FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Foscarnet Tillomed 24 mg/ml solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución para perfusión contiene 24 mg de foscarnet sódico hexahidrato.
Cada frasco de 250 ml contiene 6.000 mg de foscarnet sódico hexahidrato.

Cada frasco de 250 ml contiene 1.375 mg (60 mmol) de sodio como componente del principio activo.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión
Solución transparente e incolora, prácticamente libre de partículas.
pH: Entre 7,2 y 7,6.
Osmolalidad: Entre 240 mOsmol/ kg y 300 mOsmol/ kg

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Foscarnet solo debe utilizarse en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).
- Enfermedad potencialmente mortal o que pone en peligro la visión causado por el citomegalovirus (CMV). El tratamiento con Foscarnet sólo debe administrarse si se ha detectado citomegalovirus.
- Para las infecciones mucocutáneas agudas causadas por los virus del herpes (VHS) resistentes al aciclovir. El tratamiento con Foscarnet debe administrarse si no existen alternativas terapéuticas médicamente aceptables. Debido al perfil de riesgo del ingrediente activo, se requiere una indicación estricta.
Si hay una recaída, se debe revisar la resistencia al aciclovir.
Deben seguirse las directrices generalmente aceptadas para el uso adecuado de medicamentos para tratar las infecciones por citomegalovirus o herpes simple en pacientes infectados por el VIH.

4.2. Posología y forma de administración

Para administración intravenosa

Posología

<u>Infección por CMV:</u>
Adultos:
<u>Tratamiento de inducción</u>
En el tratamiento de la infección por CMV, el foscarnet sódico hexahidrato puede administrarse en forma de 60 mg/kg de peso corporal, 3 veces al día (Foscarnet 2,5 ml/kg de peso corporal, tres veces al día) con un intervalo de 8 horas o dos veces al día de foscarnet sódico hexahidrato a 90 mg/kg de peso corporal (Foscarnet 3,75 ml/kg de peso corporal dos veces al día) con un intervalo de 12 horas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La duración de cada perfusión de foscarnet sódico hexahidrato no debe ser inferior a 1 h para la dosis de 60 mg/kg o de 2 h para la dosis de 90 mg/kg (ver «Forma de administración»).

Tratamiento de mantenimiento:
Para prevenir la reaparición de una infección por CMV, se administra una perfusión de foscarnet sódico hexahidrato a 90-120 mg/kg de peso corporal (Foscarnet 3,75 - 5 ml/kg de peso corporal) una vez al día durante 2 horas.

El tratamiento debe iniciarse con 90 mg de foscarnet sódico hexahidrato/kg y puede ajustarse hasta 120 mg de foscarnet sódico hexahidrato/kg si la retinitis es progresiva y Foscarnet se tolera bien.

Los pacientes que presenten una progresión de la retinitis durante el tratamiento de mantenimiento podrán pasar de nuevo al tratamiento de inducción. Una vez estabilizados, deberá iniciarse el tratamiento de mantenimiento con foscarnet sódico hexahidrato.

Poblaciones especiales
Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de foscarnet sódico hexahidrato en niños y adolescentes menores de 18 años. Para más información, consulte las secciones 4.4 y 5.3.

Pacientes de edad avanzada
Dado que el foscarnet sódico hexahidrato se excreta por vía renal, debe tenerse en cuenta que la función renal puede estar alterada en pacientes de edad avanzada a pesar de que los niveles de creatinina sérica sean normales. La función renal se evalúa mediante el cálculo del aclaramiento de creatinina. Para el uso de foscarnet sódico hexahidrato en ancianos, son válidos los mismos ajustes de dosis descritos en la sección «Dosis en pacientes con insuficiencia renal» de las tablas 1 y 2.

Pacientes con insuficiencia renal
En caso de insuficiencia renal debe reducirse la dosis de acuerdo con los índices de aclaramiento de creatinina (ver tabla 1 + 2). La función renal debe controlarse al inicio y regularmente durante el tratamiento y la dosis debe calcularse en consecuencia (ver sección 4.4).

El aclaramiento de creatinina puede calcularse a partir de la concentración de creatinina sérica de la siguiente manera:

Varones: Cl_{creat} [ml/min/kg] = $\frac{140 - \text{edad [años]}}{72 \times \text{Concentración de creatinina sérica (mg/dl)}}$

Mujeres: Cl_{creat} [ml/min/kg] = 0,85 x Cl_{creat}Varones

Tabla. 1 Esquema de dosificación en la insuficiencia renal para el tratamiento inicial en la infección por CMV.

