

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Foscavir 24 mg/ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 flacone da 250 ml contiene:

foscarnet sodico * 6 g

*Fosfonoformato trisodico esaidrato o sale trisodico esaidrato dell'acido fosfonoformico o foscarnet sodico (INN).
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Retinite da citomegalovirus in pazienti affetti da sindrome di immunodeficienza acquisita (AIDS).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Foscavir deve essere somministrato esclusivamente per via endovenosa, utilizzando un catetere posizionato direttamente in una vena centrale o, in alternativa, per iniezione diretta in una vena periferica. Nel primo caso il farmaco può essere iniettato alla concentrazione di 24 mg/ml; nel secondo deve essere diluito utilizzando soluzione glucosata al 5% (50 mg/ml) per ottenere una concentrazione massima di foscarnet pari a 12 mg/ml. Si raccomanda di effettuare la diluizione immediatamente prima della somministrazione.

Il trattamento con Foscavir inizia con la somministrazione endovenosa di 20 mg/kg di peso corporeo nell'arco di 30 minuti seguiti da infusione endovenosa continua. In seguito il dosaggio viene adeguato alla creatinina sierica del paziente. La dose raccomandata, presentata nella tabella seguente, si riferisce ad una concentrazione sierica di foscarnet intorno a 500 µmol/l (150 µg/ml). Queste raccomandazioni sono indicative e il dosaggio finale deve essere basato sulla reale situazione clinica.

Cautela - Non somministrare Foscavir con iniezioni intravenose rapide.

S-creatinina		Dose di
Foscavir mg/dl (mg/kg/24 ore)	$\mu\text{mol/l}$	
<1,24	<110	200
1,25-1,47	111-130	199-129
1,48-1,69	131-150	129-115
1,70-1,92	151-170	115-100
1,93-2,15	171-190	100-86
2,16-2,37	191-210	86-72
2,38-2,60	211-230	72-43
2,61-2,83	231-250	43-21
>2,83	>250	Si sconsiglia l'uso di

Foscavir

Durata del trattamento: si consiglia un trattamento di 2-3 settimane.

Non si raccomanda Foscavir nei pazienti sottoposti a emodialisi, dal momento che non ne sono state stabilite linee guida per il dosaggio.

Idratazione

La tossicità renale di Foscavir può essere ridotta con un'adeguata idratazione del paziente. Si raccomanda di stabilire la diuresi con un'adeguata idratazione, ovvero con 0,5 - 1 litro di soluzione salina normale prima della prima iniezione di Foscavir, e successivamente con l'aggiunta di 0,5 - 1 litro di soluzione salina normale ad ogni iniezione. Nei pazienti conformi, sono stati adottati regimi d'idratazione simili per via orale. Nei pazienti clinicamente disidratati, il disturbo va corretto prima di avviare la terapia con Foscavir.

Anziani: Come gli adulti.

Popolazione pediatrica: La sicurezza e l'efficacia del foscarnet nei bambini non sono state stabilite. Fare riferimento ai paragrafi 4.4 e 5.3.

Insufficienza renale o epatica: Nei pazienti con insufficienza renale, il dosaggio deve essere ridotto sulla base dei livelli di clearance della creatinina riportati nella tabella qui sopra. La regolazione del dosaggio non è necessaria nei pazienti con insufficienza epatica.

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

Foscavir deve essere utilizzato con cautela in pazienti con funzionalità renale alterata. Dato che il deterioramento funzione renale può presentarsi in qualsiasi momento durante la somministrazione di Foscavir, deve essere controllato il livello sierico di creatinina a giorni alterni durante la terapia induttiva e una volta a settimana durante la terapia di mantenimento, adeguando al funzionamento renale il dosaggio del farmaco. Prevedere inoltre per tutti i pazienti un'idratazione adeguata (vedere paragrafo 4.2). La funzionalità renale dei pazienti affetti da disturbi renali o che ricevono trattamenti concomitanti che prevedono altri medicinali nefrotossici deve essere monitorata con attenzione (vedere paragrafo 4.5).

Dato il contenuto di sodio di Foscavir (240 micromoli pari a 5,5 mg di sodio per ml), evitarne l'uso in caso di intolleranza del carico salino (ad es. in presenza di cardiomiopatie). Lo stesso vale in caso di pazienti sottoposti a dieta a sodio controllato.

Data la propensione di Foscavir alla chelatazione degli ioni metallici bivalenti, come il calcio, la somministrazione di Foscavir può essere associata ad una diminuzione acuta del calcio ionizzato nel siero, proporzionale al tasso di iniezione di Foscavir, che potrebbe non riflettersi nei livelli di calcio nel siero totali. Occorre stabilire la quantità di elettroliti, specialmente il calcio e il magnesio, prima e durante la terapia con Foscavir, correggendo eventuali deficienze.

Foscavir si deposita nei denti, nelle ossa e nelle cartilagini. I dati sugli animali indicano che il deposito avviene in misura maggiore negli animali giovani. La sicurezza di Foscavir e il suo effetto sullo sviluppo scheletrico non sono stati studiati nei bambini. Fare riferimento al paragrafo 5.3.

Crisi epilettiche, legate ad alterazioni dei minerali e degli elettroliti nel plasma, sono state associate al trattamento mediante Foscavir. Pertanto, i pazienti devono essere monitorati attentamente alla ricerca di questi eventuali cambiamenti e dei loro potenziali postumi. Può rendersi necessaria una integrazione di minerali ed elettroliti.

Foscavir viene eliminato in alte concentrazioni nell'urina e può essere associato a significative irritazioni genitali e/o ulcerazioni. Per prevenire l'irritazione e l'ulcera, si raccomanda grande

attenzione all'igiene personale e alla pulizia dell'area genitale dopo ogni minzione.

Qualora i pazienti dovessero sperimentare parestesia delle estremità o nausea, si consiglia di ridurre la velocità dell'infusione.

Quando sono indicati diuretici, si raccomandano i tiazidi.

Sviluppo della resistenza: Se la somministrazione di Foscavir non produce una risposta terapeutica o causa un peggioramento delle condizioni del paziente dopo una sua risposta iniziale, questo può derivare da una scarsa sensibilità dei virus a foscarnet. In questo caso, è necessario prendere in esame l'interruzione della terapia con Foscavir o la transizione ad un altro medicinale idoneo.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Poiché Foscavir può compromettere il funzionamento renale, potrebbe verificarsi tossicità aggiuntiva in caso di utilizzo combinato con altri farmaci nefrotossici, come aminoglicosidi, amfotericina B, ciclosporina A, aciclovir, metotrexato e tacrolimus. Inoltre, dato che Foscavir può ridurre i livelli sierici di calcio ionizzato, si consiglia la massima cautela in caso di assunzione contemporanea con altri farmaci noti per i loro effetti sui livelli sierici del calcio, come la pentamidina i.v. La degenerazione renale e l'ipocalcemia sintomatica (segni di Trousseau e Chvostek) sono state osservate durante il trattamento contemporaneo di Foscavir e pentamidina i.v.

È stata riportata anomalia della funzione renale in relazione all'uso di Foscavir in associazione a ritonavir e/o saquinavir.

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

Le interazioni farmaceutiche (incompatibilità per infusione) sono descritte nel paragrafo 6.2.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

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

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

Donne feconde / contraccezione maschile e femminile

Le donne feconde dovrebbero utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante la terapia Foscavir.

Gli uomini trattati con Foscavir non dovrebbero procreare durante la terapia o nei 6 mesi ad essa successivi.

Gravidanza

I dati relativi all'assunzione di foscarnet delle donne incinte sono assenti o insufficienti.

Gli studi animali sono insufficienti relativamente alla tossicità riproduttiva (cfr. paragrafo 5.3).

Foscavir non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Non vi sono informazioni sufficienti sull'escrezione di foscarnet nel latte umano.

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

Non possono essere esclusi rischi ai neonati/lattanti.

Foscavir non dovrebbe essere utilizzato durante l'allattamento al seno.

Occorre decidere se interrompere l'allattamento al seno o interrompere/astenersi dalla terapia con Foscavir tenendo conto dei benefici dell'allattamento al seno per il bambino e dei benefici della terapia per la madre.

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

Foscavir ha un effetto moderato sulla capacità di guidare e di usare macchinari. Data la natura del disturbo stesso e dei possibili effetti indesiderati di Foscavir (quali vertigini e convulsioni), vedere paragrafo 4.8), la capacità di guida e l'uso di macchinari potrebbero essere compromessi. Si raccomanda al medico di parlare di questa eventualità con i pazienti e di consigliarli in base alle condizioni individuali del disturbo e alla loro tolleranza al farmaco, fornendo raccomandazioni specifiche al caso.

4.8 Effetti indesiderati

La maggior parte dei pazienti che ricevono Foscavir è gravemente immunocompromessa e affetta da infezioni virali gravi. Lo stato fisico del paziente, la gravità della patologia sottostante, altre infezioni e le terapie concomitanti contribuiscono a determinare il profilo degli eventi avversi osservati con Foscavir.

Gli effetti indesiderati rilevati per Foscavir nel corso delle prove cliniche e nella vigilanza post-immissione sul mercato sono illustrati nella tabella sottostante. Sono elencati per Classe Sistema-Organo (CSO) e in ordine di frequenza, secondo la convenzione seguente: 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 nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Si prega di notare che in queste prove cliniche, non sono state fornite idratazione e attenzione all'equilibrio elettrolitico in maniera omogenea; la frequenza di alcuni eventi avversi sarà inferiore se vengono seguite le attuali raccomandazioni (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Tabella 1 Frequenza degli eventi avversi

CSO	Frequenza	Evento
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Granulopenia, anemia
	Comune	Leucopenia, trombocitopenia, neutropenia
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Sepsi
Patologie endocrine	Non nota	Diabete insipido
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Diminuzione dell'appetito, ipocalemia, ipomagnesemia, ipocalcemia
	Comune	Iperfosfatemia, iponatremia, ipofosfatemia, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento della lattato deidrogenasi
	Non comune	Acidosi
Disturbi psichiatrici	Comune	Aggressività, agitazione, ansia, stato confusionale, depressione, nervosismo
	Non nota	Cambiamenti dello stato mentale
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Capogiri, cefalea, parestesia
	Comune	Coordinazione anormale, convulsioni, ipoestesia, contrazioni muscolari involontarie, neuropatie periferiche, tremori

CSO	Frequenza	Evento
	Non nota	Encefalopatia
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni
	Non nota	QT elettrocardiogramma prolungato, aritmia ventricolare
Patologie vascolari	Comune	Ipertensione, ipotensione, tromboflebite ^a
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea, nausea, vomito
	Comune	Dolori addominali, costipazione, dispepsia, pancreatite
	Non nota	Ulcerazione esofagea
Patologie epatobiliari	Comune	Funzione epatica anormale, aumento gammaglutamiltranspeptidasi, aumento alanina aminotransferasi, aumento aspartato aminotransferasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eruzioni cutanee
	Comune	Prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico	Comune	Mialgia
	Non nota	Debolezza muscolare, miopatia, miosite, rabdomiolisi

Patologie renali e urinarie	Comune	Disfunzioni renali, insufficienza renale acuta, disuria, poliuria
	Non comune	Malattia tubulare renale
	Non nota	Dolori renali, acidosi tubulare renale, necrosi tubulare renale, necrosi tubulare acuta, nefropatia da cristalli
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Fastidio genitale e ulcerazione ^b
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Astenia, brividi, affaticamento, febbre
	Comune	Malessere, edema

Esami diagnostici	Molto comune	Aumento della creatinina nel sangue, diminuzione dell'emoglobina
	Comune	Diminuzione del clearance renale della creatinina, elettrocardiogramma non normale
	Non comune	Aumento delle amilasi, aumento della creatina fosfochinasi nel sangue

^a Si è osservata termoflebite nelle vene periferiche in seguito all'iniezione di soluzione di foscarnet non diluita.

^b L'escrezione di foscarnet avviene a concentrazioni elevate nell'urina e può essere associata ad un'irritazione significativa e all'ulcerazione della zona genitale, in particolare dopo una terapia prolungata.

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 all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

È stato riportato sovradosaggio durante l'uso di Foscavir, con il dosaggio più elevato pari a 20 volte la dose raccomandata. In alcuni casi si è trattato di sovradosaggio relativo in quanto la dose di farmaco non era stata prontamente adattata ai pazienti con funzionalità renale ridotta.

Sono stati riportati casi di sovradosaggio che non hanno comportato conseguenze cliniche.

Il quadro degli eventi avversi associabili a sovradosaggio da Foscavir è sovrapponibile al noto profilo degli eventi avversi del farmaco.

L'emodialisi favorisce l'eliminazione di Foscavir e può rappresentare un beneficio per il paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Il principio attivo di Foscavir, foscarnet, è dotato di attività antivirale a largo spettro che inibisce tutti i virus conosciuti del gruppo Herpes (tipo 1 e 2 dell'Herpes Simplex, Zoster varicella,

Epstein-Barr e citomegalovirus) e di alcuni retrovirus, compresi quelli responsabili nell'uomo dell'immunodeficienza acquisita. Tale attività terapeutica si esplica a concentrazioni che non influenzano il normale sviluppo cellulare. Foscarnet inibisce inoltre le DNA-polimerasi a codice virale, come dimostrato in vitro sul virus dell'epatite di tipo B.

La concentrazione media di Foscavir in grado di inibire la crescita del virus del 50% (ID₅₀) osservata in più di cento casi clinici di citomegalovirus è circa 270 µmol/l, mentre un'inibizione reversibile della normale crescita cellulare si riscontra solo a partire da concentrazioni pari a circa 1.000 µmol/l.

Non sussistono prove di un aumento della mielotossicità nel caso in cui Foscavir sia usato in combinazione con la zidovudina (AZT).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In numerose specie animali, dopo somministrazione endovenosa, foscarnet scompare rapidamente dal sangue e dai tessuti molli; tuttavia studi condotti nel topo hanno evidenziato come circa un terzo della dose somministrata si accumuli nel tessuto osseo.

Nell'uomo, dopo somministrazione endovenosa, le concentrazioni plasmatiche del farmaco seguono uno schema di decadimento con numerose emivite. Si osserva, inizialmente, un declino rapido, con emivita di circa un'ora, in pazienti con funzionalità renale integra. Foscarnet viene eliminato principalmente per via renale per filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. La frazione di una dose cumulativa endovena non escreta nelle urine varia da 3 a 20% sette giorni dopo l'infusione ed il tempo di dimezzamento terminale viene stimato fra 1 e 8 giorni.

Foscarnet si distribuisce nel liquido cerebro-spinale. Il farmaco non subisce processi metabolici ed ha una bassa capacità di legame con le proteine plasmatiche (meno del 20%).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicologia generale condotti negli animali hanno consentito di evidenziare una azione di foscarnet sugli elettroliti del siero, con riduzione dei valori di calcio e magnesio, danni renali con atrofie tubulari localizzate principalmente nella parte juxtamidollare.

I cambiamenti ossei sono stati caratterizzati da un aumento dell'attività degli osteoclasti e del riassorbimento osseo. Circa il 20% del farmaco somministrato viene assorbito dalle ossa e dalle cartilagini, e il suo deposito avviene in maggiore misura negli animali giovani e in crescita. Questo effetto è stato riscontrato unicamente nel cane. La ragione di tali cambiamenti può essere che foscarnet, data la sua similarità strutturale al fosfato, viene incorporato nell'idrossiapatite. Studi audioradiografici hanno dimostrato che foscarnet presenta un'affinità spiccata per il tessuto

osseo. Alcuni studi di recupero hanno dimostrato che i cambiamenti ossei sono reversibili. È stato inoltre dimostrato che il foscarnet sodico influisce negativamente sullo sviluppo dello smalto dei denti dei topi e dei ratti. Gli effetti di tale deposito sullo sviluppo scheletrico non sono stati studiati.

Gli studi di mutagenesi hanno messo in evidenza il potenziale genotossico di foscarnet probabilmente correlato all'attività inibitoria esercitata dalla molecola stessa sulla DNA polimerasi delle linee cellulari utilizzate.

Dagli studi di carcinogenesi condotti Foscavir risulta privo di potenziale oncogeno.

Gli studi di teratogenesi e fertilità non hanno evidenziato effetti indesiderati di foscarnet sul processo riproduttivo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido cloridrico (E507). Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Foscarnet non è compatibile con soluzioni di destrosio al 30%, ringer acetato, amfotericina B o soluzioni contenenti calcio.

Si raccomanda di non utilizzare lo stesso catetere per somministrare contemporaneamente Foscavir ed altri farmaci.

6.3 Periodo di validità

3 anni (a confezionamento integro).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura compresa fra 8°C e 25°C.

Non tenere in frigorifero.

Foscavir non contiene agenti conservanti e la soluzione deve essere scartata se non utilizzata nelle 24 ore successive la rottura del sigillo di sterilità del flacone.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone da 250 ml in vetro neutro di tipo I.

Tappo di gomma: bromobutile.

6.6 Precauzioni particolari per l'uso e la manipolazione

Vedi capitolo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione"

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Clinigen Healthcare Limited, Pitcairn House, First Avenue, Burton on Trent, Staffordshire, DE14 2WW, Regno Unito

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Flacone da 250 ml -AIC n. 028192019

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: marzo 1993

Data del rinnovo più recente: marzo 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco