

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Foscarnet Kabi 24 mg/ml soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione iniettabile/per infusione contiene 24 mg di foscarnet sodico esaidrato.

#### Eccipiente(i) con effetto noto:

1 ml di soluzione iniettabile/per infusione contiene 5,5 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione chiara e incolore.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Foscarnet è indicato per la terapia di induzione e di mantenimento per la retinite da citomegalovirus (CMV) in pazienti affetti da AIDS.

Foscarnet è anche indicato per il trattamento delle infezioni mucocutanee da virus dell'herpes simplex (HSV), clinicamente non rispondenti all'aciclovir nei pazienti immunocompromessi. La sicurezza e l'efficacia di foscarnet per il trattamento di altre infezioni da HSV (ad es. Retinite, encefalite); malattia congenita o neonatale; o HSV in soggetti immunocompetenti non sono state stabilite.

La diagnosi di non responsività all'aciclovir può essere effettuata clinicamente mediante trattamento con aciclovir per via endovenosa (5-10 mg/kg t.i.d) per 10 giorni senza risposta o mediante test *in vitro*.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

**Adulti:** Terapia di induzione per retinite da CMV: foscarnet viene somministrato nell'arco di 2-3 settimane a seconda della risposta clinica, come infusioni intermittenti ogni 8 ore alla dose di 60 mg/kg in pazienti con funzionalità renale normale. Il dosaggio deve essere personalizzato per la funzione renale del paziente (vedere la tabella posologica di seguito). Il tempo di infusione non deve essere inferiore a 1 ora.

**Terapia di mantenimento:** Per la terapia di mantenimento, a seguito della terapia di induzione per retinite da CMV, foscarnet viene somministrato sette giorni alla settimana, purché la terapia sia considerata appropriata. Nei pazienti con funzionalità renale normale, si raccomanda di iniziare la terapia a 60 mg/kg. L'aumento ad una dose di 90-120 mg/kg può quindi essere preso in considerazione nei pazienti che tollerano il livello di dose iniziale e/o in quelli con retinite progressiva. Un certo numero di pazienti ha ricevuto 90 mg/kg in un periodo di 2 ore come dose iniziale per la terapia di mantenimento. Il dosaggio deve essere ridotto nei pazienti con insufficienza renale (vedere la tabella dei dosaggi alla fine della sezione sul dosaggio).

I pazienti che manifestano progressione della retinite durante la terapia di mantenimento possono

essere nuovamente trattati con il regime di induzione.

**Terapia di induzione per le infezioni mucocutanee da HSV che non rispondono ad aciclovir:**

Foscarnet viene somministrato per 2-3 settimane o fino alla guarigione delle lesioni, come infusioni intermittenti alla dose di 40 mg/kg nell'arco di un'ora ogni 8 ore nei pazienti con normale funzionalità renale. Il dosaggio deve essere personalizzato per la funzionalità renale dei pazienti (vedere la tabella posologica di seguito). Il tempo di infusione non deve essere inferiore a 1 ora.

Non è stata stabilita l'efficacia della terapia di mantenimento con foscarnet in seguito alla terapia di induzione per le infezioni da HSV non rispondenti all'aciclovir.

**Cautela: Non somministrare foscarnet con iniezioni endovenose rapide.**

**Tabella 1 Tabella di dosaggio di Foscarnet**

**Terapia di induzione**

Clearance della creatinina (ml/kg/min)	CMV Ogni 8 ore (mg/kg)	HSV Ogni 8 ore (mg/kg)
> 1,6	60	40
1,6-1,4	55	37
1,4-1,2	49	33
1,2-1,0	42	28
1,0-0,8	35	24
0,8-0,6	28	19
0,6-0,4	21	14
< 0,4	Trattamento non raccomandato	

**Terapia di mantenimento per CMV**

Clearance della creatinina (ml/kg/min)	Una dose da infusione (mg/kg/die in non meno di un'ora)
> 1,6	60*
1,6-1,4	55
1,4-1,2	49
1,2-1,0	42
1,0-0,8	35
0,8-0,6	28
0,6-0,4	21
< 0,4	Trattamento non raccomandato

\*Un numero di pazienti ha ricevuto 90 mg/kg come dose iniziale per la terapia di mantenimento.

Foscarnet non è raccomandato nei pazienti sottoposti a emodialisi poiché non sono state stabilite le linee guida per il dosaggio.

Idratazione: la tossicità renale di foscarnet può essere ridotta mediante un'adeguata idratazione del paziente. Si raccomanda di stabilire la diuresi mediante idratazione con 0,5-1,0 litri di soluzione fisiologica normale ad ogni infusione. Nei pazienti collaborativi, è stata utilizzata l'idratazione orale con simili regimi di idratazione. I pazienti clinicamente disidratati devono essere corretti prima di iniziare la terapia con foscarnet.

Foscarnet non è raccomandato per il trattamento di infezioni da CMV diverse dalla retinite o da HSV o per l'uso in pazienti senza AIDS o non immunocompromessi.

**Anziani:** Come per gli adulti.

**Popolazione pediatrica:** La sicurezza e l'efficacia di foscarnet nei bambini non sono state stabilite.

Fare riferimento alle sezioni 4.4 e 5.3.

**Insufficienza renale o epatica:** La dose deve essere ridotta nei pazienti con insufficienza renale in base al livello di clearance della creatinina come descritto nella tabella sopra. Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica.

**Modo di somministrazione:** Uso endovenoso, o mediante una linea venosa centrale o in una vena periferica. Foscarnet 24 mg/ml soluzione per infusione può essere somministrato senza diluizione attraverso una vena centrale. Vedere la sezione 6.6 per le istruzioni di diluizione.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Foscarnet deve essere usato con cautela nei pazienti con ridotta funzionalità renale. Poiché durante la somministrazione di foscarnet in qualsiasi momento si può verificare una compromissione della funzionalità renale, la creatinina sierica deve essere monitorata ogni due giorni durante la terapia di induzione e una volta alla settimana durante la terapia di mantenimento e devono essere effettuati adeguati aggiustamenti della dose in base alla funzione renale. Un'adeguata idratazione deve essere mantenuta in tutti i pazienti (vedere paragrafo 4.2). La funzionalità renale dei pazienti con malattia renale o in trattamento concomitante con altri medicinali nefrotossici deve essere attentamente monitorata (vedere paragrafo 4.5).

Questo medicinale contiene 962,5 mg di sodio per dose, equivalente al 48,1% dell'assunzione giornaliera massima raccomandata dall'OMS per sodio.

La dose massima giornaliera di questo prodotto è equivalente al 144,4% dell'assunzione giornaliera massima raccomandata dall'OMS per il sodio.

Foscarnet è considerato ricco di sodio. Questo dovrebbe essere tenuto particolarmente in considerazione per coloro che seguono una dieta a basso contenuto di sale.

L'uso di Fosarnet deve essere evitato quando un carico salino non può essere tollerato (ad es. nella cardiomiopatia).

A causa della propensione di foscarnet a chelare gli ioni metallici bivalenti, come il calcio, la somministrazione di foscarnet può essere associata a una riduzione acuta del calcio sierico ionizzato proporzionale alla velocità di infusione di foscarnet, che potrebbe non riflettersi nei livelli sierici totali di calcio. Gli elettroliti, in particolare calcio e magnesio, devono essere valutati prima e durante la terapia con foscarnet e le carenze devono essere corrette.

Foscarnet è stato associato a casi di prolungamento dell'intervallo QT e più raramente a casi di torsione di punta (vedere paragrafo 4.8). Pazienti con prolungamento noto esistente degli intervalli di conduzione cardiaca, in particolare QTc, pazienti con disturbi elettrolitici significativi (ipopotassiemia, ipomagnesiemia), bradicardia, nonché pazienti con patologie cardiache sottostanti come insufficienza cardiaca congestizia o che stanno assumendo farmaci noti per prolungare l'intervallo QT devono essere attentamente monitorati a causa dell'aumentato rischio di aritmia ventricolare. I pazienti devono essere avvisati di segnalare tempestivamente eventuali sintomi cardiaci.

Foscarnet si deposita in denti, ossa e cartilagine. I dati sugli animali mostrano che il deposito è maggiore nei giovani animali. La sicurezza di foscarnet e il suo effetto sullo sviluppo scheletrico non sono stati studiati nei bambini. Si prega di fare riferimento alla sezione 5.3.

Crisi convulsive, correlate ad alterazioni dei minerali e degli elettroliti plasmatici, sono stati associati al trattamento con foscarnet. Sono stati riportati casi di stato epilettico. Pertanto, i pazienti

devono essere attentamente monitorati per tali cambiamenti e le loro potenziali sequele. Potrebbe essere necessaria l'integrazione di minerali ed elettroliti.

Foscarnet viene escreto in alte concentrazioni nelle urine e può essere associato a significativa irritazione e/o ulcerazione genitale. Per prevenire irritazioni e ulcerazioni, si raccomanda una grande attenzione all'igiene personale e si raccomanda la pulizia dell'area genitale dopo ogni minzione.

In caso di pazienti con parestesia delle estremità o nausea, si raccomanda di ridurre la velocità di infusione.

Quando sono indicati i diuretici, si raccomandano i tiazidici.

Sviluppo di resistenza: se la somministrazione di foscarnet non porta a una risposta terapeutica o porta a una condizione peggiorata dopo una risposta iniziale, ciò può derivare da una ridotta sensibilità dei virus verso foscarnet. In questo caso, si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con foscarnet e il cambio ad un altro medicinale appropriato.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Dal momento che foscarnet può compromettere la funzionalità renale, può verificarsi tossicità additiva se utilizzato in combinazione con altri principi attivi nefrotossici come aminoglicosidi, amfotericina B, ciclosporina A, aciclovir, metotrexato e tacrolimus. Inoltre, poiché foscarnet può ridurre i livelli sierici di calcio ionizzato, si consiglia estrema cautela quando usato in concomitanza con altri principi attivi noti per influenzare i livelli sierici di calcio, come la pentamidina e.v. Compromissione renale e ipocalcemia sintomatica (segni di Trousseau e Chvostek) sono state osservate durante il trattamento concomitante con foscarnet e pentamidina e.v. È stata segnalata un'anomala funzionalità renale in relazione all'uso di foscarnet in associazione con ritonavir e/o saquinavir.

A causa del potenziale aumento del rischio di prolungamento dell'intervallo QT e di torsioni di punta, foscarnet deve essere usato con cautela con principi attivi noti per prolungare l'intervallo QT, in particolare gli agenti antiaritmici di classe IA (ad esempio chinidina) e III (ad esempio amiodarone, sotalolo) o sostanze attive neurolettiche. In caso di co-somministrazione deve essere eseguito un attento monitoraggio cardiaco.

Non vi è alcuna interazione farmacocinetica con zidovudina (AZT), ganciclovir, didanosina (ddI), zalcitabina (ddC) o probenecid.

Le interazioni farmaceutiche (incompatibilità con l'infusione) sono descritte nella sezione 6.2.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### *Fertilità*

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di foscarnet sulla fertilità.

Negli studi sugli animali non sono stati osservati effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3)

##### *Donne in età fertile/contraccezione maschile e femminile*

Le donne in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante la terapia con foscarnet.

Gli uomini trattati con foscarnet non dovrebbero procreare durante la terapia o nei 6 mesi dopo la terapia.

##### *Gravidanza*

I dati sull'uso di foscarnet in donne in gravidanza non ci sono o sono limitati.

Gli studi sugli animali sono insufficienti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Foscarnet non è raccomandato durante la gravidanza.

#### Allattamento

Non ci sono informazioni sufficienti sull'escrezione di foscarnet nel latte materno.

I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili negli animali hanno mostrato l'escrezione di foscarnet nel latte (per dettagli vedere paragrafo 5.3).

Non è possibile escludere un rischio per neonati/lattanti.

Foscarnet non deve essere usato durante l'allattamento al seno.

Deve essere presa una decisione se interrompere l'allattamento al seno o interrompere/astenersi dalla terapia con foscarnet tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e dei benefici della terapia per la donna.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Foscarnet altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. A causa della malattia stessa e dei possibili effetti indesiderati di foscarnet (come vertigini e convulsioni, vedere paragrafo 4.8), la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari può essere compromessa. Si consiglia al medico di discutere questo aspetto con il paziente e, in base alle condizioni della malattia e alla tolleranza dei farmaci, fornire una raccomandazione nel singolo caso.

#### 4.8 Effetti indesiderati

La maggior parte dei pazienti che ricevono foscarnet è gravemente immuno-compromessa e soffre di gravi infezioni virali. Lo stato fisico dei pazienti, la gravità della malattia di base, altre infezioni e terapie concomitanti contribuiscono agli eventi avversi osservati durante l'uso di foscarnet.

Gli effetti indesiderati riportati con foscarnet durante gli studi clinici e la sorveglianza post-marketing sono riportati nella tabella sottostante. Sono elencati in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC) e in ordine di frequenza, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non noto (non può essere stimato sulla base dei dati disponibili).

Si noti che in questi studi clinici l'idratazione e l'attenzione al bilancio elettrolitico non sono state costantemente fornite; la frequenza di alcuni eventi avversi sarà inferiore quando si seguono le attuali raccomandazioni (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

**Tabella 2 frequenza delle reazioni avverse**

SOC	Frequenza	Evento
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Granulocitopenia, anemia
	Comune	Leucopenia, trombocitopenia, neutropenia
	Non comune	Pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Sepsi
	Non nota	Ipersensibilità (incluse reazioni anafilattiche), reazioni anafilattoidi
Patologie endocrine	Non nota	Diabete insipido
Disturbi del metabolismo e della	Molto comune	Diminuzione dell'appetito, ipokaliemia, ipomagnesiemia, ipocalcemia

SOC	Frequenza	Evento
nutrizione	Comune	Iperfosfatemia, iponatremia, ipofosfatemia, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento della lattato deidrogenasi, ipercalcemia, disidratazione
	Non comune	Acidosi
	Non nota	Ipernatremia
Disturbi psichiatrici	Comune	Aggressività, agitazione, ansia, stato confusionale, depressione, nervosismo
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Capogiro, cefalea, parestesia
	Comune	Coordinazione anormale, convulsioni, ipoestesia, contrazioni muscolari involontarie, neuropatia periferica, tremore
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni, tachicardia
	Non nota	Elettrocardiogramma con QT prolungato, aritmia ventricolare, torsioni di punta
Patologie vascolari	Comune	Iperensione, ipotensione, tromboflebite <sup>a</sup>
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea, nausea, vomito
	Comune	Dolore addominale, costipazione, dispepsia, pancreatite, emorragia gastrointestinale
	Non nota	Ulcerazione esofagea
Patologie epatobiliari	Comune	Funzionalità epatica anormale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eruzione cutanea
	Comune	Prurito
	Non comune	Orticaria, angioedema
	Non nota	Eritema multiforme, necrolisi epidermica tossica, Sindrome di Stevens Johnson <sup>b</sup>
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Mialgia
	Non nota	Debolezza muscolare, miopatia, miosite, rabdomiolisi
Patologie renali ed urinarie	Comune	Compromissione renale, insufficienza renale acuta, disuria, poliuria, proteinuria
	Non comune	Glomerulonefrite, sindrome nefrosica
	Non nota	Dolore renale, acidosi tubulare renale, nefropatia da cristalli, ematuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Fastidio genitale e ulcerazione <sup>c</sup>
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Astenia, brividi, affaticamento, febbre
	Comune	Malessere, edema, dolore toracico <sup>d</sup> , dolore nel sito di iniezione, infiammazione nel sito di iniezione
	Non nota	Stravaso
Esami diagnostici	Molto comune	Aumento della creatinina ematica, diminuzione dell'emoglobina

SOC	Frequenza	Evento
	Comune	Diminuzione della clearance renale della creatinina, elettrocardiogramma anomalo, aumento della gamma-glutamilttransferasi, aumento della alanina aminotransferasi, aumento della aspartato aminotransferasi, aumento della lipasi
	Non comune	Aumento delle amilasi, aumento della creatinina fosfochinasi ematica

<sup>a</sup> È stata osservata tromboflebite nelle vene periferiche in seguito all'iniezione di soluzione di foscarnet non diluita.

<sup>b</sup> Sono stati riportati casi di eruzioni vescicolo-bollose inclusi eritema multiforme, necrosi epidermica tossica e sindrome di Stevens Johnson. Nella maggior parte dei casi, i pazienti stavano assumendo altri medicinali che sono stati associati a necrosi epidermica tossica o a sindrome di Stevens Johnson.

<sup>c</sup> Foscarnet è escreto in concentrazioni elevate nell'urina e può essere associato ad irritazione significativa e ad ulcerazione della zona genitale, in particolare dopo terapia prolungata.

<sup>d</sup> È stato riportato dolore toracico transitorio come parte delle reazioni all'infusione di foscarnet.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Durante l'uso di foscarnet è stato segnalato sovradosaggio, il più alto è circa 20 volte la dose raccomandata. In alcuni casi si è trattato di sovradosaggio relativo, in quanto la dose di sostanze attive utilizzate non era stata prontamente aggiustata per un paziente con ridotta funzionalità renale.

Ci sono casi in cui è stato riportato che nessuna conseguenza clinica era conseguente al sovradosaggio.

Lo schema degli eventi avversi riportato in associazione con un sovradosaggio di foscarnet è conforme al profilo degli eventi avversi noto per il principio attivo.

L'emodialisi aumenta l'eliminazione di foscarnet e può essere di beneficio nei casi rilevanti.

### **5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico; antivirali ad azione diretta; derivati dell'acido fosfonico, codice ATC: J05AD01

Foscarnet è un agente antivirale ad ampio spettro che inibisce tutti i virus umani noti del gruppo dell'herpes: virus dell'herpes simplex di tipo 1 e 2; virus dell'herpes umano 6; virus della varicella zoster; virus di Epstein-Barr e citomegalovirus (CMV) e alcuni retrovirus, incluso il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) a concentrazioni che non influenzano la normale crescita cellulare. Foscarnet inibisce anche la DNA polimerasi virale del virus dell'epatite B.

Foscarnet esercita la sua attività antivirale mediante un'inibizione diretta della DNA polimerasi specifica virale, una trascrittasi inversa, a concentrazioni che non influenzano le DNA polimerasi cellulari. Foscarnet non richiede l'attivazione (fosforilazione) da parte della timidina chinasi o di altre chinasi ed è quindi attivo in vitro contro i mutanti dell'HSV carenti della timidina chinasi. I ceppi di CMV resistenti al ganciclovir possono essere sensibili al foscarnet. I risultati dei test di sensibilità

espressi come concentrazione della sostanza attiva richiesta per inibire la crescita del virus del 50% nella coltura cellulare (IC<sub>50</sub>) variano notevolmente a seconda del metodo di analisi utilizzato e del tipo di cellule utilizzato. Un certo numero di virus sensibili e il loro IC<sub>50</sub> sono elencati di seguito.

**Tabella 3 Inibizione di foscarnet della moltiplicazione delle colture cellulari del virus**

Virus	IC <sub>50</sub> (µm)
CMV	50–800 *
HSV-1, HSV-2	10–130
VZV	48–90
EBV	<500**
HHV-6	49
CMV resistente al Ganciclovir	190
HSV - TK Minus Mutant	67
HSV - DNA polimerasi mutante	5–443
HIV-1	11–32
HIV-1 resistente alla Zidovudina	10–32

\* Media = 269 microgrammi

\*\* 97% della sintesi dell'antigene virale inibito a 500 microgrammi

Se non si osserva alcuna risposta clinica a foscarnet, gli isolati virali devono essere testati per la sensibilità a foscarnet poiché possono esistere mutanti naturalmente resistenti o emergere sotto pressione selettiva sia *in vitro* che *in vivo*.

Il valore medio di inibizione del 50% di foscarnet per oltre cento isolati clinici di CMV era di circa 270 microgrammi/l, mentre un'inibizione reversibile della normale crescita cellulare è stata osservata a circa 1000 microgrammi/l.

Non ci sono prove di un aumento della mielotossicità quando foscarnet è usato in associazione con zidovudina (AZT).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Foscarnet viene eliminato dai reni principalmente attraverso la filtrazione glomerulare. La clearance plasmatica dopo somministrazione endovenosa nell'uomo varia tra 130-160 ml/min e la clearance renale è di circa 130 ml/min. L'emivita è nell'ordine di 2-4 ore nei pazienti con funzionalità renale normale.

Il volume medio di distribuzione di foscarnet allo stato stazionario varia tra 0,4-0,6 l/kg. Non vi è alcuna conversione metabolica di foscarnet e il legame con le proteine plasmatiche umane è basso (<20%). Foscarnet è distribuito nel liquido cerebrospinale e concentrazioni comprese tra il 10 e il 70% delle concentrazioni plasmatiche simultanee sono state osservate in pazienti con infezione da HIV.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli effetti più pronunciati rilevati durante gli studi di tossicità generale condotti con foscarnet sono la perturbazione di alcuni elettroliti sierici e i cambiamenti ai reni e alle ossa.

Una riduzione osservata di elettroliti sierici come calcio e magnesio può essere spiegata dalla proprietà di foscarnet a formare chelato con ioni metallici bivalenti. La riduzione del calcio ionizzato e del magnesio è, probabilmente, la spiegazione delle crisi convulsive/convulsioni osservate durante e poco dopo l'infusione di alte dosi di foscarnet. Questa riduzione può anche influire sulla funzione cardiaca (ad es. ECG) sebbene gli studi tossicologici condotti non abbiano rivelato tali effetti. La velocità di infusione di foscarnet è critica per i disturbi dell'omeostasi di alcuni cationi bivalenti sierici.



Il meccanismo alla base dei cambiamenti a carico del rene ad es. l'atrofia tubulare, limitata principalmente ai nefroni juxtamedullari, è meno chiaro. I cambiamenti sono stati notati in tutte le specie studiate. È noto che altri complessi leganti di cationi bivalenti (EDTA e bifosfonati) possono causare cambiamenti del rene simili a quelli del foscarnet. È stato dimostrato che l'idratazione, per indurre la diuresi, riduce significativamente i cambiamenti renali durante il trattamento con foscarnet.

I cambiamenti ossei sono stati caratterizzati come aumento dell'attività osteoclastica e del riassorbimento osseo. Circa il 20% del principio attivo somministrato viene assorbito nelle ossa e nella cartilagine e il deposito è maggiore negli animali giovani e in crescita. Questo effetto è stato visto solo nel cane. La ragione di questi cambiamenti potrebbe essere che il foscarnet, a causa della somiglianza strutturale con il fosfato, è incorporato nell'idrossiapatite. Studi autoradiografici hanno dimostrato che foscarnet ha una forte affinità con il tessuto osseo. Gli studi di recupero hanno rivelato che i cambiamenti ossei erano reversibili. Foscarnet Kabi ha dimostrato di influenzare negativamente lo sviluppo dello smalto dei denti nei topi e nei ratti. Gli effetti di questo deposito sullo sviluppo scheletrico non sono stati studiati.

Studi di mutagenicità hanno mostrato che foscarnet ha un potenziale genotossico. La possibile spiegazione dell'effetto osservato negli studi di mutagenicità è un'inibizione della DNA polimerasi nella linea cellulare utilizzata. Foscarnet agisce terapeuticamente mediante l'inibizione della DNA polimerasi specifica del virus dell'herpes. La polimerasi cellulare umana è circa 100 volte meno sensibile a foscarnet. Gli studi di cancerogenicità effettuati non hanno rivelato alcun potenziale oncogenico. Le informazioni acquisite dagli studi sulla teratogenicità e sulla fertilità non hanno rivelato alcun evento avverso sul processo riproduttivo. Tuttavia, i risultati hanno un valore limitato poiché i livelli di dose utilizzati in questi studi sono inferiori o al massimo simili (75-150 mg/kg sc) a quelli utilizzati nell'uomo per il trattamento della retinite da CMV.

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acqua per preparazioni iniettabili

Acido cloridrico

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 4.2.

Foscarnet non è compatibile con una soluzione di destrosio al 30%, amfotericina B, aciclovir sodico, ganciclovir, pentamidina isetonato, trimetoprim-sulfametossazolo e vancomicina cloridrato. Foscarnet non è nemmeno compatibile con soluzioni contenenti calcio. Si raccomanda di non infondere contemporaneamente altri farmaci sulla stessa linea.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

Dopo la prima apertura: il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

Dopo diluizione:

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 9 giorni a 25 ° C. Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura e diluizione precluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non refrigerare o congelare. Se refrigerato o esposto a temperature inferiori al punto di congelamento, possono verificarsi precipitazioni. Mantenendo il flacone a temperatura ambiente con agitazione ripetuta, il precipitato può essere riportato di nuovo in soluzione.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura e/o diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconi in vetro trasparente di tipo I e con tappi in gomma clorobutilica da 32 mm e sigillati con ghiere in alluminio.

Flaconi in vetro per infusione da 250 ml.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Quando vengono utilizzate le vene periferiche, la soluzione di foscarnet 24 mg/ml deve essere diluita. Le dosi di foscarnet dispensate individualmente devono essere trasferite asetticamente in sacche di plastica per infusione dalla farmacia ospedaliera e diluite con parti uguali di cloruro di sodio allo 0,9% (9 mg/ml) o di destrosio al 5% (50 mg/ml) dalla farmacia ospedaliera. La stabilità fisico-chimica di foscarnet e delle diluizioni di foscarnet e delle relative diluizioni in sacche di PVC è di 9 giorni. Le soluzioni diluite devono essere utilizzate il prima possibile dopo la preparazione, ma possono essere conservate per un massimo di 24 ore se mantenute in frigorifero.

Ogni flacone di foscarnet deve essere usato solo per trattare un paziente con una singola infusione.

Il contatto accidentale della pelle e degli occhi con la soluzione di sodio di foscarnet può causare irritazione locale e sensazione di bruciore. In caso di contatto accidentale, l'area esposta deve essere risciacquata con acqua.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Fresenius Kabi Italia S.r.l.  
Via Camagre, 41  
37063 Isola della Scala – Verona

### **8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

048217018 - "24 mg/ml soluzione per infusione" 1 flacone in vetro da 250 ml

### **9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

### **10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**