pacientes sometidos a hemodiálisis ya que no se han establecido pautas de dosificación.

Forma de administración

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar el medicamento:

Foscarnet debe administrarse únicamente por vía intravenosa, ya sea por una vía venosa central (catéter) o en una vena periférica.

Precaución: NO administrar este medicamento mediante inyección intravenosa rápida.

No administrar foscarnet sin un régimen de hidratación (ver “Hidratación”).

Antes de la administración debe prepararse una dosis individual en la concentración adecuada (24 mg/ml o 12 mg/ml) para la vía de administración (vía venosa central o periférica) en condiciones asépticas.

La solución estándar de 24 mg/ml puede utilizarse pura o diluida cuando se administra por vía intravenosa a través de una línea venosa central (catéter).

Si se administra por **perfusión en una vena periférica**, la solución de 24 mg/ml **debe diluirse** antes de la administración a una concentración de 12 mg/ml, con NaCl 0,9% o solución de glucosa 5%, para evitar la irritación local de las venas periféricas. La dilución y/o eliminación de las cantidades sobrantes debe realizarse en condiciones asépticas. Las soluciones diluidas deben utilizarse lo antes posible tras su preparación (ver sección 6.6).

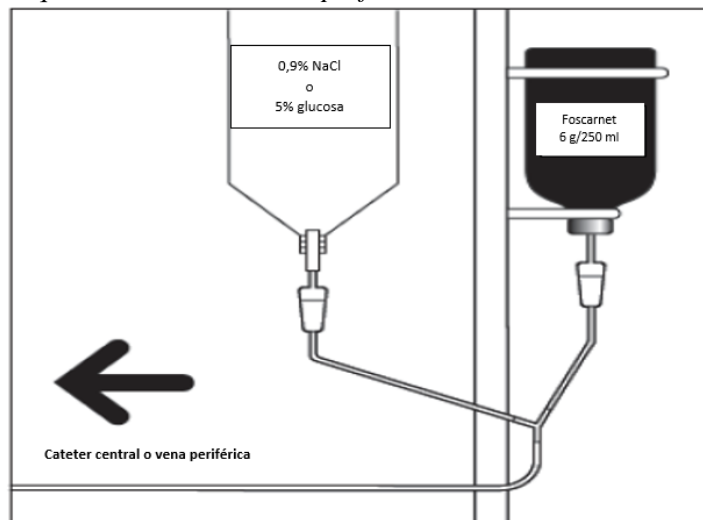
La toxicidad renal de foscarnet puede reducirse mediante una adecuada hidratación del paciente. Ver sección “Hidratación” más adelante.

Si se utiliza un **sistema de perfusión en Y**, perfundir simultáneamente 0,5 a 1 litro de NaCl 0,9% o glucosa 5%.

No administrar otros productos en la misma perfusión.

Cuando el producto se administra por perfusión en una vena periférica, la hidratación intravenosa simultánea sirve de dilución (ver “Hidratación”).

Esquema de un sistema de perfusión en Y



Hidratación:

Debe prestarse especial atención a la importancia de prevenir la toxicidad renal de foscarnet asegurando que los pacientes reciban una hidratación adecuada.

Si se utiliza un sistema de perfusión en Y, debe perfundirse simultáneamente 0,5 a 1 litro de NaCl 0,9% o glucosa 5%.

En los pacientes que cumplen los requisitos, se ha utilizado la hidratación oral con regímenes de hidratación similares.

Los pacientes clínicamente deshidratados deben tener su condición corregida antes de iniciar el tratamiento con foscarnet.

Duración del tratamiento:

Se debe administrar un régimen de inducción durante 2 a 3 semanas, o hasta que las lesiones hayan sanado.

La terapia de mantenimiento de la retinitis debe continuar teóricamente durante un periodo más largo.

TABLA DE DOSIFICACIÓN

Tratamiento de inducción

Aclaramiento de creatina	Suero creatinina	Infecciones por CMV (HSCT)	Enfermedad por retinitis por CMV (SIDA)		Infección por VHS
(ml/kg/min)	µmol/l	Dosis cada 12 horas (mg/kg) en perfusión de una hora	Dosis cada 8 horas (mg/kg) en perfusión de una hora	Dosis cada 12 horas (mg/kg) en perfusión de una hora	Dosis cada 8 a 12 horas (mg/kg) en perfusión de una hora
>1,6	< 110	60	60	90	40
1,6 – 1,4	110 – 120	60	55	82	37
1,4 – 1,2	120 – 140	45	49	73	33

1,2 – 1,0	140 – 170	45	42	63	28
1,0 – 0,8	170 – 210	35	35	52	24
0,8 – 0,6	210 – 237	25	28	42	19
0,6 – 0,5	237 – 244	20	21	31	14
0,5 – 0,4	244 - 250	15	21	31	14
< 0,4	> 250	Tratamiento no recomendado	Tratamiento no recomendado	Tratamiento no recomendado	Tratamiento no recomendado

Tratamiento de mantenimiento

Aclaramiento de creatina	Suero creatinina	Infecciones por CMV (HSCT)		Enfermedad por retinitis CMV (SIDA)	
(ml/kg/min)	µmol/l	(mg/kg en 2 horas)		(mg/kg en 2 horas)	
>1,4	< 120	90	Cada 24 horas	90 – 120	Cada 24 horas
1,4 – 1,2	120 – 140	70	Cada 24 horas	78 – 104	Cada 24 horas
1,2 – 1,0	140 – 170	70	Cada 24 horas	75 – 100	Cada 24 horas
1,0 – 0,8	170 – 210	50	Cada 24 horas	71 – 94	Cada 24 horas
0,8 – 0,6	210 – 237	80	Cada 24 horas	63 – 84	Cada 24 horas
0,6 – 0,5	237 – 244	60	Cada 24 horas	67 – 76	Cada 24 horas
0,5 – 0,4	244 - 250	50	Cada 24 horas	57 – 67	Cada 24 horas
< 0,4	> 250	Tratamiento no recomendado		Tratamiento no recomendado	

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Foscarnet debe ser utilizado con precaución en pacientes con función renal reducida. Puesto que en algún momento de la administración de foscarnet puede producirse una insuficiencia de la función renal, debe controlarse la creatinina sérica cada dos días durante la terapia de inducción y una vez a la semana durante la terapia de mantenimiento, llevándose a cabo los ajustes apropiados de la dosis según la función renal. Se debe mantener una hidratación adecuada en todos los pacientes (ver sección 4.2). Deberá supervisarse de cerca la función renal de los pacientes con enfermedades renales o que reciban un tratamiento simultáneo con otros medicamentos nefrotóxicos (ver sección 4.5).

Este medicamento contiene 962,5 mg de sodio por dosis, equivalente a 48,1% de la ingesta de sodio máxima recomendada por la OMS.

La dosis máxima diaria de este medicamento es equivalente al 144,4% de la ingesta máxima diaria recomendada por la OMS para el sodio.

Foscarnet tiene un elevado contenido en sodio. Por lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas bajas en sodio.

Se debe evitar el uso de foscarnet cuando una carga salina no puede ser tolerada (por ej. en cardiomiopatía).

Debido a la tendencia de foscarnet a quelar iones metálicos bivalentes, como el calcio, la administración de foscarnet puede asociarse con una brusca reducción del calcio sérico ionizado proporcional a la velocidad de perfusión de foscarnet, que puede no reflejarse en los niveles de calcio sérico total.

Los electrolitos, especialmente calcio y magnesio, deben ser evaluados antes y durante el tratamiento con foscarnet y cualquier deficiencia detectada debe ser corregida.

Foscarnet se ha asociado con casos de prolongación del intervalo QT y, más raramente, con casos de torsade de pointes (véase la sección 4.8). Deberá realizarse una monitorización cuidadosa de aquellos pacientes con prolongación de los intervalos de conducción cardíaca conocida, especialmente QTc, de los pacientes con alteraciones electrolíticas significativas (hipopotasemia, hipomagnesemia), bradicardia, además de pacientes con enfermedades cardíacas subyacentes como insuficiencia cardíaca congestiva o que estén tomando medicaciones conocidas por prolongar el intervalo QT, debido al aumento del riesgo de padecer arritmia ventricular. Se debe aconsejar a los pacientes que comuniquen de inmediato cualquier síntoma cardíaco.

Foscarnet se deposita en dientes, huesos y cartílagos. Los resultados de los estudios en animales muestran que el depósito es mayor en individuos jóvenes. La seguridad de foscarnet y su efecto sobre el desarrollo del esqueleto no ha sido estudiado en niños. Por favor, consulte la sección 5.3.

Se han asociado convulsiones, relacionadas con las alteraciones en los minerales y electrolitos del plasma, con el tratamiento con foscarnet. Se han descrito casos de estado epiléptico. Por ese motivo, se deberá controlar atentamente a los pacientes por si se diesen dichos cambios y sus posibles secuelas. Puede que sea necesaria la suplementación de minerales y electrolitos.

Foscarnet se elimina en altas concentraciones por la orina y puede provocar una importante irritación genital y/o ulceraciones. Para evitar irritaciones y ulceraciones se recomienda extremar la higiene personal y la limpieza de la región genital tras la micción.

Si los pacientes sufriesen parestesia en las extremidades o náuseas, se recomienda reducir la velocidad de perfusión.

En caso de estar indicados los diuréticos, se recomiendan las tiazidas.

Desarrollo de resistencia: si la administración de foscarnet no conduce a una respuesta terapéutica o conduce a un empeoramiento de la condición después de una respuesta inicial, puede ser el resultado de una menor sensibilidad de los virus hacia foscarnet. En este caso, se debería considerar la interrupción del tratamiento con foscarnet y el cambio a otro medicamento más adecuado.

Cuando se administre foscarnet para el tratamiento de la viremia CMV, los pacientes deben estar vigilados cuidadosamente para detectar la aparición de la infección específica de un órgano. Si aparecen síntomas de infección (enfermedad por CMV), debe adaptarse al manejo terapéutico.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Puesto que foscarnet puede afectar a la función renal, se puede producir una toxicidad aditiva cuando se utilice en combinación con otros principios activos nefrotóxicos como aminoglucósidos, amfotericina B, ciclosporina A, aciclovir, metotrexato y tacrolimus. Por otro lado, dado que foscarnet puede reducir los niveles séricos de calcio ionizado, se aconseja una extrema precaución cuando se emplea simultáneamente con otros principios activos que se sabe que influyen en los niveles séricos de calcio, como pentamidina intravenosa. Durante el tratamiento simultáneo con foscarnet y con pentamidina intravenosa se ha observado insuficiencia renal y hipocalcemia sintomática (Signos de Trousseau y Chvostek). Se ha descrito función renal anormal relacionada con el uso de foscarnet en combinación con ritonavir y/o saquinavir.

Debido al mayor riesgo potencial de prolongación de QT y torsade de pointes, deberá utilizarse foscarnet con precaución con principios activos conocidos por prolongar el intervalo QT, en particular con los de

clase IA (por ej. quinidina) y III (por ej. amiodarona, sotalol), antiarrítmicos o principios activos neurolépticos. Se deberá realizar un seguimiento cardíaco estricto en casos de coadministración.

No se produce interacción farmacocinética con zidovudina (AZT), ganciclovir, didanosina (ddI), zalcitabina (ddC) o probenecid.

Las interacciones de fármacos (incompatibilidades por perfusión) se describen en la sección 6.2.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No hay datos disponibles relativos a la influencia de foscarnet sobre la fertilidad.

No se observó ningún efecto sobre la fertilidad en los estudios con animales (ver sección 5.3).

Mujeres con potencial de quedarse embarazadas / anticonceptivos para hombres y mujeres

Debido al potencial genotóxico de foscarnet (ver sección 5.3), las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces mientras estén en tratamiento con foscarnet y durante los 7 meses siguientes a la finalización del mismo.

A los hombres se les recomienda utilizar medidas anticonceptivas eficaces y no deben tener hijos mientras reciben foscarnet y durante los 4 meses siguientes a la finalización del tratamiento.

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de foscarnet en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar foscarnet durante el embarazo.

Lactancia

No hay información suficiente relativa a la excreción de foscarnet en la leche materna.

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que foscarnet se excreta en la leche (para mayor información ver sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Foscarnet no debe utilizarse durante la lactancia.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con foscarnet tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. En general, las mujeres infectadas por el VIH no deben dar el pecho para evitar transmitir el VIH al bebé.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de foscarnet sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Debido a la enfermedad misma y posibles reacciones adversas de foscarnet (como mareos y convulsiones, ver sección 4.8), la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada. Se recomienda que el médico advierta al paciente al respecto y, en función de la fase de la enfermedad y de la tolerancia a la medicación, dé una recomendación para cada caso individual.

4.8. Reacciones adversas

La mayoría de los pacientes que reciben foscarnet están gravemente inmunocomprometidos y padecen infecciones víricas graves. El estado físico del paciente, la gravedad de la enfermedad de base, otras infecciones virales y las terapias simultáneas contribuyen a los acontecimientos adversos observados durante el uso de foscarnet.

Las reacciones adversas comunicadas con foscarnet durante los ensayos clínicos y la vigilancia postcomercialización se muestran en la tabla que aparece abajo. Se clasifican de acuerdo a la Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (SOC) y en orden de frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tenga en cuenta que en estos ensayos clínicos no se proporcionó de manera consistente hidratación ni atención al equilibrio electrolítico; la frecuencia de algunos acontecimientos adversos será inferior si se siguen las recomendaciones actuales (ver secciones 4.2 y 4.4).

Tabla 1 Frecuencia de reacciones adversas

SOC	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Granulocitopenia, anemia
	Frecuente	Leucopenia, trombocitopenia, neutropenia
	Poco frecuente	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuente	Sepsis
	Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad (incluyendo reacciones anafilácticas), reacción anafilactoide
Trastornos endocrinos	Frecuencia no conocida	Diabetes insípida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Apetito disminuido, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia
	Frecuente	Hiperfosfatemia, hiponatremia, hipofosfatemia, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de lactato deshidrogenasa en sangre, hipercalcemia, deshidratación
	Poco frecuente	Acidosis
	Frecuencia no conocida	Hipernatremia
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Reacción agresiva, agitación, ansiedad, confusión, depresión, nerviosismo
	Frecuencia no conocida	Cambios del estado mental
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Mareo, cefalea, parestesia
	Frecuente	Coordinación anormal, convulsión, hipoestesia, contracciones musculares involuntarias, neuropatía periférica, temblor
	Frecuencia no conocida	Encefalopatía

SOC	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos cardíacos	Frecuente	Palpitaciones, taquicardia
	Frecuencia no conocida	Intervalo QT de electrocardiografía prolongado, arritmia ventricular, torsade de pointes
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipertensión, hipotensión, tromboflebitis ^a
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea, náuseas, vómitos
	Frecuente	Dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, pancreatitis, hemorragia gastrointestinal
	Frecuencia no conocida	Ulceración esofágica
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Erupción
	Frecuente	Prurito
	Poco frecuente	Urticaria, angioedema
	Frecuencia no conocida	Eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson ^b
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Mialgia
	Frecuencia no conocida	Debilidad muscular, miopatía, miositis, rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Insuficiencia renal, fallo renal agudo, disuria, poliuria, proteinuria
	Poco frecuente	Alteración renal tubular, glomerulonefritis, síndrome nefrótico
	Frecuencia no conocida	Dolor renal, acidosis tubular renal, necrosis tubular renal, necrosis tubular aguda, nefropatía por depósito de cristales, hematuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuente	Molestias y ulceración genital ^c
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Astenia, escalofríos, fatiga, pirexia
	Frecuente	Malestar general, edema, dolor en el pecho ^d , dolor en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar de la inyección
	Frecuencia no conocida	Extravasación
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Creatinina en sangre elevada, hemoglobina disminuida
	Frecuente	Aclaramiento renal de creatinina disminuido, electrocardiograma anormal, elevación de gamma-glutamyl transferasa, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa, lipasa elevada
	Poco frecuente	Amilasa elevada, creatina quinasa

SOC	Frecuencia	Reacción adversa
		aumentada

^a Se ha observado tromboflebitis en venas periféricas después de perfusión de una solución de foscarnet sin diluir.

^b Se han registrado casos de erupción vesiculoampollar incluyendo eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens Johnson. En la mayoría de los casos, los pacientes estaban tomando otros medicamentos que se han asociado con necrólisis epidérmica tóxica o con el síndrome de Stevens Johnson.

^c Foscarnet se secreta en altas concentraciones en la orina y puede estar asociado con una irritación y ulceración significativa en la zona genital, sobre todo después de una terapia prolongada.

^d Se ha registrado dolor de pecho pasajero como parte de las reacciones a la perfusión de foscarnet.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Se ha comunicado sobredosis durante la utilización de foscarnet, siendo la dosis más elevada de unas 20 veces la dosis recomendada. Algunos de los casos fueron sobredosis relativas, ya que la dosis del medicamento no se había ajustado de inmediato para un paciente que sufría función renal reducida.

Hay casos en los que se ha descrito que no se produjeron secuelas clínicas después de una sobredosis.

El patrón de acontecimientos adversos asociados con una sobredosis de foscarnet se corresponde con el perfil conocido de acontecimientos adversos del medicamento.

La hemodiálisis aumenta la eliminación de foscarnet, y puede ser beneficiosa en casos pertinentes.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antivirales de uso sistémico; antivirales de acción directa; derivados del ácido fosfónico, código ATC: J05AD01.

Foscarnet es un agente antiviral de amplio espectro que inhibe *in vitro* todos los virus humanos conocidos del grupo herpes: virus del herpes simple (VHS) tipo 1 y 2, el virus 6 del herpes humano, el virus varicela-zoster, el virus de Epstein-Barr y el citomegalovirus (CMV), así como algunos retrovirus, incluido el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en concentraciones que no afectan al crecimiento celular normal. Foscarnet también inhibe *in vitro* la ADN polimerasa viral del virus de la hepatitis B.

Foscarnet ejerce su actividad antiviral mediante la inhibición directa de la ADN polimerasa específica viral y de la transcriptasa inversa en concentraciones que no afectan a las ADN polimerasas celulares. Foscarnet no precisa activación (fosforilación) mediante la timidina quinasa u otras quinasa, por lo que es activo *in vitro* frente a mutantes de VHS deficientes en timidina quinasa. Cepas de CMV resistentes a ganciclovir pueden ser sensibles a foscarnet. Los resultados de los tests de sensibilidad, expresados como la concentración del medicamento necesario para inhibir el crecimiento del virus en un 50% en cultivos celulares (CI₅₀), presentan gran variación dependiendo del método de ensayo utilizado y del tipo de células empleadas. A continuación se presenta una relación de virus sensibles y la correspondiente CI₅₀:

Tabla 2 Inhibición de la multiplicación viral en cultivo celular por Foscarnet

Virus	CI ₅₀ (μ m)
CMV	50–800 *
VHS-1, VHS-2	10–130
VZV	48–90
VEB	<500**
VHH-6	49
CMV resistente a ganciclovir	190
VHS - TK Minus Mutante	67
VHS - ADN Polimerasa Mutante	5–443
VIH-1	11–32
VIH-1 resistente a zidovudina	10–32

* Media = 269 microgramos

** 97% de la síntesis de antígeno viral se inhibe a 500 microgramos

Si no se observa una respuesta clínica a foscarnet, se debe medir la sensibilidad de las colonias víricas a foscarnet, ya que puede deberse a la existencia o aparición de mutantes naturalmente resistentes bajo presión selectiva *in vitro* e *in vivo*.

Se ha demostrado *in vitro* que foscarnet tiene una actividad sinérgica con zidovudina sobre el VIH.

Viremia por CMV en receptores de HSCT

Un ensayo clínico pivotal estudió la eficacia de foscarnet (n=110) sobre la viremia por CMV en receptores de HSCT, en comparación con ganciclovir (n=103). Los pacientes del grupo “foscarnet” recibieron un tratamiento de inducción durante 2 semanas a una dosis de 60 mg dos veces al día, seguido de un tratamiento de mantenimiento a una dosis de 90 mg/kg/día durante 2 semanas. La proporción de pacientes con una supervivencia libre de eventos tras el trasplante (siendo estos eventos la aparición de la enfermedad por CMV o la muerte por cualquier causa) en los 180 días posteriores al trasplante (variable primaria) fue del 66% en el grupo de foscarnet, y del 73% en el grupo de ganciclovir. La no inferioridad de foscarnet con respecto a ganciclovir no se demostró formalmente en este estudio (límite inferior del intervalo de confianza de -17,9% en lugar de -15% esperado). El porcentaje de pacientes que requirieron un nuevo tratamiento entre 7 días y 100 días después de la interrupción de su tratamiento aleatorizado es considerablemente mayor en el grupo de foscarnet en relación con el grupo de ganciclovir (35,4% frente a 19,1%, p=0,027 significativo) con un período medio de 21 días para foscarnet, y 27 días para ganciclovir.

Enfermedad por CMV en receptores de HSCT

Sólo se dispone de datos de estudios prospectivos limitados en la literatura sobre el uso de foscarnet en la enfermedad por CMV, distinta de la infección por VIH, en pacientes inmunodeprimidos asociados a un trasplante de médula ósea, con un régimen de inducción de 180 mg/kg/día, y una terapia de mantenimiento de 90-120 mg/kg/día.

Retinitis por CMV en pacientes con SIDA

El valor medio de la concentración inhibitoria 50% (CI₅₀) de foscarnet en más de un centenar de aislamientos clínicos de CMV es de aproximadamente 270 μ mol/l (81 mg/l), habiéndose observado una inhibición reversible del crecimiento celular normal en torno a 1000 μ mol/l (300 mg/l).

Tras la terapia de inducción en humanos, foscarnet estabiliza las lesiones de la retina en aproximadamente el 90% de los casos. Sin embargo, dada la naturaleza latente de las infecciones por CMV y la actividad

virostática de foscarnet, se producen recaídas en la mayoría de los pacientes inmunodeprimidos tras la interrupción del tratamiento.

En los pacientes que experimentan una recaída de la retinitis, la terapia de inducción adicional muestra la misma eficacia que el tratamiento inicial.

Infecciones por VHS

En un estudio prospectivo aleatorizado en pacientes con SIDA, los pacientes tratados con foscarnet (120 mg/kg/día) se curaron en 11 a 25 días, con resolución del dolor en 9 días y supresión de la proliferación del VHS en 7 días.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Distribución

Foscarnet se difunde en los tejidos. Su semivida de distribución es de aproximadamente 2 a 4 horas en pacientes con función renal normal.

Se une ampliamente a los huesos y débilmente a las proteínas plasmáticas (< 20%). Se excreta en el LCR, y se han observado concentraciones que oscilan entre el 10 y el 70% de la concentración plasmática en pacientes infectados por el VIH.

El volumen total de distribución es de 5 l/kg.

Metabolismo

Foscarnet no se metaboliza en el organismo.

Eliminación

Foscarnet se elimina principalmente por vía renal mediante filtración glomerular y secreción tubular.

El aclaramiento renal es de aproximadamente 130 ml/min, y está estrechamente relacionado con el aclaramiento de creatinina.

La semivida plasmática terminal media es de 80 horas,

Foscarnet es dializable.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los órganos o sistemas diana evidenciados en los estudios de toxicidad a dosis repetidas son los riñones (trastornos tubulares renales) y los huesos (resorción ósea).

Las alteraciones óseas se caracterizaron por un aumento de la actividad de los osteoclastos y de la resorción ósea. Aproximadamente el 20% de la dosis administrada es absorbida por el hueso y el cartílago, y se observan mayores depósitos en animales jóvenes y en crecimiento. Estos efectos sólo se han observado en perros. Estos cambios pueden explicarse por el hecho de que foscarnet se incorpora a la hidroxapatita, debido a su similitud estructural con el fosfato. Los estudios autorradiográficos mostraron que foscarnet tiene una marcada afinidad por el tejido óseo. Los estudios también demostraron que los cambios óseos eran reversibles. Se ha demostrado que foscarnet sódico afecta negativamente al desarrollo del esmalte dental en ratones y ratas. No se han estudiado los efectos de estos depósitos en el desarrollo del esqueleto.

En algunos estudios se evidenció un potencial genotóxico (anormalidades cromosómicas *in vitro*). Los estudios de reproducción no evidenciaron efectos nocivos (principalmente efectos teratogénicos). No se han notificado efectos cancerígenos durante los estudios realizados en ratones y ratas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Agua para preparaciones inyectables

Ácido clorhídrico

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 4.2.

Foscarnet es incompatible con solución de dextrosa al 30%, amfotericina B, aciclovir sódico, ganciclovir, pentamidina isetionato, trimetoprim-sulfametoxazol y vancomicina clorhidrato. Tampoco es compatible con soluciones que contengan calcio. No se recomienda la perfusión concomitante de otros fármacos en el mismo sistema.

6.3. Periodo de validez

2 años

Después de la primera apertura: la solución debe ser utilizada inmediatamente.

Después de la dilución: se ha demostrado la estabilidad química y física en uso del producto durante 9 días a 25 °C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente a menos que la apertura y la dilución se hayan llevado a cabo en condiciones que excluyan el riesgo de contaminación microbiana. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación, antes del uso, son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No refrigerar o congelar. Si se conserva en nevera o se expone a temperaturas inferiores al punto de congelación, puede precipitar. Este precipitado se puede volver a solubilizar manteniendo el frasco a temperatura ambiente y agitando repetidamente.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura/o tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frascos de vidrio transparente tipo I con tapones de goma de clorobutilo de 32 mm y sellados con una cápsula de aluminio.

Frascos de vidrio de 250 ml para perfusión.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cuando se usan venas periféricas, la solución de foscarnet 24 mg/ml debe diluirse. Los servicios de farmacia hospitalaria deben transferir asepticamente las dosis de foscarnet dispensadas individualmente a bolsas de perfusión de plástico, así como diluirlo en partes iguales de cloruro de sodio al 0,9% (9 mg/ml) o dextrosa al 5% (50 mg/ml). La estabilidad fisicoquímica de foscarnet, de las diluciones de foscarnet y de

sus diluciones en bolsas de PVC es de 9 días. Las soluciones diluidas se deben usar lo antes posible después de la preparación, pero se pueden almacenar hasta 24 horas si se mantienen refrigeradas.

Cada frasco de foscarnet solo debe usarse para tratar a un único paciente en una sola perfusión.

El contacto accidental con la piel o con los ojos de la solución de foscarnet sódico puede causar irritación local y sensación de quemazón. En caso de producirse un contacto accidental deberá lavarse la zona expuesta con agua.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fresenius Kabi España, S.A.U
Torre Mapfre-Vila Olímpica
Marina 16-18
08005 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Junio 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.