	Dosis de foscarnet sódico hexahidrato *			
Aclaramiento de creatinina (ml/min/kg de peso corporal)	90 mg/kg de peso corporal (duración de la perfusión: al menos 2 horas)	En intervalos de:	60 mg/kg de peso corporal (duración de la perfusión: al menos 1 hora)	En intervalos de:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

> 1,4	90	12 horas	60	8 horas
1,4 ≥ - > 1	70	12 horas	45	8 horas
1 ≥ - > 0.8	50	12 horas	35	8 horas
0,8 ≥ - > 0,6	80	24 horas	40	12 horas
0,6 ≥ - > 0,5	60	24 horas	30	12 horas
0,5 ≥ - ≥ 0,4	50	24 horas	25	12 horas
< 0,4	Tratamiento no recomendado			

Tabla. 2 Esquema de dosificación en la insuficiencia renal para el tratamiento de mantenimiento de la infección por CMV.

	Dosis de foscarnet sódico hexahidrato *			
Aclaramiento de creatinina (ml/min/kg de peso corporal)	90 mg/kg de peso corporal (duración de la perfusión: al menos 2 horas)	En intervalos de:	120 mg/kg de peso corporal (duración de la perfusión: al menos 2 horas)	En intervalos de:
> 1,4	90	24 horas	120	24 horas
1,4 ≥ - > 1	70	24 horas	90	24 horas
1 ≥ - > 0.8	50	24 horas	65	24 horas
0,8 ≥ - > 0,6	80	48 horas	105	48 horas
0,6 ≥ - > 0,5	60	48 horas	80	48 horas
0,5 ≥ - ≥ 0,4	50	48 horas	65	48 horas
< 0,4	Tratamiento no recomendado			

* Nota: Los datos se basan en estudios de farmacocinética tras una dosis única de foscarnet sódico hexahidrato en pacientes con diversos grados de deterioro de la función renal.

No se recomienda el empleo de Foscarnet en pacientes sometidos a hemodiálisis, ya que no se han establecido las pautas de dosificación.

Pacientes con insuficiencia hepática
No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Duración del tratamiento
La duración del tratamiento de inducción de la infección por CMV se determina en función de la respuesta clínica y suele ser de 2 a 3 semanas.
Para evitar las recaídas, se realiza una transición posterior al tratamiento de mantenimiento. Este tratamiento es de mayor duración, 6 meses es el mínimo, pero posiblemente incluso de por vida.
La decisión sobre si se debe interrumpir un tratamiento de mantenimiento debe basarse en las directrices terapéuticas actuales generalmente aceptadas.

***Infección por herpes*:**
Posología
Adultos:
La infección por herpes resistente al aciclovir se trata 3 veces al día con foscarnet sódico hexahidrato 40 mg/kg de peso corporal (= 3 veces 1,7 ml de Foscarnet /kg de peso corporal), 3 veces al día con un intervalo de 8 horas.
La duración de cada perfusión no debe ser inferior a 1 hora (ver «Forma de administración»).

Poblaciones especiales

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de foscarnet sódico hexahidrato en niños y adolescentes menores de 18 años. Para más información, consulte las secciones 4.4 y 5.3.

Pacientes de edad avanzada

Dado que el foscarnet sódico hexahidrato se excreta por vía renal, debe tenerse en cuenta que la función renal puede estar alterada en pacientes de edad avanzada a pesar de que los niveles de creatinina sérica sean normales. La función renal se determina mediante el cálculo del aclaramiento de creatinina. Para el uso de foscarnet sódico en ancianos se aplican los mismos ajustes de dosis que se describen en «Pacientes con insuficiencia renal» en la tabla 3.

Pacientes con insuficiencia renal
En caso de insuficiencia renal debe reducirse la dosis de acuerdo con los índices de aclaramiento de creatinina (ver Tabla 3); para el cálculo del aclaramiento de creatinina, véase la fórmula en la sección correspondiente a la infección por CMV. La función renal debe controlarse al inicio y regularmente durante el tratamiento, y la dosis debe calcularse en consecuencia.

Tabla 3. Esquema de dosificación para la insuficiencia renal en el tratamiento de la infección por herpes

	Dosis de foscarnet sódico hexahidrato *	
Aclaramiento de creatinina (ml/min/kg de peso corporal)	40 mg/kg de peso corporal (duración de la perfusión: al menos 1 hora)	En intervalos de:
> 1,4	40	8 horas
1,4 ≥ - > 1	30	8 horas
1 ≥ - > 0,8	20	8 horas
0,8 ≥ - > 0,6	25	12 horas
0,6 ≥ - > 0,5	20	12 horas
0,5 ≥ - ≥ 0,4	15	12 horas
< 0,4	Tratamiento no recomendado	

* Nota: Los datos se basan en estudios de farmacocinética tras una dosis única de foscarnet sódico hexahidrato en pacientes con diversos grados de deterioro de la función renal.

No se recomienda el empleo de foscarnet sódico hexahidrato en pacientes sometidos a hemodiálisis, ya que no se han establecido las pautas de dosificación.

Pacientes con insuficiencia hepática
No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Duración del tratamiento
El tratamiento de la infección herpética resistente al aciclovir debe llevarse a cabo hasta que se produzca una remisión total de las lesiones (reepitelización completa). Esto suele requerir un periodo de tratamiento de 2 a 3 semanas. Si no hay efecto después de un período de tratamiento de 1 semana, debe examinarse críticamente el tratamiento posterior desde el punto de vista del beneficio/riesgo.
No se ha investigado adecuadamente la prevención de recaídas tras una infección herpética resistente al aciclovir con foscarnet sódico hexahidrato. Si se produce una recaída, es necesario revisar la resistencia.

Forma de administración

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Foscarnet **no** se debe administrar mediante inyección intravenosa rápida.
Cuando se perfunde a través de las venas centrales, no es necesario diluir la solución de perfusión. Cuando se perfunde en una vena periférica, la solución de perfusión debe diluirse antes de su uso. Ver sección 6.6 para las instrucciones de dilución.
Para más información sobre la preparación y el almacenamiento de la solución lista para usar, véanse las secciones 6.2 y 6.4.

Hidratación
la toxicidad renal de foscarnet sódico hexahidrato puede reducirse mediante una adecuada ingesta de líquidos. Antes de la primera administración de Foscarnet, debe crearse una diuresis adecuada mediante la perfusión de 0,5 - 1,0 litros de solución de cloruro sódico al 0,9%. Posteriormente, debe administrarse entre 0,5 y 1,0 litros de solución de cloruro sódico al 0,9% con cada perfusión. En los pacientes con un buen cumplimiento, la ingesta adecuada de líquidos también puede administrarse por vía oral. Los pacientes clínicamente deshidratados deben corregir su estado antes de comenzar el tratamiento con Foscarnet .

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 el tratamiento de inducción y una vez a la semana durante el tratamiento 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).

Debido a la tendencia de foscarnet sódico hexahidrato 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. Deberán valorarse los electrolitos, especialmente calcio y magnesio, antes y durante el tratamiento con Foscarnet y corregirse las deficiencias.

Foscarnet sódico hexahidrato se ha asociado con casos de prolongación del intervalo QT y, más raramente, con casos de torsade de pointes (ver 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 sódico hexahidrato 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 sódico hexahidrato y su efecto sobre el desarrollo del esqueleto no ha sido estudiado en niños. Por favor, consulte la sección 5.3.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se han asociado convulsiones, relacionadas con las alteraciones en los minerales y electrolitos del plasma, con el tratamiento con sódico hexahidrato. 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.

Se debe evitar el uso de foscarnet cuando no se pueda tolerar una carga de solución salina (por ej. en cardiomiopatía).

Foscarnet sódico hexahidrato 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 sódico hexahidrato. En este caso, se debería considerar la interrupción del tratamiento con Foscarnet y el cambio a otro medicamento más adecuado.

Este medicamento contiene 1.375 mg 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 de este producto durante el tratamiento de mantenimiento (por ej. 120 mg/kg/día) y sin dilución para un paciente de 70 kg de peso corporal, es equivalente al 96 % de la ingesta máxima diaria de sodio recomendada por la OMS.

La dosis máxima diaria de este producto durante el tratamiento de mantenimiento (por ej. 120 mg/kg/día) y diluido con una solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (al 0,9 %) a una concentración de 12 mg/ml para un paciente de 70 kg de peso corporal, es equivalente al 158 % de la ingesta máxima diaria de sodio recomendada por la OMS.

Este medicamento se considera alto en sodio. Por lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas bajas en sal.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Puesto que foscarnet sódico hexahidrato 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, metotrexato y tacrolimus. Por otro lado, dado que foscarnet sódico hexahidrato 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 sódico hexahidrato y con pentamidina intravenosa, se ha observado insuficiencia renal e hipocalcemia sintomática (signos de Trousseau y de Chvostek). Se ha descrito función renal anormal relacionada con el uso de foscarnet sódico hexahidrato en combinación con ritonavir y/o saquinavir.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Debido al mayor riesgo potencial de prolongación de QT y torsade de pointes, deberá utilizarse Foscarnet 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 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 sódico hexahidrato sobre la fertilidad.
No se observó ningún efecto sobre la fertilidad en los estudios con animales (ver sección 5.3).

Mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas/anticonceptivos para hombres y mujeres
Las mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas y los hombres sexualmente activos deben usar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 6 meses después del tratamiento.

Embarazo
No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de foscarnet sódico hexahidrato 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 sódico hexahidrato en la leche materna.
Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que foscarnet sódico hexahidrato se excreta en la leche (para mayor información ver sección 5.3).

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

Este medicamento 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.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Foscarnet sódico hexahidrato tiene una influencia leve sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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, la presencia de otras infecciones y los tratamientos simultáneos contribuyen a los acontecimientos adversos observados durante el uso de Foscarnet.

Las reacciones adversas comunicadas con foscarnet sódico hexahidrato durante los ensayos clínicos y 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 (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥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 4: Frecuencia de reacciones adversas.

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuencia	Acontecimiento adverso
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	Reacciones agresivas, agitación, ansiedad, confusión, depresión, nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Mareo, cefalea, parestesia
	Frecuente	Coordinación anormal, convulsión, hipoestesia, contracciones musculares involuntarias, neuropatía periférica, temblor
	Frecuencia no conocida	Encefalopatía
Trastornos cardíacos	Frecuente	Palpitaciones, taquicardia

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	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 renal 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-glutamil transferasa, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y lipasa.
	Poco frecuente	Amilasa elevada, creatina cinasa en sangre elevada

[a] Se ha observado tromboflebitis en venas periféricas después de perfusión de una solución de foscarnet sódico hexahidrato sin diluir.

[b] Se 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

tomando otros medicamentos que se han asociado con necrólisis epidérmica tóxica o con el síndrome de Stevens Johnson.
[c] Foscarnet sódico hexahidrato 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 un tratamiento prolongado.
[d] Se ha registrado dolor de pecho pasajero como parte de las reacciones a la perfusión de foscarnet sódico hexahidrato.

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 foscarnet sódico hexahidrato 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 foscarnet sódico hexahidrato se corresponde con el perfil conocido de acontecimientos adversos del principio activo (ver sección 4.8).

La hemodiálisis aumenta la eliminación de foscarnet sódico hexahidrato, 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 sódico hexahidrato es un agente antiviral de amplio espectro que inhibe todos los virus humanos del grupo herpes: 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. Foscarnet sódico hexahidrato también inhibe la ADN polimerasa viral del virus de la hepatitis B.

El foscarnet sódico hexahidrato tiene un efecto virostático contra los citomegalovirus y los virus del herpes, es decir, suprime el crecimiento de los virus, pero no puede eliminar los citomegalovirus ni los virus del herpes. Los resultados obtenidos utilizando aislados clínicos *in vitro* para una inhibición reversible del 50% de la replicación del citomegalovirus (CI_{50}) fueron de 270 µmol/l de media. Contra el VHS-1 y el VHS-2, los valores CI_{50} oscilaron entre 10 µmol/l y 130 µmol/l. El CI_{50} para la inhibición del crecimiento de células humanas normales es de 1000 µmol/l de foscarnet sódico hexahidrato.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Los niveles plasmáticos medidos en un estudio clínico con una perfusión intravenosa continua de 16 g / 24 h (0,13 - 0,19 mg/kg de peso corporal/min.) de foscarnet sódico hexahidrato son de 75-265 µmol foscarnet / l (=foscarnet sódico hexahidrato 22,5 - 79,5 mg/l). Con una perfusión continua, las condiciones de estado estacionario se alcanzan después de unos 2 días.

Distribución

La curva de concentración plasmática y tiempo utilizando un modelo multicompartimental se utiliza para describir la situación tras una única administración i.v. de foscarnet sódico hexahidrato en humanos. El volumen de distribución es de 0,4 - 0,6 l/kg de peso corporal y la concentración alcanzada en el líquido cefalorraquídeo es del 10 - 70% de la concentración plasmática. La unión a proteínas plasmáticas es inferior al 20%.

Biotransformación

Foscarnet sódico hexahidrato no se metaboliza.

Eliminación

El foscarnet sódico hexahidrato se excreta exclusivamente por vía renal a través de la filtración glomerular y la secreción tubular. El aclaramiento renal es de unos 150 ml/min. En los pacientes con función renal normal, su semivida es del orden de 2-4 horas.

La semivida terminal es de 1 a 8 días, lo que probablemente se deba a la lenta liberación del foscarnet sódico hexahidrato desde los huesos.

En la tabla 5 se muestran los parámetros farmacocinéticos que se determinaron para el tratamiento inicial de las infecciones por CMV en pacientes con sida para la administración dos veces al día y tres veces al día de foscarnet sódico hexahidrato.

Tabla. 5

Parámetro	3 veces al día dosis de 60 mg/kg cada 8h *	2 veces al día dosis de 90 mg/kg cada 12h *
$C_{máx}$ en el estado estacionario (µM)	589 ± 192 (24)	623 ± 132 (19)
$C_{mín}$ en el estado estacionario (µM)	114 ± 91 (14)	63 ± 57 (17)
Volumen de distribución (l/kg)	0,41 ± 0,13 (12)	0,52 ± 0,20 (18)
Semivida en plasma (h)	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)
Índice CSF/plasma	0,69 ± 0,19 (9)**	0,66 ± 0,11 (5)***

* Media ± desviación estándar (número de individuos estudiados) para cada parámetro.

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

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad crónica

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los estudios de toxicidad crónica han demostrado que los riñones y los huesos son los órganos objetivo de los efectos tóxicos.

Se han observado atrofias tubulares en perros y ratas, tras dosis i.v. elevadas (15 y 180 mg/kg de peso corporal) de foscarnet sódico hexahidrato. El mecanismo de acción del daño renal es actualmente desconocido.

Los cambios osteológicos se han descrito como un aumento de la actividad osteoclástica y de la reabsorción ósea. Aproximadamente el 20% del medicamento administrado se absorbe en los huesos y el cartílago y la deposición es mayor en animales jóvenes y en crecimiento. Este efecto sólo se ha observado en perros. Una explicación de estos cambios podría ser que el foscarnet sódico hexahidrato está incluido en la hidroxiapatita debido a su similitud estructural con el fosfato.

Los estudios autorradiográficos mostraron que el foscarnet sódico hexahidrato tiene una clara afinidad por el tejido óseo. Los estudios de regeneración han demostrado que los cambios óseos son reversibles. Se ha demostrado que el foscarnet sódico hexahidrato afecta al desarrollo del esmalte dental en ratones y ratas. No se han estudiado los efectos de este depósito en el desarrollo del esqueleto.

Otros hallazgos poco frecuentes fueron la reducción de la concentración de hemoglobina y la alteración de la amelogénesis de los incisivos en la rata (estudio de 6 meses).

Carcinogénesis
Se investigó el potencial cancerígeno del foscarnet sódico hexahidrato en ratones y ratas tras su administración oral (250 y 500 mg/kg de peso corporal, respectivamente). No hubo indicios de efectos cancerígenos ni en el ratón ni en la rata.

Debido a las propiedades inhibidoras del ADN polimerasa del foscarnet sódico hexahidrato y a la genotoxicidad asociada a altas concentraciones, no puede excluirse un potencial cancerígeno del tratamiento de perfusión de foscarnet sódico hexahidrato a largo plazo.

Mutagénesis
Se realizaron las siguientes pruebas de mutagénesis con foscarnet sódico hexahidrato:
Prueba de Ames, prueba de linfoma de ratón, prueba SCE y prueba de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino, prueba de transformación celular y prueba de los micronúcleos en ratones.

El foscarnet sódico hexahidrato no mostró efectos genotóxicos en la prueba de Ames, en la prueba de linfoma de ratón y en la determinación de SCE en células de ovario de hámster chino. Se comprobó que la frecuencia de aberración cromosómica en las células de ovario de hámster chino aumentaba a altas concentraciones de foscarnet (3,3 mmol/l sin y 10 mmol/l con activación metabólica). El foscarnet sódico hexahidrato también estuvo activo en la prueba de transformación celular.

En la prueba de micronúcleos a una dosis de 175 mg/kg de foscarnet sódico hexahidrato/kg de peso corporal i.v. no se encontraron signos de un aumento estadísticamente significativo del número de eritrocitos policromáticos con micronúcleos, pero sí a la dosis máxima tolerable de 350 mg de foscarnet sódico hexahidrato/kg de peso corporal i.v.

Los resultados de estos estudios indican un potencial genotóxico de esta sustancia a altas dosis.

Toxicología de la reproducción

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los estudios de teratogenia en ratas y conejos mostraron un aumento de la incidencia de anomalías esqueléticas tras la administración de foscarnet sódico hexahidrato. Un estudio de fertilidad en ratas y un estudio peri y postnatal en ratas no mostraron efectos secundarios que pudieran atribuirse al foscarnet sódico hexahidrato. En estos estudios, foscarnet sódico hexahidrato s.c. se administró en rangos de dosis de hasta 75 o 150 mg/kg de peso corporal.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ácido clorhídrico, diluído (para ajustar el pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento es incompatible con solución de glucosa ≥ al 30 %, acetato de Ringer, amfotericina B, aciclovir sódico, ganciclovir, pentamidina isetionato, trimetoprima-sulfametoxazol y vancomicina clorhidrato. Este medicamento tampoco es compatible con soluciones electrolíticas que contengan cationes divalentes como Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{2+}.Se recomienda no perfundir concomitantemente otros medicamentos en la misma vía.

Foscarnet no debe coadministrarse con otros medicamentos a través de la misma cánula de perfusión.

El medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los enumerados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Antes de la apertura:
3 años
Después de la apertura:
Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

Después de la dilución:
Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 36 horas a 2-8℃ y 20-25℃, cuando la solución se diluye de 24 mg/ml a 12 mg/ml de foscarnet sódico hexahidrato en bolsas de PVC.
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 usuario no debiendo superar las 24 horas conservado entre 2 y 8ºC, a menos que la reconstitución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No refrigerar ni congelar.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Este mediamento no debe conservarse por debajo de 8°C, ya que puede producirse precipitación a temperaturas más bajas. La precipitación se mantiene incluso si la solución para perfusión se congela y se descongela de nuevo.
Este medicamento puede volver a estar listo para su uso si se ha almacenado accidentalmente a temperaturas de frigorífico o si la solución de perfusión ha estado expuesta a temperaturas inferiores a la de congelación. A continuación, el frasco debe agitarse enérgicamente varias veces y mantenerse a temperatura ambiente durante 4 horas hasta que todo el precipitado se haya disuelto por completo.
Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Solución para perfusión de 250 ml en frasco de vidrio y tapón de goma de bromobutilo con junta de aluminio y precinto de plástico flip off.
Tamaños de envase: 1 frasco y 10 frascos
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Cuando se usan venas periféricas, la solución debe diluirse de 24 mg/ml de foscarnet sódico hexahidrato a 12 mg/ml de foscarnet sódico hexahidrato antes de su uso con 50 mg/ml (5%) de solución de glucosa o 9 mg/ml (0,9%) de solución de cloruro de sodio.

Las dosis dispensadas individualmente de Foscarnet Tillomed deben transferirse asépticamente a bolsas de perfusión de plástico (bolsas de PVC) por la farmacia del hospital y diluidas con partes iguales de solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) o de solución de glucosa de 50 mg/ml (5%).

El contacto accidental con la piel o con los ojos de foscarnet sódico hexahidrato puede causar irritación local y sensación de quemazón. La zona afectada debe enjuagarse con abundante 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

Laboratorios Tillomed Spain S.L.U.
C/ Cardenal Marcelo Spínola 8
28016 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

88.760

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

Abril 2024

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2025

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/

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios