

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Foscavir 24 mg/ml solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Descripción general

Composición cualitativa y cuantitativa

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

Excipiente(s) con efecto conocido

Este medicamento contiene 1,38 g de sodio por frasco de 250 ml.

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

Foscavir está indicado en:

- el tratamiento de inducción y mantenimiento en la retinitis por CMV (citomegalovirus) en pacientes con infección por VIH.
- el tratamiento de las infecciones por CMV (citomegalovirus) asociadas a VIH del tracto gastrointestinal superior e inferior.
- el tratamiento de infecciones mucocutáneas por el virus del herpes simple (VHS) en pacientes inmunosuprimidos que no responden al tratamiento con aciclovir.

El diagnóstico de la falta de respuesta a aciclovir puede establecerse clínicamente comprobando la falta de respuesta a un tratamiento con aciclovir intravenoso (5-10 mg/kg t.i.d.) durante 10 días o mediante ensayo *in vitro*.

Foscavir también está indicado, en los pacientes que hayan sido sometidos a trasplante de células madres hematopoyéticas (TCMH), cuando el tratamiento de primera línea no se considere adecuado:

- en el tratamiento anticipado de la infección por CMV (citomegalovirus) en pacientes de alto riesgo
- en el tratamiento de la infección por CMV (citomegalovirus)

La infección por CMV debe ser adecuadamente documentada mediante pruebas de laboratorio de alta sensibilidad y especificidad.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Retinitis por CMV en pacientes con VIH

Tratamiento de inducción: Foscavir se administrará durante 2-3 semanas dependiendo de la respuesta clínica en forma de perfusiones intermitentes cada 8 horas a una dosis de 60 mg/kg o cada 12 horas a una dosis de 90 mg/kg en pacientes con función renal normal. La dosis debe ajustarse individualmente según la función renal (ver Tabla de dosis a continuación). La duración de cada perfusión no debe ser inferior a 2 h para la dosis de 90 mg/kg o de 1 h para la dosis de 60 mg/kg.

Tratamiento de mantenimiento: En el tratamiento de mantenimiento, una vez finalizado el tratamiento de inducción de la retinitis por CMV, Foscavir se administra 7 días a la semana durante el tiempo que se considere apropiado. En los pacientes con función renal normal, la dosis se encuentra comprendida entre los 90 y 120 mg/kg, en forma de perfusión única diaria de 2 horas de duración. La posología debe ser individualizada según la función renal del paciente (ver Tabla de dosis a continuación). Se recomienda iniciar el tratamiento con 90 mg/kg. La dosis se podrá aumentar gradualmente hasta 120 mg/kg en aquellos pacientes que presenten una buena tolerancia con la dosis previa.

Los pacientes que presenten una progresión de la retinitis durante el tratamiento de mantenimiento podrán pasar de nuevo al tratamiento de inducción o a un tratamiento combinado de Foscavir y ganciclovir. Una vez estabilizados, deberá establecerse el tratamiento de mantenimiento con Foscavir o una combinación de Foscavir y ganciclovir.

Por razones de incompatibilidad física, NO debe mezclarse Foscavir y ganciclovir, ver sección 6.2.

Infecciones por CMV en el tracto gastrointestinal superior e inferior en pacientes con VIH

Para el tratamiento, se administrará Foscavir como perfusiones intermitentes cada 12 horas a una dosis de 90 mg/kg en pacientes con función renal normal. La mayoría de los pacientes experimentarán una remisión de sus síntomas al cabo de 2 a 4 semanas. La dosis debe ser individualizada según la función renal del paciente (ver Tabla de dosis a continuación). El tiempo de perfusión no debe ser inferior a 2 horas.

Infecciones mucocutáneas por VHS que no responden a aciclovir

Para el tratamiento de inducción, Foscavir se administrará en forma de perfusiones intermitentes durante 1 hora a una dosis de 40 mg/kg, cada 8 horas, en pacientes con función renal normal. La dosis debe ajustarse individualmente según la función renal (ver Tabla de dosis a continuación). La duración de cada perfusión no debe ser inferior a 1 h.

El tiempo hasta la curación depende del tamaño de la lesión inicial y el tratamiento con Foscavir debe continuar hasta la completa reepitelización, habitualmente 2-3 semanas. La respuesta clínica a Foscavir debe ser evidente después de una semana de tratamiento; debe reconsiderarse el tratamiento en pacientes que no responden en ese periodo de tiempo.

No se ha establecido la eficacia de la terapia de mantenimiento con Foscavir después del tratamiento de inducción en infecciones por VHS que no responden a aciclovir. En caso de producirse una recidiva, deberá confirmarse la falta de respuesta a aciclovir.

Tratamiento anticipado en pacientes de alto riesgo y tratamiento de infección por CMV, en pacientes con TCMH

Tratamiento de inducción: se administra una dosis de 60 mg/kg durante 14 días en forma de perfusión intermitente cada 12 horas, en pacientes con función renal normal.

La dosis debe ajustarse individualmente según la función renal (ver Tabla de dosis a continuación).

La duración de cada perfusión no debe ser inferior a 1 hora.

Tratamiento de mantenimiento: una vez finalizado el tratamiento de inducción de la enfermedad por CMV, se administra 90 mg/kg, 5 días a la semana durante durante 14 días, en forma de perfusión única diaria de 2 horas de duración, en pacientes con función renal normal.

La posología debe ser individualizada según la función renal del paciente (ver Tabla de dosis a continuación).

Los pacientes que presenten una progresión de la infección durante la terapia de mantenimiento podrán pasar de nuevo al tratamiento de inducción.

Tabla 1 Tabla de dosis de Foscavir

Tratamiento de inducción

Aclaramiento de creatinina (ml/min/kg)	Tratamiento anticipado y tratamiento por CMV (TCMH)		Enfermedad por retinitis por CMV (VIH) y CMV en tracto gastrointestinal (VIH)				Infección por VHS	
	60 mg/kg durante 1 hora		60 mg/kg durante 1 hora		90 mg/kg durante al menos 2 horas		40 mg/kg durante 1 hora	
	(mg/kg)		(mg/kg)		(mg/kg)		(mg/kg)	
>1,4	60	Cada 12 h	60	Cada 8 h	90	Cada 12 h	40	Cada 8 h
1,4 _≥ - >1	45	Cada 12 h	45	Cada 8 h	70	Cada 12 h	30	Cada 8 h
1 _≥ - >0,8	35	Cada 12 h	35	Cada 8 h	50	Cada 12 h	20	Cada 8 h
0,8 _≥ - >0,6	25	Cada 12 h	40	Cada 12 h	80	Cada 24 h	25	Cada 12 h
0,6 _≥ - >0,5	20	Cada 12 h	30	Cada 12 h	60	Cada 24 h	20	Cada 12 h
0,5 _≥ - ≥0,4	15	Cada 12 h	25	Cada 12 h	50	Cada 24 h	15	Cada 12 h
<0,4	Tratamiento no recomendado							

Tratamiento de mantenimiento

Aclaramiento de creatinina (ml/min/kg)	90 mg/kg durante al menos 2 horas		120 mg/kg durante al menos 2 horas	
	(mg/kg)		(mg/kg)	
>1,4	90	Cada 24 h	120	Cada 24 h
1,4 \geq - >1	70	Cada 24 h	90	Cada 24 h
1 \geq - >0,8	50	Cada 24 h	65	Cada 24 h
0,8 \geq - >0,6	80	Cada 48 h	105	Cada 48 h
0,6 \geq - >0,5	60	Cada 48 h	80	Cada 48 h
0,5 \geq - \geq 0,4	50	Cada 48 h	65	Cada 48 h
<0,4	Tratamiento no recomendado			

Hidratación

Los pacientes clínicamente deshidratados deben corregir su estado antes de comenzar el tratamiento con Foscavir.

La toxicidad renal de Foscavir puede reducirse mediante una adecuada hidratación del paciente. Para ello, se recomienda favorecer la diuresis mediante hidratación con 0,5 - 1,0 litro de suero fisiológico antes de la primera perfusión de Foscavir y añadiendo posteriormente 0,5 - 1,0 litro de suero fisiológico a cada perfusión. En pacientes colaboradores puede utilizarse una pauta de hidratación similar aunque por vía oral.

Pacientes con alteración de la función renal

Debe reducirse la dosis para aquellos pacientes con insuficiencia renal de acuerdo con los índices de evacuación de creatinina descritos en la tabla superior. No se recomienda el empleo de Foscavir en pacientes sometidos a hemodiálisis, ya que no se han establecido las pautas de dosis.

Pacientes con alteración de la función hepática

No es necesario reducir la dosis para pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada

No requiere ajuste de dosis.

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de foscarnet en niños no ha sido establecida.

Forma de administración

Foscavir debe administrarse únicamente por vía intravenosa, bien mediante un catéter venoso central o en una vena periférica.

Para las instrucciones de administración, ver sección 6.6.

NO administrar este medicamento mediante inyección intravenosa rápida.

Para su administración en una vena periférica, la solución debe diluirse inmediatamente antes de su administración. La solución de Foscavir puede administrarse sin dilución por vía venosa central.

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Foscavir debe ser utilizado con precaución en pacientes con función renal reducida. Puesto que en algún momento de la administración de Foscavir 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 productos médicos nefrotóxicos (ver sección 4.5).

Debido a la tendencia de Foscavir a quelar iones metálicos bivalentes, como el calcio, la administración de Foscavir puede asociarse con una brusca reducción del calcio sérico ionizado proporcional a la velocidad de perfusión de Foscavir, que puede no reflejarse en los niveles de calcio sérico total. Deberán valorarse los electrolitos, especialmente calcio y magnesio, antes y durante el tratamiento con Foscavir y corregirse las deficiencias.

Se ha asociado Foscarnet 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. Foscavir se deposita en dientes, huesos y cartílagos. Los resultados de los estudios muestran que el depósito es mayor en animales jóvenes. La seguridad de Foscavir 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 Foscavir. 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 sean necesarios suplementos minerales y de electrolitos.

Foscavir 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 tiazidas.

Desarrollo de resistencia: Si la administración de Foscavir no conduce a una respuesta terapéutica o conduce a una condición peor 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 terminación de la terapia con Foscavir y un cambio a otro producto médico adecuado.

Cuando se administre Foscavir para el tratamiento de la viremia por CMV, compruebe si la infección afecta a órganos específicos. Si hay síntomas de infección, modifique la dosis rápidamente según las recomendaciones para la enfermedad por CMV (véase sección 4.2) y tome las medidas necesarias..

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Foscavir para el tratamiento de otras infecciones por VHS (p. ej. retinitis, encefalitis); enfermedad congénita o neonatal; o VHS en individuos inmunocompetentes

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene 1,38 g de sodio por frasco de 250 ml, equivalente al 69% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

La dosis máxima diaria recomendada de este producto es de 12g de Foscavir al día (180 mg/Kg/día para un paciente promedio de 70 Kg) lo que equivale a un 138% de la ingesta alimentaria máxima diaria de sodio recomendada por la OMS.

Foscavir se considera alto en sodio. Esto debe tenerse especialmente en cuenta para quienes siguen una dieta baja en sodio. Su uso debe evitarse cuando no se pueda tolerar una carga de solución salina (por ejemplo, en miocardiopatía).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Debido al mayor riesgo potencial de prolongación de QT y torsade de pointes, deberá utilizarse Foscavir con precaución con fármacos conocidos por prolongar el intervalo QT, en particular con los de clase IA (por ej. quinidina) y III (por ej. amiodarona, sotalol), antiarrítmicos o fármacos 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

Embarazo

No hay datos, o la cantidad es limitada, sobre el uso de foscarnet en mujeres embarazadas.

Los estudios con animales son insuficientes en relación a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

No se recomienda el uso de Foscavir durante el embarazo.

Lactancia

No hay información suficiente sobre la secreción de foscarnet en la leche materna.

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han mostrado secreción de foscarnet en la leche (para más información ver sección 5.3).

No se puede excluir que haya algún riesgo para los recién nacidos/bebes.

No debe tomarse Foscavir si se está dando el pecho.

Se deberá tomar una decisión sobre si detener la lactancia o detener/abstenerse de la terapia con Foscavir teniendo en cuenta las ventajas de la lactancia para el niño y las ventajas de la terapia para la mujer.

Fertilidad

No hay datos disponibles relativos a la influencia de Foscavir 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

Las mujeres capaces de tener hijos deberían utilizar métodos anticonceptivos durante la terapia con Foscavir.

Los hombres tratados con Foscavir no deben procrear durante o hasta 6 meses después de la terapia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Foscavir tiene una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debido a la enfermedad misma y posibles reacciones adversas de Foscavir (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 Foscavir están gravemente inmunocomprometidos y padecen infecciones víricas graves. El estado físico del paciente, la gravedad de la enfermedad de base, la presencia de otras infecciones y las terapias simultáneas contribuyen a los acontecimientos adversos observados durante el uso de Foscavir.

Las reacciones adversas comunicadas con Foscavir durante los ensayos clínicos y vigilancia postcomercialización se muestran en la tabla que aparece abajo. Se clasifican por Clase de Órgano Sistema (COS) 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 2 Frecuencia de acontecimientos adversos		
SOC	Frecuencia	Acontecimiento
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), reacciones anafilactoides
Trastornos endocrinos	Frecuencia no conocida	Diabetes insípida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Pérdida del apetito, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia
	Frecuente	Hiperfosfatemia, hiponatremia, hipofosfatemia, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de lactato deshidrogenasa en sangre, hipercalcemia, deshidratación
	Poco frecuente	Acidosis
	Frecuencia no conocida	Hipernatremia
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Reacciones agresivas, agitación, ansiedad, confusión, depresión, nerviosismo
	Frecuencia no conocida	Cambios del estado mental
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Mareo, cefalea, parestesia
	Frecuente	Coordination abnormal, convulsion, hipoestesia, contracciones musculares involuntarias, neuropatía periférica, temblor
	Frecuencia no conocida	Encefalopatía
Trastornos cardiacos	Frecuente	Palpitaciones, taquicardia
	Frecuencia no conocida	Prolongación del intervalo QT en el ECG, arritmia ventricular, torsade de pointes
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipertensión, hipotensión, tromboflebitis ^a
Trastornos	Muy frecuente	Diarrea, náuseas, vómitos

gastrointestinales	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 frecuentes	Alteración renal tubular, glomerulonefritis, síndrome nefrótico
	Frecuencia no conocida	Dolor renal, acidosis tubular renal, necrosis tubular renal, necrosis tubular aguda, nefropatía por cristales, hematuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuente	Incomodidad 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	Aumento de la creatinina sérica, descenso de la concentración de hemoglobina
	Frecuente	Descenso del aclaramiento renal de creatinina, electrocardiograma anormal, aumento de la gamma-GT, ALT y AST séricas, aumento de la lipasa
	Poco frecuente	Aumento de la amilasa, aumento de creatina quinasa en sangre

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

^bSe han registrado casos de erupciones vesiculoampollosas 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 infusión 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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Durante la utilización de Foscavir se ha comunicado sobredosis, siendo la dosis más elevada de unas 20 veces la dosis recomendada. Algunos de los casos fueron sobredosis relativas ya que la dosis del fármaco 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 Foscavir se corresponde con el perfil conocido de acontecimientos adversos del fármaco.

La hemodiálisis aumenta la eliminación de Foscavir, 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

Mecanismo de acción

Foscavir es un agente antiviral de amplio espectro, que inhibe los virus humanos del grupo herpes incluyendo el virus del herpes simple (VHS) tipos 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. Foscavir también inhibe la ADN polimerasa viral del virus de la hepatitis B. Foscavir 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. Foscavir no precisa activación (fosforilación) mediante la timidina quinasa, u otras quinatas, por lo que es activo *in vitro* frente a mutantes de VHS deficientes en timidina quinasa (TK). Cepas de CMV resistentes a ganciclovir pueden ser sensibles a Foscavir. Los resultados de los tests de sensibilidad, expresados como la concentración del fármaco necesaria 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 3 Inhibición de la multiplicación viral en cultivo celular por Foscavir

Virus	CI ₅₀ (μM)
-------	-----------------------

Tabla 3 Inhibición de la multiplicación viral en cultivo celular por Foscavir

CMV	50 - 800 *
VHS-1, VHS-2	10 - 130
VZV	48 - 90
VEB	<500 **
HHV-6	49
CMV resistente a Ganciclovir	190
VHS - TK Minus Mutante	67
VHS - DNA Polimerasa Mutante	5 - 443
VIH-1	11 - 32
VIH-1 resistente a zidovudina	10 - 32
*	Media = 269 μ M
**	97% de la síntesis de antígeno viral se inhibe a 500 μ M

Una vez finalizado el tratamiento con Foscavir, puede aparecer una falta de respuesta clínica al mismo que puede deberse a la aparición de cepas víricas menos sensibles a este medicamento. En ese caso, debe considerarse la suspensión de dicho tratamiento con Foscavir.

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

Retinitis por CMV en pacientes con VIH

Tras el tratamiento de inducción durante 2-3 semanas, Foscavir produjo una estabilización de las lesiones retinianas en, aproximadamente, el 90% de los casos tratados. No obstante, dado que el CMV suele provocar infecciones de tipo latente y que la acción de Foscavir es de tipo viroestático, es posible que la mayor parte de los pacientes con inmunodeficiencia persistente recidiven tras la suspensión del tratamiento. La instauración de un tratamiento de mantenimiento una vez al día con dosis de 90-120 mg/kg, tras la finalización del tratamiento de inducción, ha conllevado un retraso en la progresión de la retinitis. En pacientes que han experimentado una progresión de la retinitis durante el tratamiento de mantenimiento, o que no estén en tratamiento, la restauración de la terapia de inducción ha mostrado igual eficacia que al comienzo.

Infecciones por CMV asociadas a VIH del tracto gastrointestinal superior e inferior

En pacientes con infección por CMV confirmada del tracto gastrointestinal superior e inferior, el tratamiento de inducción con Foscavir (90 mg/kg b.i.d, durante 2 a 4 semanas) produjo la resolución de los síntomas en el 80% de los pacientes y una respuesta macroscópica en el 72%. Según el examen microscópico, el 61% presentaron una mejoría del grado de inflamación y en el 80% se produjo la eliminación o reducción de los cuerpos de inclusión de CMV. Al finalizar el tratamiento de inducción, no se estableció el tratamiento de mantenimiento con Foscavir de forma generalizada sino que se evaluó su necesidad individualmente.

Infecciones por VHS que no responden a aciclovir en huéspedes inmunosuprimidos

Para el tratamiento de infecciones mucocutáneas que no responden a aciclovir se administró Foscavir a una dosis de 40 mg/kg, cada 8 horas, durante 2-3 semanas o hasta la curación. En un estudio prospectivo randomizado en pacientes de infección por VIH, los pacientes tratados con Foscavir curaron al cabo de 11-25 días, presentaron un alivio total del dolor al cabo de 9 días y se detuvo la multiplicación del virus VHS en 7 días.

No hay evidencia de una mayor mielotoxicidad tras el empleo de Foscavir en combinación con zidovudina (AZT).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Foscavir se elimina por vía renal, principalmente por filtración glomerular. El aclaramiento plásmático tras su administración intravenosa en humanos varía entre 130 y 160 ml/min, con un aclaramiento renal de unos 130 ml/min. En los pacientes con función renal normal, su vida media es del orden de 2-4 horas.

El volumen aparente de distribución de Foscavir en estado estacionario varía entre 0,4 y 0,6 l/kg. El producto no se metaboliza y su unión a las proteínas plasmáticas en el hombre es baja (< 20%). Foscavir penetra en el líquido cefalorraquídeo, observándose en pacientes infectados por VIH en una concentración que varía entre 10 y 70% de la concentración plasmática concurrente.

La siguiente Tabla muestra las propiedades farmacocinéticas de Foscavir en pacientes con SIDA que siguieron una pauta posológica de tres o dos veces al día para el tratamiento de infecciones por CMV (principalmente retinitis):

Tabla 4

Parámetro	3 veces al día (60 mg/kg cada 8h)*	2 veces al día (90 mg/kg cada 12h)*
C _{máx} en el estado estacionario (μM)	589 ± 192 (24)	623 ± 132 (19)
C _{valle} en el estado estacionario (μM)	114 ± 91 (24)	63 ± 57 (17)
Volumen de distribución (l/kg)	0,41 ± 0,13 (12)	0,52 ± 0,20 (18)
Vida media en plasma (n)	4,0 ± 2,0 (24)	3,3 ± 1,4 (18)
Aclaramiento sistémico (l/h)	6,2 ± 2,1 (24)	7,1 ± 2,7 (18)
Aclaramiento renal (l/h)	5,6 ± 1,9 (5)	6,4 ± 2,5 (13)
Indice CSF/plasma	0,69 ± 0,19 (9)**	0,66 ± 0,11 (5)***

* Media ± DS (número de individuos estudiados) para cada parámetro

** 50 mg/kg cada 8h durante 28 días, toma de muestras 3 h después de terminar una perfusión de 1 h

*** 90 mg/kg cada 12h durante 28 días, toma de muestras 1 h después de terminar una perfusión de 2 h

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los efectos más pronunciados durante los estudios de toxicidad general realizados con Foscavir son la alteración de algunos electrolitos séricos y los cambios renales y óseos. La reducción de electrolitos séricos observada, como calcio y magnesio, puede explicarse por la propiedad de Foscavir de formar quelatos con iones metálicos divalentes. La reducción de calcio y magnesio ionizados explica, muy probablemente, la aparición de ataques/convulsiones durante y poco después de la perfusión de altas dosis de Foscavir. Esta

reducción puede también tener alguna relación con la función cardíaca (p.ej. ECG) aunque los estudios toxicológicos realizados no revelan dichos efectos. La velocidad de perfusión de Foscovir es crítica para las alteraciones de la homeostasis de algunos cationes séricos divalentes.

El mecanismo implicado en los cambios renales, p.ej. atrofia tubular, principalmente limitada a nefronas yuxtamedulares, es menos claro. Los cambios se observaron en todas las especies estudiadas. Se sabe que otros quelantes de cationes divalentes (EDTA y bifosfonatos) pueden provocar cambios renales similares a los de Foscovir. Se ha demostrado que la hidratación, para inducir la diuresis, reduce significativamente las alteraciones renales durante el tratamiento con Foscovir.

Las alteraciones óseas se caracterizaron por un aumento de la actividad osteoclástica y de la resorción ósea. Un 20% aproximadamente del medicamento administrado es absorbido por los huesos y cartílagos y el depósito es mayor en animales jóvenes y en edad de crecimiento. Este efecto se ha observado solamente en perros. La razón de dichos cambios puede ser que foscarnet, debido a la similitud estructural con el fosfato, se incorpora a la hidroxiapatita. Los estudios autorradiográficos mostraron que foscarnet posee una marcada afinidad por el tejido óseo. Los estudios también revelaron que los cambios óseos eran reversibles. Se ha demostrado que foscarnet sodium tiene efectos adversos sobre el desarrollo de esmalte dental en ratones y ratas. No se han estudiado las consecuencias de este depósito sobre el desarrollo del esqueleto.

Los estudios de mutagenicidad mostraron que Foscovir posee un potencial genotóxico. La posible explicación del efecto observado en los estudios de mutagenicidad es una inhibición de la ADN polimerasa en la línea celular utilizada. Foscovir actúa terapéuticamente mediante la inhibición de la ADN polimerasa específica del herpesvirus. La polimerasa celular humana α es, aproximadamente, 100 veces menos sensible a Foscovir. Los estudios de carcinogenicidad realizados no revelan un potencial oncogénico. La información obtenida en estudios de teratogenicidad y de fertilidad no muestran la existencia de acontecimientos adversos relacionados con los procesos reproductivos. No obstante, el valor de los resultados es limitado ya que los niveles de dosis utilizados en dichos estudios son inferiores, o como mucho similares (75 - 150 mg/kg sc) a los utilizados en el hombre para el tratamiento de la retinitis por CMV.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Acido clorhídrico (E507)

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Foscovir es incompatible con solución de glucosa al 30%, amfotericina B, aciclovir sódico, ganciclovir, pentamidina isetionato, trimetoprima-sulfametoxazol y vancomicina clorhidrato. Tampoco es compatible con soluciones que contengan calcio.

No se recomienda la perfusión simultánea de otros fármacos en el mismo sistema.

6.3. Periodo de validez

Sin abrir: 2 años

Después de la primera apertura: la solución debe ser utilizada en un plazo de 24 horas (no contiene conservante).

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las condiciones de conservación y el tiempo, antes del uso, son responsabilidad del profesional no debiendo superar las 24 horas conservado entre 2 y 8°C, a menos que la reconstitución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Antes de la apertura: Conservar a temperatura inferior a 30°C. No conservar en nevera. 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 del medicamento, ver sección 6.3

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio de 250 ml para perfusión.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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.

Las dosis de Foscavir a dispensar individualmente pueden ser transferidas asépticamente a bolsas de plástico de perfusión por los servicios de farmacia hospitalaria.

La estabilidad físico-química de Foscavir y de las diluciones en partes iguales con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o glucosa 50 mg/ml, en bolsas de PVC, es de 7 días.

Instrucciones de administración

Foscavir debe administrarse únicamente por vía intravenosa, bien mediante un catéter venoso central o en una vena periférica.

NO administrar este medicamento mediante inyección intravenosa rápida.

Para su administración en una vena periférica, la solución debe diluirse inmediatamente antes de su administración en glucosa al 5% o en suero fisiológico hasta una concentración de 12 mg/ml.

La solución de Foscavir puede administrarse sin dilución por vía venosa central.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

59.712

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

Fecha de la primera autorización: Abril 1994

Fecha de la última renovación: Abril 2004

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2021

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/>)