

FOSCAVIR<sup>®</sup>

(foskarnet natrij) INJEKCIJA

Samo na recept

## UPOZORENJE

OŠTEĆENJE BUBREŽNE FUNKCIJE JE GLAVNA TOKSIČNOST FOSSCAVIRA. ČESTA KONTROLA KREATININA U SERUMU, UZ PRILAGOĐAVANJE DOZE ZBOG PROMJENA U FUNKCIJI BUBREGA I ODOBRAVAJUĆA HIDRATACIJA UZ PRIMJENU FOSSCAVIRA JE NEOPHODNA. (Vidi odjeljak PRIMJENA; Hidratacija.)

Napadaji povezani s promjenama minerala i elektrolita u plazmi povezani su s liječenjem foscavirom.

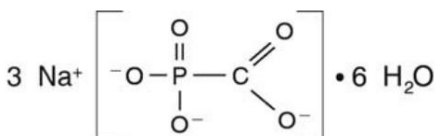
STOGA, PACIJENTE MORAJU PAŽLJIVO NADZIRATI ZBOG TAKVIH PROMJENA I NJIHOVIH POTENCIJALNIH POSLJEDICA. MOŽE BITI POTREBNA DODATAK MINERALA I ELEKTROLITA.

FOSSCAVIR JE INDIKATIRAN ZA UPORABU SAMO KOD IMUNOKROMPROMITIRANIH PACIJENATA S CMV RETINITISOM I MUKOKUTANIM HSV INFEKCIJAMA REZISTENTNIM NA ACYCLOVIR. (Vidi odjeljak INDIKACIJE).

OPIS FOSSCAVIR je

zaštitni znak natrijevog foskarneta. Kemijski naziv natrijevog foskarneta je fosfonoformna kiselina, trinatrijeva sol.

Natrijev foskarnet je bijeli, kristalni prah koji sadrži 6 ekvivalenata hidratacijske vode s empirijskom formulom  $\text{Na}_3\text{CO}_5\text{P} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  i molekularnom težinom 300,1. Strukturna formula je:



FOSSCAVIR ima potencijal kelirati divalentne metalne ione, poput kalcija i magnezija, stvarajući stabilne koordinacijske spojeve. FOSSCAVIR INJECTION je sterilna, izotonična vodena otopina samo za intravenoznu primjenu. Otopina je bistra i bezbojna. Svaki mililitar FOSSCAVIR-a sadrži 24 mg foskarnet natrijevog heksahidrata u vodi za injekcije, USP.

Klorovodična kiselina može biti dodana kako bi se pH otopine prilagodio na 7,4. FOSSCAVIR INJEKCIJA ne sadrži konzervanse.

## VIROLOGIJA

Mehanizam djelovanja

FOSSCAVIR je organski analog anorganskog pirofosfata koji inhibira replikaciju herpes virusa in vitro, uključujući citomegalovirus (CMV) i herpes simplex virus tipa 1 i 2 (HSV-1 i HSV-2).

FOSSCAVIR ostvaruje svoju antivirusnu aktivnost selektivnom inhibicijom mjesta vezanja pirofosfata na virus-specifične DNA polimeraze pri koncentracijama koje ne utječu na staničnu DNA.

polimeraze. FOSCAVIR ne zahtijeva aktivaciju (fosforilaciju) timidin kinazom ili drugim kinazama te je stoga aktivan in vitro protiv HSV TK deficitarnih mutanata i CMV UL97 mutanata. Stoga, HSV sojevi otporni na aciklovir ili CMV sojevi otporni na ganciklovir mogu biti osjetljivi na FOSCAVIR. Međutim, mutanti otporni na aciklovir ili ganciklovir s promjenama u virusnoj DNA polimerazi mogu biti otporni na FOSCAVIR i možda neće reagirati na terapiju FOSCAVIROM. Pokazalo se da kombinacija FOSCAVIR-a i ganciklovira ima pojačanu aktivnost in vitro.

#### Antivirusna aktivnost in vitro i in vivo

Kvantitativni odnos između in vitro osjetljivosti humanog citomegalovirusa (CMV) ili virusa herpes simpleksa 1 i 2 (HSV-1 i HSV-2) na FOSCAVIR i kliničkog odgovora na terapiju nije utvrđen, a testiranje osjetljivosti virusa nije standardizirano. Rezultati testa osjetljivosti, izraženi kao koncentracija lijeka potrebna za 50% inhibiciju rasta virusa u staničnoj kulturi (IC50), uvelike variraju ovisno o korištenoj metodi ispitivanja, vrsti stanica i laboratoriju koji provodi test. Brojni osjetljivi virusi i njihove IC50 vrijednosti navedeni su u nastavku (Tablica 1).

TABLICA 1  
FOSCARNET inhibicija umnožavanja virusa u staničnoj kulturi

Virus	IC50 (μM)
CMV	50-800*
HSV-1, HSV-2	10-130
CMV otporan na ganciklovir	190
HSV-TK negativni mutant	67
Mutanti HSV-DNA polimeraze	5-443

\*Prosjek = 269 μM

Statistički značajno smanjenje pozitivnih CMV kultura iz krvi i urina dokazano je u dva ispitivanja (FOS-03 i ACTG-015/915) pacijenata liječenih FOSCAVIROM.

Iako je medijan vremena do progresije CMV retinitisa bio povećan u bolesnika liječenih FOSCAVIROM, nije se pokazalo da smanjenje pozitivnih kultura krvi ili urina korelira s kliničkom učinkovitošću u pojedinačnih bolesnika.

TABLICA 2  
Rezultati kulture krvi i urina kod pacijenata s CMV retinitisom\*

Krv	+CMV	-CMV
Osnovna vrijednost	27	34
Kraj indukcije†	1	60
Urin	+CMV	-CMV
Osnovna vrijednost	52	6
Kraj indukcije†	21	37

\*U dva klinička ispitivanja (FOS-03 i ACTG-015/915) ukupno je liječeno FOSCAVIROM 77 pacijenata.

Nisu svi pacijenti imali krvne ili mokraćne kulture, a neki su pacijenti imali rezultate obje kulture. †(60 mg/kg FOSCAVIR TID tijekom 2-3 tjedna).

## Rezistencija

Sojevi HSV-a i CMV-a koji su otporni na FOSCAVIR mogu se lako odabrati in vitro pasažom divljeg tipa virusa u prisutnosti rastućih koncentracija lijeka. Poznato je da svi mutanti otporni na FOSCAVIR nastaju mutacijom u genu virusne DNA polimeraze. Sojevi CMV-a s dvostrukim mutacijama koje daju otpornost i na FOSCAVIR i na ganciklovir izolirani su od pacijenata s AIDS-om. Mogućnost virusne rezistencije treba uzeti u obzir kod pacijenata koji pokazuju slab klinički odgovor ili imaju perzistentno izlučivanje virusa tijekom terapije.

## KLINIČKA FARMAKOLOGIJA Farmakokinetika

## Farmakokinetika foskarneta

određena je nakon primjene kao intermitentna intravenska infuzija tijekom indukcijske terapije u bolesnika s AIDS-om i CMV retinitisom.

Opazene koncentracije foskarneta u plazmi u četiri studije (FOS-01, ACTG-015, FP48PK, FP49PK) sažete su u Tablici 3:

TABLICA 3  
Farmakokinetičke karakteristike foskarneta\*

Parametar	60 mg/kg svakih	90 mg/kg svakih 12
C <sub>max</sub> u stabilnom stanju (μM)	8 sati 589 ± 192	sati 623 ± 132 (19)
C <sub>trough</sub> u stanju dinamičke ravnoteže (μM)	(24) 114 ± 91	63 ± 57 (17)
Volumen distribucije (L/kg)	(24) 0,41 ± 0,13 (12)	0,52 ± 0,20 (18) 3,3
Poluvrijeme eliminacije u plazmi (h)	4,0 ± 2,0 (24) 6,2	± 1,4 (18) 7,1 ±
Sistemska klirens (L/h)	± 2,1 (24) 5,6 ±	2,7 (18) 6,4 ± 2,5
Bubrežni klirens (L/h)	1,9 (5) 0,69 ±	(13) 0,66 ± 0,11
Omjer cerebrospinalne	0,19 (9) †	(5) ‡

tekućine i plazme \*Vrijednosti izražene kao srednja vrijednost SD (broj ispitivanih ispitanika) za svaki parametar †50 mg/kg svakih 8 sati tijekom 28 dana, uzorci uzeti 3 sata nakon završetka 1-satne infuzije (Astra Report 815-04 AC025-1) ‡90 mg/kg svakih 12 sati tijekom 28 dana, uzorci uzeti 1 sat nakon završetka 2-satne infuzije (Hengge i sur., 1993.)

## Distribucija

Studije in vitro pokazale su da se 14 - 17% foskarneta veže za proteine pri koncentracijama lijeka u plazmi od 1 - 1000 μM.

Terminalni poluživot foskarneta određen izlučivanjem urinom bio je 87,5 ± 41,8 sati, moguće zbog oslobađanja foskarneta iz kostiju. Podaci o obdukciji nekoliko pacijenata u europskim kliničkim ispitivanjima pokazuju da se foskarnet nakuplja u kostima kod ljudi; međutim, nije utvrđena mjera u kojoj se to događa. U studijama na životinjama (miševi), 40% intravenske doze FOSCAVIR-a taloženo je u kostima kod mladih životinja, a 7% kod odraslih životinja.

## Posebne populacije

Odrasli s oštećenom funkcijom bubrega: Farmakokinetička svojstva foskarneta određena su u maloj skupini odraslih ispitanika s normalnom i oštećenom funkcijom bubrega, kao što je sažeto u Tablici 4:

TABLICA 4

Farmakokinetički parametri (srednja vrijednost  $\pm$  SD) nakon jednokratne doze FOSCAVIRA od 60 mg/kg u 4 skupine\* odraslih s različitim stupnjevima bubrežne funkcije

Parametar	Grupa 1 (N=6)	Grupa 2 (N=6)	Grupa 3 (N=6)	Grupa 4 (N=4)
Kreatinin odobrenje (ml/min)	108 $\pm$ 16	68 $\pm$ 8	34 $\pm$ 9	20 $\pm$ 4
CL foskarneta 1,33 $\pm$ 0,46 $\pm$ (mL/min/kg) 0,43, 0,14 Poluvrijeme eliminacije foskarneta 3,35 $\pm$ 13,0 $\pm$ (h) 0,87 4,05 *Pacijenti u skupini 1 imali su normalnu bubrežnu funkciju definiranu kao klirens kreatinina (CrCl) >80 mL/min, u skupini 2 CrCl bio je 50,9 $\pm$ 0,1 mL/min, u skupini 3 CrCl bio je 25 - 49 mL/min, a u skupini 4 CrCl bio je 10 - 24 mL/min.				0,43 $\pm$ 0,26
				25,3 $\pm$ 18,7

Ukupni sistemski klirens (CL) foskarneta smanjio se, a poluvrijeme eliminacije povećalo se sa smanjenjem bubrežne funkcije (izraženo klirensom kreatinina). Na temelju ovih opažanja, potrebno je prilagoditi dozu foskarneta u bolesnika s oštećenjem bubrega (vidjeti DOZIRANJE I PRIMJENA).

#### KLINIČKA ISPITIVANJA CMV

retinitis Prospektivno,

randomizirano, kontrolirano kliničko ispitivanje (FOS-03) provedeno je na 24 pacijenta s AIDS-om i CMV retinitisom uspoređujući liječenje FOSCAVIROM s neliječenjem. Pacijenti su primali indukcijsko liječenje FOSCAVIROM, 60 mg/kg svakih 8 sati tijekom 3 tjedna, nakon čega je slijedilo održavanje s 90 mg/kg/dan do progresije retinitisa (pojava nove lezije ili napredovanje ruba stražnje lezije promjera većeg od 750 mikrona). Sve dijagnoze i utvrđivanja progresije retinitisa napravljeni su maskiranim očitavanjem fotografija mrežnice. 13 pacijenata randomiziranih na liječenje FOSCAVIROM imalo je značajno kašnjenje u progresiji CMV retinitisa u usporedbi s neliječenim kontrolama. Medijan vremena do progresije retinitisa od uključivanja u studiju bio je 93 dana (raspon 21 - >364) odnosno 22 dana (raspon 7 - 42).

U drugom prospektivnom kliničkom ispitivanju CMV retinitisa u bolesnika s AIDS-om (ACTG-915), 33 bolesnika liječeno je dva do tri tjedna indukcije FOSCAVIR-om (60 mg/kg TID), a zatim su nasumično raspoređeni u skupinu za održavanje od 90 mg/kg/dan ili 120 mg/kg/dan. Medijan vremena od ulaska u studiju do progresije retinitisa nije se značajno razlikovao između skupina liječenja, 96 (raspon 14 - >176) dana odnosno 140 (raspon 16 - >233) dana.

U studiji ACTG 129/FGCRT SOCA, 107 pacijenata s novodijagnosticiranim CMV retinitisom randomizirano je na liječenje FOSCAVIROM (indukcija: 60 mg/kg TID tijekom 2 tjedna; održavanje: 90 mg/kg QD), a 127 ih je randomizirano na liječenje ganciklovirom (indukcija: 5 mg/kg BID; održavanje: 5 mg/kg QD). Medijan vremena do progresije kod oba lijeka bio je sličan (Fos=59 i Gcv=56 dana).

### Recidiv CMV retinitisa Studija

ponovnog liječenja CMV retinitisa (ACTG 228/SOCA CRRT) bila je randomizirana, otvorena usporedba monoterapije FOSCAVIROM ili ganciklovirom s kombinacijom oba lijeka za liječenje perzistentno aktivnog ili recidivirajućeg CMV retinitisa u bolesnika s AIDS-om. Ispitanici su nasumično raspoređeni u jedan od tri tretmana: indukcija FOSCAVIROM 90 mg/kg dva puta dnevno nakon čega slijedi održavanje od 120 mg/kg jednom dnevno (Fos); indukcija ganciklovirom 5 mg/kg dva puta dnevno nakon čega slijedi održavanje od 10 mg/kg jednom dnevno (Gcv); ili kombinacija dva lijeka, koja se sastojala od nastavka trenutne terapije ispitanika i induksijskog doziranja drugog lijeka (kao gore), nakon čega slijedi održavanje s FOSCAVIROM 90 mg/kg jednom dnevno plus ganciklovirom 5 mg/kg jednom dnevno (Cmb). Procjena progresije retinitisa provedena je maskiranom procjenom fotografija mrežnice. Medijan vremena do progresije retinitisa ili smrti bio je 39 dana za skupinu koja je primala FOSCAVIR, 61 dan za skupinu koja je primala ganciklovir i 105 dana za kombiniranu skupinu. Za alternativni krajnji cilj progresije retinitisa (cenzuriranje po smrti), medijan vremena bio je 39 dana za skupinu koja je primala FOSCAVIR, 61 dan za skupinu koja je primala ganciklovir i 132 dana za kombiniranu skupinu. Zbog cenzuriranja po smrti, potonja analiza može precijeniti učinak liječenja. Modifikacije liječenja zbog toksičnosti bile su češće u kombiniranoj skupini nego u skupinama koje su primale FOSCAVIR ili monoterapiju ganciklovirom (vidjeti odjeljak NUSPOJAVE).

### Mukokutane HSV infekcije otporne na aciklovir U kontroliranom

ispitivanju, pacijenti s AIDS-om i mukokutanom HSV infekcijom otpornom na aciklovir nasumično su raspoređeni u skupinu koja je primala FOSCAVIR (N=8) u dozi od 40 mg/kg TID ili vidarabin (N=6) u dozi od 15 mg/kg dnevno. Jedanaest pacijenata nenasumično je raspoređeno u skupinu koja je primala FOSCAVIR zbog prethodne intolerancije na vidarabin. Lezije kod osam pacijenata nasumično raspoređenih u skupinu koja je primala FOSCAVIR zacijelile su nakon 11 do 25 dana; sedam od 11 pacijenata koji su nenasumično liječeni FOSCAVIROM zacijelilo je svoje lezije za 10 do 30 dana. Vidarabin je prekinut zbog intolerancije (N=4) ili slabog terapijskog odgovora (N=2). U drugom ispitivanju, četrdeset pacijenata s AIDS-om i tri primatelja transplantata koštane srži s mukokutanom HSV infekcijama otpornim na aciklovir nasumično su raspoređeni u skupinu koja je primala FOSCAVIR u dozi od 40 mg/kg BID ili 40 mg/kg TID. Petnaest od 43 pacijenata imalo je zacjeljivanje lezija u roku od 11 do 72 dana bez razlike u odgovoru između dvije skupine liječenja.

### INDIKACIJE CMV retinitis

FOSCAVIR je indiciran

za liječenje CMV retinitisa u bolesnika sa sindromom stečene imunodeficijencije (AIDS-om). Kombinirana terapija FOSCAVIROM i ganciklovirom indicirana je za bolesnike koji su imali relaps nakon monoterapije bilo kojim od lijekova. SIGURNOST I UČINKOVITOST FOSCAVIRA NISU UTVRĐENE ZA LIJEČENJE DRUGIH CMV INFEKCIJA (npr. PNEUMONITIS, GASTROENTERITIS); KONGENITALNE ILI NEONATALNE CMV BOLESTI; ILI NEIMUNOKOMPROMITIRANIH OSOBA.

Mukokutane HSV infekcije otporne na aciklovir FOSCAVIR je indiciran za liječenje

mukokutanom HSV infekcijom otpornom na aciklovir u imunokompromitiranih pacijenata. SIGURNOST I UČINKOVITOST FOSCAVIR-A NISU UTVRĐENE ZA LIJEČENJE DRUGIH HSV INFEKCIJA (npr. RETINITIS, ENCEFALITIS); KONGENITALNE ILI NEONATALNE HSV BOLESTI; ILI HSV-a U NEIMUNOKOMPROMITIRANIH OSOBA.

**KONTRAINDIKACIJE FOSCAVIR je**

kontraindiciran u bolesnika s klinički značajnom preosjetljivošću na foskarnet natrij.

**UPOZORENJA****Oštećenje bubrega GLAVNA**

**TOKSIČNOST FOSCAVIRA JE OŠTEĆENJE BUBREGA (vidjeti odjeljak NUSPOJAVE).** Oštećenje bubrega najvjerojatnije će postati klinički evidentno tijekom drugog tjedna indukcijske terapije, ali se može pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja FOSCAVIROM.

Bubrežnu funkciju treba pažljivo pratiti tijekom indukcijske i održavajuće terapije (vidjeti odjeljak PRAĆENJE PACIJENTA). Povišene vrijednosti kreatinina u serumu obično su, ali ne uvijek, reverzibilne nakon prekida uzimanja ili prilagodbe doze FOSCAVIRA. Podaci o sigurnosti i učinkovitosti za pacijente s početnim razinama kreatinina u serumu većim od 2,8 mg/dL ili izmjerenim 24-satnim klirensom kreatinina <50 mL/min su ograničeni.

**BUDUĆI DA FOSCAVIR IMA POTENCIJAL DA UZROKUJE OŠTEĆENJE BUBREGA, POTREBNO JE PRILAGODITI DOZU NA TEMELJU KREATININA U SERUMU.** Hidratacija može smanjiti rizik od nefrotoksičnosti. Preporučuje se da se prije prve infuzije FOSCAVIR-a da 750–1000 mL fiziološke otopine ili 5%-tne otopine dekstroze kako bi se uspostavila diureza. S naknadnim infuzijama treba dati 750–1000 mL hidrationske tekućine s 90–120 mg/kg FOSCAVIR-a i 500 mL s 40–60 mg/kg FOSCAVIR-a. Količinu hidrationske tekućine može biti potrebno smanjiti ako je klinički opravdano.

Nakon prve doze, hidrationsku tekućinu treba davati istovremeno sa svakom infuzijom FOSCAVIRA.

Poremećaji minerala i elektrolita FOSCAVIR je povezan s

promjenama serumskih elektrolita, uključujući hipokalcemiju, hipofosfatemiju, hiperfosfatemiju, hipomagnezemiju i hipokalemiju (vidjeti odjeljak NUSPOJAVE). FOSCAVIR također može biti povezan sa smanjenjem ioniziranog kalcija u serumu, ovisno o dozi, što se ne mora odraziti na ukupni kalcij u serumu. Ovaj učinak vjerojatno je povezan s kelacijom dvovalentnih metalnih iona poput kalcija foskarnetom. Pacijentima treba savjetovati da prijave simptome niskog ioniziranog kalcija, poput perioralnog trnaca, utrnulosti u ekstremitetima i parestezija. Poseban oprez i pažljivo upravljanje serumskim elektrolitima savjetuje se kod pacijenata s promijenjenim razinama kalcija ili drugih elektrolita prije liječenja, a posebno kod onih s neurološkim ili srčanim abnormalnostima i onih koji primaju druge lijekove za koje se zna da utječu na minerale i elektrolite (vidjeti odjeljke PRAĆENJE PACIJENTA i INTERAKCIJE LIJEKOVA). Liječnici bi trebali biti spremni liječiti ove abnormalnosti i njihove posljedice, poput tetanije, napadaja ili srčanih poremećaja. Brzina infuzije FOSCAVIR-a također može utjecati na smanjenje ioniziranog kalcija. Stoga se za primjenu mora koristiti infuzijska pumpa kako bi se spriječila brza intravenska infuzija (vidjeti odjeljak DOZIRANJE I PRIMJENA). Usporavanje brzine infuzije može smanjiti ili spriječiti simptome.

#### Napadaji

Napadaji povezani s mineralnim i elektrolitnim abnormalnostima povezani su s liječenjem FOSCAVIROM (vidjeti odjeljak UPOZORENJE; Mineralne i elektrolitne abnormalnosti). Nekoliko slučajeva napadaja bilo je povezano sa smrću. Čimbenici rizika povezani s napadajima uključivali su oštećenu početnu funkciju bubrega, nisku razinu ukupnog kalcija u serumu i temeljne bolesti središnjeg živčanog sustava.

#### MJERE OPREZA

##### Općenito

Potreban je oprez pri uvođenju otopina koje sadrže FOSCAVIR samo u vene s odgovarajućim protokom krvi kako bi se omogućilo brzo razrjeđivanje i distribucija te izbjegla lokalna iritacija (vidjeti DOZIRANJE I PRIMJENA). Lokalna iritacija i ulceracije epitela penisa zabilježene su kod muških bolesnika koji su primali FOSCAVIR, što je moguće povezano s prisutnošću lijeka u mokraći.

U bolesnika koji primaju FOSCAVIR zabilježeni su slučajevi iritacije/ulceracije muških i ženskih genitalnih organa. Adekvatna hidratacija uz posebnu pozornost na osobnu higijenu može smanjiti pojavu takvih događaja.

##### Anemija hematopoetskog

sustava zabilježena je kod 33% bolesnika koji su primali FOSCAVIR u kontroliranim studijama.

Granulocitopenija je zabilježena u 17% bolesnika koji su primali FOSCAVIR u kontroliranim studijama; međutim, samo 1% (2/189) je prekinuto sudjelovanje u tim studijama zbog neutropenije.

##### Informacije za pacijente CMV

retinitis: Pacijentima treba savjetovati da FOSCAVIR nije lijek za CMV retinitis te da se retinitis može nastaviti pogoršavati tijekom ili nakon liječenja. Treba ih savjetovati da redovito obavljaju oftalmološke preglede.

Mukokutane infekcije HSV-om otporne na aciklovir: Pacijentima treba savjetovati da FOSCAVIR nije lijek za HSV infekcije. Iako je potpuno izlječenje moguće, kod većine pacijenata dolazi do recidiva. Budući da recidiv može biti uzrokovan HSV-om osjetljivim na aciklovir, preporučuje se testiranje osjetljivosti virusnog izolata. Osim toga, ponovljeno liječenje FOSCAVIROM dovelo je do razvoja rezistencije povezane sa slabijim odgovorom. U slučaju slabog terapijskog odgovora, preporučuje se i testiranje osjetljivosti virusnog izolata.

Općenito: Pacijente treba obavijestiti da su glavne toksičnosti foskarneta oštećenje bubrega, poremećaji elektrolita i napadaji te da će možda biti potrebna prilagodba doze i eventualno prekid liječenja. Važnost pažljivog praćenja tijekom terapije mora se naglasiti.

Pacijentima treba savjetovati o važnosti prijavljivanja simptoma perioralnog trnaca, utrnulosti ekstremiteta ili parestezija svojim liječnicima tijekom ili nakon infuzije kao mogućih simptoma elektrolitskih poremećaja. Ako se pojave takvi simptomi, infuziju FOSCAVIR-a treba prekinuti, uzeti odgovarajuće laboratorijske uzorke za procjenu koncentracija elektrolita i konzultirati se s liječnikom prije nastavka liječenja. Brzina infuzije ne smije biti veća od 1 mg/kg/minutu. Potencijal za oštećenje bubrega može se smanjiti istovremenom primjenom FOSCAVIR-a s hidratacijom dovoljnom za uspostavljanje i održavanje diureze tijekom doziranja.

#### Interakcije lijekova

Opisana je moguća interakcija lijekova FOSCAVIR-a i intravenskog pentamidina. Istodobno liječenje četiriju pacijenata u Ujedinjenom Kraljevstvu FOSCAVIR-om i intravenskim pentamidinom moglo je uzrokovati hipokalcemiju; jedan je pacijent umro od teške hipokalcemije. Toksičnost povezana s istodobnom primjenom aerosoliziranog pentamidina nije prijavljena.

Budući da FOSCAVIR smanjuje serumske koncentracije ioniziranog kalcija, istodobno liječenje drugim lijekovima za koje se zna da utječu na serumske koncentracije kalcija treba provoditi s posebnim oprezom. U postmarketinškom nadzoru zabilježeni su smrtni slučajevi tijekom istodobne terapije FOSCAVIROM i pentamidinom.

Zbog sklonosti foskarneta da uzrokuje oštećenje bubrega, treba izbjegavati upotrebu FOSCAVIRA u kombinaciji s potencijalno nefrotoksičnim lijekovima poput aminoglikozida, amfotericina B i intravenskog pentamidina (vidi gore), osim ako potencijalne koristi ne nadmašuju rizike za pacijenta.

U kliničkoj praksi uočena je abnormalna bubrežna funkcija tijekom primjene FOSCAVIR-a i ritonavira ili FOSCAVIR-a, ritonavira i sakvinavira. (Vidi DOZIRANJE I NAČIN PRIMJENE.)

Ganciklovir: Farmakokinetika foskarneta i ganciklovira nije se promijenila u 13 bolesnika koji su primali istodobnu terapiju ili dnevnu naizmjeničnu terapiju za održavanje CMV bolesti.

#### Kancerogeneza, mutageneza, oštećenje plodnosti Studije

kancerogenosti provedene su na štakorima i miševima pri oralnim dozama od 500 mg/kg/dan i 250 mg/kg/dan. Oralna bioraspoloživost kod glodavaca koji nisu postili je < 20%. Nisu zabilježeni dokazi onkogenosti pri razinama lijeka u plazmi jednakim 1/3 odnosno 1/5 onih u ljudi (pri maksimalnoj preporučenoj dnevnoj dozi za ljude) mjereno krivuljom površine ispod krivulje vremena/koncentracije (AUC).

FOSCAVIR je pokazao genotoksične učinke u BALB/3T3 in vitro testu transformacije pri koncentracijama većim od 0,5 mcg/mL i povećanu učestalost kromosomskih aberacija u testu izmjene sestrinskih kromatida pri 1000 mcg/mL. Visoka doza foskarneta (350 mg/kg) uzrokovala je povećanje mikronuklearnih polikromatskih eritrocita in vivo u miševa pri dozama koje su proizvele izloženost (površina ispod krivulje) usporedivu s onom klinički očekivanom.

#### Trudnoća: Teratogeni učinak Trudnoća,

kategorija C: FOSCAVIR nije negativno utjecao na plodnost i opće reproduktivne performanse štakora. Rezultati perinatalnih i postnatalnih studija na štakorima također su bili negativni.

Međutim, u tim su studijama korištene izloženosti koje nisu adekvatne za definiranje potencijala za oštećenje plodnosti pri razinama izloženosti lijekovima kod ljudi.

Dnevne potkožne doze do 75 mg/kg primijenjene ženama štakora prije i tijekom parenja, tijekom gestacije i 21 dan nakon poroda uzrokovale su blagi porast (< 5%) broja skeletnih anomalija u usporedbi s kontrolnom skupinom.

Dnevne potkožne doze do 75 mg/kg

primijenjeno kunićima i 150 mg/kg primijenjeno štakorima tijekom gestacije uzrokovalo je povećanje učestalosti anomalija/varijacija skeleta. Na temelju procijenjene izloženosti lijeku (mjereno AUC-om), doza od 150 mg/kg kod štakora i doza od 75 mg/kg kod kunića bile su približno jedna osmina (štakori) i jedna trećina (kunići) procijenjene maksimalne dnevne izloženosti kod ljudi. Ove studije nisu dovoljne za definiranje potencijalne teratogenosti na razinama kojima će žene biti izložene.

Ne postoje adekvatne i dobro kontrolirane studije na trudnicama. Budući da reproduktivne studije na životinjama ne predviđaju uvijek odgovor na ljudsku terapiju, FOSCAVIR treba koristiti tijekom trudnoće samo ako je to očito potrebno.

#### Dojilje Nije poznato

izlučuje li se FOSCAVIR u majčino mlijeko; međutim, kod štakora u laktaciji kojima je primijenjeno 75 mg/kg, FOSCAVIR se izlučivao u majčino mlijeko u koncentracijama tri puta većim od vršnih koncentracija u krvi majke.

#### Primjena u

pedijatriji Sigurnost i učinkovitost FOSCAVIRA u pedijatrijskih bolesnika nisu utvrđene.

FOSCAVIR se taloži u zubima i kostima, a taloženje je veće kod mladih i životinja u rastu. Dokazano je da FOSCAVIR negativno utječe na razvoj zubne cakline kod miševa i štakora. Učinci ovog taloženja na razvoj kostura nisu proučavani.

Budući da je dokazano da se taloženje događa i u ljudskim kostima, vjerojatno je da se to događa u većoj mjeri u razvoju kostiju u pedijatrijskih bolesnika. Primjena kod pedijatrijskih bolesnika treba se provoditi samo nakon pažljive procjene i samo ako potencijalne koristi liječenja nadmašuju rizike.

#### Gerijatrijska primjena

Nisu provedena ispitivanja učinkovitosti ili sigurnosti FOSCAVIR-a kod osoba u dobi od 65 godina ili starijih. Međutim, FOSCAVIR se koristio kod pacijenata u dobi od 65 godina i starijih. Uzorak nuspojava uočenih kod ovih pacijenata konzistentan je u svim dobnim skupinama. Poznato je da se ovaj lijek u velikoj mjeri izlučuje putem bubrega, a rizik od toksičnih reakcija na ovaj lijek može biti veći kod pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega. Budući da stariji pacijenti imaju veću vjerojatnost smanjene funkcije bubrega, treba biti oprezan pri odabiru doze i pratiti funkciju bubrega. (Vidi DOZIRANJE I NAČIN PRIMJENE).

#### NUSPOJAVE GLAVNA TOKSIČNOST

FOSCAVIRA JE OŠTEĆENJE BUBREŽNE FUNKCIJE (vidjeti odjeljak UPOZORENJA). Otprilike 33% od 189 pacijenata s AIDS-om i CMV retinitisom koji su primali FOSCAVIR (60 mg/kg TID), bez odgovarajuće hidratacije, razvili su značajno oštećenje bubrežne funkcije (serumski kreatinin 2,0 mg/dL). Incidencija oštećenja bubrega u naknadnim kliničkim ispitivanjima u kojima je uz svaku infuziju FOSCAVIRA davano 1000 mL fiziološke otopine ili 5%-tne otopine dekstroze bila je 12% (34/280).

FOSCAVIR je povezan s promjenama serumskih elektrolita, uključujući hipokalcemiju (15-30%), hipofosfatemiju (8-26%) i hiperfosfatemiju (6%), hipomagnezijemiju (15-30%),

i hipokalemija (16–48%) (vidjeti odjeljak UPOZORENJA). Viši postoci dobiveni su od pacijenata koji su primali hidrataciju.

Liječenje FOSCAVIROM bilo je povezano s napadajima u 18/189 (10%) pacijenata s AIDS-om u prvih pet kontroliranih studija (vidjeti odjeljak UPOZORENJA). Čimbenici rizika povezani s napadajima uključivali su oštećenu početnu funkciju bubrega, nisku razinu ukupnog kalcija u serumu i temeljna stanja središnjeg živčanog sustava koja predisponiraju pacijenta za napadaje. Stopa napadaja nije se povećavala s trajanjem liječenja. Tri slučaja bila su povezana s predoziranjem FOSCAVIROM (vidjeti odjeljak PREDOZIRANJE).

U pet kontroliranih kliničkih ispitivanja u SAD-u najčešće prijavljene nuspojave u bolesnika s AIDS-om i CMV retinitisom prikazane su u Tablici 5. Ove brojke izračunate su bez obzira na povezanost s lijekom ili težinu simptoma.

TABLICA 5

Nuspojave prijavljene u pet kontroliranih kliničkih ispitivanja u SAD-u

	n = 189		n = 189
Vrućica	65%	Abnormalna bubrežna funkcija	27%
Mučnina	47%	Povraćanje	26%
Anemija	33%	Glavobolja	26%
Proljevi	30%	Napadaji	10%

Iz istih kontroliranih studija, nuspojave koje je istraživač kategorizirao kao „teške“ prikazane su u Tablici 6. Iako je smrt specifično pripisana FOSCAVIRU samo u jednom slučaju, druge komplikacije FOSCAVIRA (tj. oštećenje bubrega, elektrolitske abnormalnosti i napadaji) mogle su doprinijeti smrti pacijenata (vidjeti odjeljak UPOZORENJA).

TABLICA 6

Teški neželjeni događaji

	n = 189
Smrt	14%
Abnormalna bubrežna funkcija	14%
Supresija koštane srži	10%
Anemija	9%
Napadaji	7%

Iz pet početnih kontroliranih ispitivanja FOSCAVIRA u SAD-u sastavljen je sljedeći popis nuspojava bez obzira na uzročnu vezu s FOSCAVIROM. Evaluacija ovih izvješća bila je teška zbog različitih manifestacija osnovne bolesti i zato što je većina pacijenata istovremeno primala brojne lijekove.

Incidencija od 5% ili više

Tijelo kao cjelina: vrućica, umor, ukočenost, astenija, malaksalost, bol, infekcija, sepsa, smrt

Središnji i periferni živčani sustav: glavobolja, parestezija, vrtoglavica, nevoljne mišićne kontrakcije, hipoestezija, neuropatija, napadaji uključujući grand mal napadaje (vidjeti UPOZORENJA)

Gastrointestinalni sustav: anoreksija, mučnina, proljev, povraćanje, bol u trbuhu Hematološki: anemija, granulocitopenija, leukopenija (vidjeti MJERE OPREZA)

Metabolički i nutritivni: neravnoteža minerala i elektrolita (vidjeti UPOZORENJA) uključujući hipokalemiju, hipokalcemiju, hipomagnezemiju, hipofosfatemiju, hiperfosfatemiju Psihijatrijski: depresija, zbunjenost, anksioznost Dišni sustav: kašalj, dispneja Koža i

dodaci: osip, pojačano znojenje Mokraćni sustav:

promjene u bubrežnoj funkciji uključujući povišeni

kreatinin u serumu, smanjeni klirens kreatinina i abnormalnu bubrežnu funkciju (vidjeti UPOZORENJA)

Posebna osjetila: abnormalnosti vida

Incidencija između 1% i 5%

Mjesto primjene: bol na mjestu injiciranja, upala na mjestu injiciranja

Tijelo kao cjelina: bol u leđima, bol u prsima, edem, simptomi slični gripi, bakterijske infekcije, monilijaza, gljivične infekcije, apsces

Kardiovaskularni: hipertenzija, palpitacije, EKG abnormalnosti uključujući sinusnu tahikardiju, AV blok prvog stupnja i nespecifične promjene ST-T segmenta, hipotenzija, crvenilo, cerebrovaskularni poremećaj (vidjeti UPOZORENJA)

Središnji i periferni živčani sustav: tremor, ataksija, demencija, stupor, generalizirani grčevi, senzorni poremećaji, meningitis, afazija, abnormalna koordinacija, grčevi u nogama, EEG abnormalnosti (vidjeti UPOZORENJA)

Gastrointestinalni: zatvor, disfagija, dispepsija, rektalno krvarenje, suha usta, melena, nadutost, ulcerozni stomatitis, pankreatitis

Hematološki: trombocitopenija, abnormalnosti trombocita, tromboza, abnormalnosti bijelih krvnih stanica, limfadenopatija

Jetra i bilijarni sustav: abnormalni omjer AG, abnormalna funkcija jetre, povećani SGPT, povećani SGOT

Metabolički i nutritivni: hiponatremija, smanjena težina, povećana alkalna fosfataza, povećani LDH, povećani BUN, acidoza, kaheksija, žeđ, hipokalcemija (vidjeti UPOZORENJA)

Mišićno-koštani sustav: artralgija, mialgija

Neoplazme: poremećaj sličan limfomu, sarkom

Psihijatrija: nesanicnost, pospanost, nervoza, amnezija, agitacija, agresivna reakcija, halucinacije

Dišni sustav: pneumonija, sinusitis, faringitis, rinitis, respiratorni poremećaji, respiratorna insuficijencija, plućna infiltracija, stridor, pneumotoraks, hemoptiza, bronhospazam

Koža i dodaci: svrbež, ulceracija kože, seboreja, eritematozni osip, makulopapularni osip, promjena boje kože

Posebna osjetila: promjene okusa, abnormalnosti oka, bol u oku, konjunktivitis

Mokraćni sustav: albuminurija, disurija, poliurija, poremećaj uretre, zadržavanje urina, infekcije mokraćnog sustava, akutno zatajenje bubrega, nokturija, edem lica

Odabrani štetni događaji koji su se javljali s učestalošću manjom od 1% u pet početnih kontroliranih kliničkih ispitivanja FOSCAVIR-a u SAD-u uključuju: sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona,

pancitopenija, hematurija, dehidracija, hipoproteinemija, porast amilaze i kreatinin fosfokinaze, srčani zastoj, koma i druge kardiovaskularne i neurološke komplikacije.

Odabrani podaci o nuspojavama iz ispitivanja Foscarneta u odnosu na Ganciclovir kod CMV retinitisa (FGCRT), koje je provela istraživačka skupina Studies of the Ocular Complications of AIDS (SOCA), prikazani su u Tablici 7 (vidjeti odjeljak KLINIČKA ISPITIVANJA).

TABLICA 7  
FGRCT: Odabrani neželjeni događaji\*

DOGAĐAJ	GANCIKLOVIR			FOSCARNET		
	Broj događaja	Broj pacijenata	Cijenet	Broj događaja	Broj pacijenata	Cijenet
Apsolutni broj neutrofila smanjuje se na <math><0,50 \times 10^9</math> po litri	63	41	1,30	31	17	0,72
Povećanje serumskog kreatinina na >260 mol po litri (>2,9 mg/dL)	6	4	0,12	13	9	0,30
Napadaj ‡	21	13	0,37	19	13	0,37
Infekcija povezana s kateterizacijom	49	27	1,26	51	28	1,46
Hospitalizacija	209	91	4,74	202	75	5,03

\* Vrijednosti za skupine liječenja odnose se samo na pacijente koji su završili barem jedan kontrolni posjet - tj. 133 do 119 pacijenata u skupini s ganciklovirom i 93 do 100 u skupini s foscarnetom. „Događaji“ označavaju sve uočene događaje, a „pacijenti“ broj pacijenata s jednim ili više naznačenih događaja.

†Po osobi-godini u riziku

‡Konačna zamrznuta SOCA I baza podataka od listopada 1991.

Odabrani štetni događaji iz ACTG studije 228 (CRRT) koja uspoređuje kombiniranu terapiju s monoterapijom FOSCAVIROM ili ganciklovirom prikazani su u Tablici 8. Najčešći razlog promjene liječenja u bolesnika koji su primali FOSCAVIR ili ganciclovir bila je progresija retinitisa. Najčešći razlog promjene liječenja u skupini koja je primala kombiniranu terapiju bila je toksičnost.

TABLICA 8  
CRRT: Odabrani neželjeni događaji

	Foscavir N=88			Ganciklovir N=93			Kombinacija N=93		
	Ne. Događaji	Br. Ocjenat Bodovi*		Ne. Događaji	Br. Ocjenat Bodovi*		Ne. Događaji	Br. Ocjenat Bodovi*	
Anemija (Hgb <70 g/L)	11	7	0,20	9	7	0,14	19	15	0,33
Neutropenija‡ ANC <0,75 x 10 <sup>6</sup> stanica/L	86	32	1,53	95	41	1,51	107	51	1,91
ANC <0,50 x 10 <sup>6</sup> stanica/L	50	25	0,91	49	28	0,80	50	28	0,85
Trombocitopenija Trombociti <50 x 10 <sup>9</sup> /L	28	14	0,50	19	8	0,43	40	15	0,56
Trombociti <20 x 10 <sup>9</sup> /L	1	1	0,01	6	2	0,05	7	6	0,18
Nefrotoksičnost Kreatinin >260 mol/L (>2,9 mg/dL)	9	7	0,15	10	7	0,17	11	10	0,20
Napadaji	6	6	0,17	7	6	0,15	10	5	0,18
Hospitalizacije	86	53	1,86	111	59	2,36	118	64	2,36

\* Pts. = pacijenti s događajem; †Stopa = događaji/osoba/godina; ‡ANC = apsolutni broj neutrofila

Nuspojave koje su zabilježene u postmarketinškom nadzoru uključuju: ventrikularnu aritmiju, produljenje QT intervala, povišen gama GT, dijabetes insipidus (obično nefrogeni), bubrežni kamenac i mišićne poremećaje uključujući miopatiju, miozitis, mišićnu slabost i rijetke slučajeve rabdomiolize. Prijavljeni su slučajevi vezikulobuloznih erupcija, uključujući multiformni eritem, toksičnu epidermalnu nekrolizu i Stevens-Johnsonov sindrom. U većini slučajeva pacijenti su uzimali druge lijekove koji su povezani s toksičnom epidermalnom nekrolizom ili Stevens-Johnsonovim sindromom.

#### PREDOZIRANJE U

kontroliranim kliničkim ispitivanjima provedenim u Sjedinjenim Američkim Državama, predoziranje FOSCAVIROM zabilježeno je u 10 od 189 pacijenata. Svih 10 pacijenata iskusilo je nuspojave i svi osim jednog potpuno su se oporavili. Jedan je pacijent umro nakon što je tri dana primao ukupnu dnevnu dozu od 12,5 g umjesto predviđenih 10,9 g. Pacijent je pretrpio grand mal napadaj i pao u komu. Tri dana kasnije pacijent je preminuo, a uzrok smrti naveden je kao respiratorni/srčani zastoj. Ostalih devet pacijenata primilo je doze u rasponu od 1,14 do 8 puta veće od preporučenih doza, s prosjekom od 4 puta veće od preporučenih doza. Sveukupno, tri su pacijenta imala napadaje, tri su pacijenta imala oštećenje bubrežne funkcije, četiri su pacijenta imala parestezije u udovima ili perioralno, a pet je pacijenata imalo dokumentirane poremećaje elektrolita, prvenstveno uključujući kalcij i fosfat.

Predoziranje (do 20 puta više od preporučene doze) zabilježeno je u postmarketinškoj primjeni FOSCAVIRA. Neka od ovih postmarketinških izvješća bila su relativna predoziranja u smislu da doza FOSCAVIRA nije bila prilagođena pacijentima sa smanjenom funkcijom bubrega. Obrazac nuspojava povezanih s predoziranjem FOSCAVIROM u skladu je s poznatim profilom nuspojava lijeka.

Ne postoji specifičan antidot za predoziranje FOSCAVIROM. Hemodijaliza i hidratacija mogu biti korisne u smanjenju razine lijeka u plazmi kod pacijenata koji prime predoziranje FOSCAVIROM, ali učinkovitost ovih intervencija nije procijenjena. Pacijenta treba pratiti zbog znakova i simptoma oštećenja bubrega i neravnoteže elektrolita. Liječničko liječenje treba započeti ako je klinički opravdano.

#### UPOZORENJE KOD DOZIRANJA I PRIMJENE - NE

PRIMJENJUJTE FOSCAVIR BRZOM ILI BOLUSNOM INTRAVENOSNOM INJEKCIJOM. TOKSIČNOST FOSCAVIR-A MOŽE SE POVEĆATI ZBOG PREKOMJERNIH RAZINA U PLAZMI. TREBA PAZITI KAKO BI SE IZBJEGLO NENAMJERNO PREDOZIRANJE PAŽLJIVOM KONTROLOM BRZINE INFUZIJE. STOGA SE MORA KORISTITI INFUZIJSKA PUMPA. UNATOČ UPORABI INFUZIJSKE PUMPE, DOGAĐALA SU SE PREDOZIRANJA.

#### PRIMJENA Upute za primjenu

i pripremu FOSCAVIR se primjenjuje kontroliranom intravenskom infuzijom, bilo korištenjem centralne venske linije ili korištenjem periferne vene. Brzina infuzije ne smije biti veća od 1 mg/kg/minutu. Individualizirana doza FOSCAVIR-a treba se izračunati na temelju tjelesne težine (mg/kg), bubrežne funkcije, indikacije za uporabu i učestalosti doziranja (vidjeti pododjeljak DOZIRANJE). Kako bi se smanjio rizik od nefrotoksičnosti, klirens kreatinina (mL/min/kg) treba izračunati čak i ako je serumski kreatinin unutar normalnog raspona, a doze treba prilagoditi u skladu s tim.

Individualizirana doza u potrebnoj koncentraciji (24 mg/mL ili 12 mg/mL) za put primjene (centralni ili periferni kateter) mora se aseptički pripremiti prije izdavanja. Standardna otopina od 24 mg/mL može se koristiti sa ili bez razrjeđivanja kada se za infuziju koristi centralni venski kateter. Kada se koristi periferni venski kateter, injekcija od 24 mg/mL mora se razrijediti na koncentraciju od 12 mg/mL s 5%-tnom dekstrozom u vodi ili fiziološkom otopinom prije primjene kako bi se izbjegla lokalna iritacija perifernih vena.

Razrjeđivanje i/ili uklanjanje viška količina treba provoditi u aseptičnim uvjetima.

Tako pripremljene otopine treba upotrijebiti unutar 24 sata od prvog stavljanja u zatvorenu bocu.

#### Hidratacija

Hidratacija može smanjiti rizik nefrotoksičnosti. Preporučuje se da se prije prve infuzije FOSCAVIRA da 750–1000 mL fiziološke otopine ili 5%-tne otopine dekstroze kako bi se uspostavila diureza. Kod sljedećih infuzija treba dati 750–1000 mL hidrationske tekućine s 90–120 mg/kg FOSCAVIRA, a 500 mL s 40–60 mg/kg FOSCAVIRA.

Ako je klinički opravdano, možda će biti potrebno smanjiti količinu tekućine za hidrataciju.

Nakon prve doze, hidrationsku tekućinu treba davati istovremeno sa svakom infuzijom FOSCAVIRA.

Kompatibilnost s drugim otopinama/lijekovima Pacijentu

koji prima FOSCAVIR mogu se davati i drugi lijekovi i dodaci prehrani. Međutim, treba paziti da se FOSCAVIR primjenjuje samo s fiziološkom otopinom ili 5%-tnom otopinom dekstroze te da se istodobno putem istog katetera ne primjenjuje nijedan drugi lijek ili dodatak prehrani. Prijavljeno je da je Foscarnet kemijski nekompatibilan s 30%-tnom dekstrozom, amfotericinom B i otopinama koje sadrže kalcij, poput Ringerovog laktata i totalne parenteralne prehrane (TPN). Također je zabilježena fizička nekompatibilnost s drugim IV lijekovima, uključujući natrijev aciklovir, ganciklovir, trimetrexat glukuronat, pentamidin izetionat, vankomicin, trimetoprim/sulfametoksazol, diazepam, midazolam, digoksin, fenitoin, leukovorin i proklorperazin. Zbog kelirajućih svojstava foscarneta, potencijalno se može pojaviti talog kada se dvovalentni kationi daju istodobno u isti kateter.

Parenteralne lijekove treba vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje prije primjene kad god to otopina i spremnik dopuštaju. Otopine koje su promijenile boju ili sadrže čestice ne smiju se koristiti.

Slučajni kontakt kože i očiju

s otopinom natrijevog foskarneta može uzrokovati lokalnu iritaciju i peckanje. U slučaju slučajnog kontakta, izloženo područje treba isprati vodom.

DOZIRANJE

PREPORUČENA DOZIRANJE, UČESTALOST ILI BRZINA INFUZIJE NE SMIJE SE PREKORAČITI. SVE DOZE MORAJU BITI INDIVIDUALNO PRILAGOĐENE BUBREŽNOJ FUNKCIJI PACIJENTA.

Indukcijsko liječenje

Preporučena početna doza FOSCAVIRA za bolesnike s normalnom funkcijom bubrega je:

- Za pacijente s CMV retinitisom, ili 90 mg/kg (infuzija od 1 i pol do 2 sata) svakih dvanaest sati ili 60 mg/kg (infuzija od najmanje jednog sata) svakih osam sati tijekom 2-3 tjedna, ovisno o kliničkom odgovoru.

Za pacijente s HSV-om otpornim na aciklovir, 40 mg/kg (infuzija u trajanju od najmanje jednog sata) svakih 8 ili 12 sati tijekom 2-3 tjedna ili dok se ne izliječi.

Za kontrolu brzine infuzije mora se koristiti infuzijska pumpa. Preporučuje se odgovarajuća hidratacija kako bi se uspostavila diureza (vidjeti Hidracija za preporuku), i prije i tijekom liječenja kako bi se smanjila bubrežna toksičnost (vidjeti UPOZORENJA), pod uvjetom da nema kliničkih kontraindikacija.

Održavajuće liječenje Nakon

indukcijskog liječenja preporučena doza održavanja FOSCAVIR-a za CMV retinitis je od 90 mg/kg/dan do 120 mg/kg/dan (individualizirano prema bubrežnoj funkciji) koja se daje kao intravenska infuzija tijekom 2 sata. Budući da superiornost doze od 120 mg/kg/dan nije utvrđena u kontroliranim ispitivanjima, a s obzirom na vjerojatnu povezanost viših razina foskarneta u plazmi s toksičnošću, preporučuje se da većina pacijenata započne s održavanjem liječenja dozom od 90 mg/kg/dan. Povećanje na 120 mg/kg/dan može se razmotriti ako se rano ponovno uvede indukcija.

potrebno zbog progresije retinitisa. Neki pacijenti koji pokazuju izvrsnu toleranciju na FOSCAVIR mogu imati koristi od ranijeg početka liječenja održavanjem dozom od 120 mg/kg/dan.

Za kontrolu brzine infuzije kod svih doza mora se koristiti infuzijska pumpa. Ponovno se preporučuje hidratacija radi uspostavljanja diureze prije i tijekom liječenja kako bi se smanjila bubrežna toksičnost, pod uvjetom da nema kliničkih kontraindikacija (vidjeti UPOZORENJA).

Pacijenti koji dožive progresiju retinitisa tijekom primanja terapije održavanja FOSCAVIROM mogu se ponovno liječiti gore navedenim indukcijskim i režimima održavanja ili kombinacijom FOSCAVIRA i ganciklovira (vidjeti odjeljak KLINIČKA ISPITIVANJA). Zbog fizičke nekompatibilnosti, FOSCAVIR i ganciklovir se NE SMIJU miješati.

Primjena u bolesnika s abnormalnom funkcijom bubrega FOSCAVIR treba

primjenjivati s oprezom u bolesnika s abnormalnom funkcijom bubrega jer smanjeni plazmatski klirens foskarneta rezultira povišenim razinama u plazmi (vidjeti KLINIČKA FARMAKOLOGIJA). Osim toga, FOSCAVIR može dodatno oštetiti funkciju bubrega (vidjeti UPOZORENJA). Podaci o sigurnosti i učinkovitosti za bolesnike s početnom razinom kreatinina u serumu većom od 2,8 mg/dL ili izmjerenim 24-satnim klirensom kreatinina < 50 mL/min su ograničeni.

Bubrežnu funkciju treba pažljivo pratiti na početku te tijekom indukcijske i održavajuće terapije s odgovarajućim prilagodbama doze FOSCAVIRA kako je navedeno u nastavku (vidjeti Prilagodba doze i PRAĆENJE PACIJENTA). Tijekom terapije FOSCAVIROM, ako klirens kreatinina padne ispod granica nomograma doziranja (0,4 mL/min/kg), FOSCAVIR treba prekinuti, pacijenta hidrirati i pratiti svakodnevno dok se ne osigura rješavanje bubrežne insuficijencije.

#### Prilagodba doze

Doziranje FOSCAVIRA mora se individualizirati prema statusu bubrežne funkcije pacijenta. Za preporučene doze pogledajte Tablicu 9 u nastavku i prilagodite dozu prema potrebi. Čak i pacijenti s kreatininom u serumu u normalnom rasponu mogu zahtijevati prilagodbu doze; stoga dozu treba izračunati na početku i često nakon toga.

Za korištenje ovog vodiča za doziranje, stvarni 24-satni klirens kreatinina (mL/min) mora se podijeliti s tjelesnom težinom (kg) ili se procijenjeni klirens kreatinina u mL/min/kg može izračunati iz serumskog kreatinina (mg/dL) pomoću sljedeće formule (modificirana jednačba Cockcrofta i Gaulta):

Za muškarce: 
$$\frac{140 - \text{dob}}{\text{Serumski kreatinin} \times 72} \quad (\times 0,85 \text{ za žene}) = \text{mL/min/kg}$$

TABLICA 9

Vodič za doziranje FOSCAVIRA za indukciju

CrCl (mL/min/kg)	HSV: Ekvivalentno		CMV: Ekvivalentno	
	Ukupno 80 mg/kg/dan (40 mg/kg svakih 12 sati)	Ukupno 120 mg/kg/dan (40 mg/kg svakih 8 sati)	ukupno 180 mg/kg/dan (60 mg/kg svakih 8 sati) (90 mg/kg svakih 12 sati)	
>1,4	40 Q12h	40 Q8h	60 Q8h	90 Q12h
>1,0 – 1,4	30. kvartal 12 sati	30. kvartal 8 sati	45. kvartal 8 sati	70 Q12h
> 0,8 – 1,0	20. kvartal 12 sati	35. kvartal 12 sati	50 Q12h	50 Q12h
>0,6 – 0,8	35 kvartala 24 sata	25. kvartal 12 sati	40 Q12h	80 kvartala 24 sata
>0,5 – 0,6	25. kvartal 24 sata	40 kvartala 24 sata	60 kvartala 24 sata	60 kvartala 24 sata
> 0,4 – 0,5	20. kvartal 24 sata	35 kvartala 24 sata	50 kvartala 24 sata	50 kvartala 24 sata
<0,4	Ne preporučuje se	Ne preporučuje se	Ne preporučuje se	Ne preporučuje se

## Održavanje

CrCl (mL/min/kg)	CMV: Ekvivalentno	
	90 mg/kg/dan (jednom dnevno)	120 mg/kg/dan (jednom dnevno)
>*1,4	90 kvartala 24 sata	120 kvartala 24 sata
>*1,0 – 1,4	70 kvartala 24 sata	90 kvartala 24 sata
>*0,8 – 1,0	50 kvartala 24 sata	65 kvartala 24 sata
>*0,6 – 0,8	80 Q48h	105 Q48h
>*0,5 – 0,6	60 Q48h	80 Q48h
>†0,4 – 0,5	50 Q48h	65 Q48h
<‡0,4	Ne preporučuje se	Ne preporučuje se

\*&gt; znači „veće od“, †&gt; znači „veće ili jednako“, ‡&lt; znači „manje od“

PRAĆENJE PACIJENTA Većina pacijenata će

osjetiti određeno smanjenje bubrežne funkcije zbog primjene FOSCAVIRA. Stoga se preporučuje mjerenje ili

procijenjeno korištenjem modificirane Cockcroftove i Gaultove jednadžbe na temelju serumskog kreatinina, treba odrediti na početku, 2-3 puta tjedno tijekom indukcijske terapije i barem svakih jedan do dva tjedna tijekom terapije održavanja, uz odgovarajuću prilagodbu doze FOSCAVIR-a (vidjeti Prilagodba doze). Za neke pacijente može biti potrebno češće praćenje. Također se preporučuje da se 24-satni klirens kreatinina odredi na početku i periodično nakon toga kako bi se osiguralo ispravno doziranje (pod pretpostavkom provjere adekvatnog sakupljanja pomoću indeksa kreatinina). Primjenu FOSCAVIR-a treba prekinuti ako klirens kreatinina padne ispod 0,4 mL/min/kg.

Zbog sklonosti FOSCAVIR-a keliranju dvovalentnih metalnih iona i mijenjanju razina elektrolita u serumu, pacijente treba pomno pratiti zbog takvih promjena. Preporučuje se korištenje rasporeda sličnog onome preporučenom za kreatinin u serumu (vidi gore) za praćenje kalcija, magnezija, kalija i fosfora u serumu. Poseban oprez savjetuje se kod pacijenata sa smanjenom razinom ukupnog kalcija u serumu ili drugih elektrolita prije liječenja, kao i kod pacijenata s neurološkim ili srčanim abnormalnostima te kod pacijenata koji primaju druge lijekove za koje se zna da utječu na razinu kalcija u serumu. Sve klinički značajne metaboličke promjene treba ispraviti. Također, kod pacijenata koji osjete blage (npr. perioralna utrnulost ili parestezije) ili teške (npr. napadaji) simptome abnormalnosti elektrolita, razine elektrolita i minerala u serumu treba procijeniti što je moguće bliže događaju.

Pažljivo praćenje i odgovarajuća kontrola elektrolita, kalcija, magnezija i kreatinina posebno su važni kod pacijenata sa stanjima koja ih mogu predisponirati za napadaje (vidjeti UPOZORENJA).

#### NAČIN ISPORUKE

FOSCAVIR (foskarnet natrij) INJEKCIJA, 24 mg/ml za intravensku infuziju, isporučuje se u staklenim bočicama od 250 ml koje sadrže 6000 mg foskarnet natrija (24 mg/ml) kako slijedi:

NDC 76310-024-25 Boce od 250 mL, kutije od 10

Samo za jednokratnu upotrebu.

Čuvati na temperaturi između 20° i 25°C (68° i 77°F) [Vidi USP Kontrolirana sobna temperatura]. Zaštititi od pretjerane topline (iznad 40°C) i od smrzavanja. FOSCAVIR INJEKCIJU treba koristiti samo ako su bočica i pečat netaknuti, ako je prisutan vakuum i ako je otopina bistra i bezbojna.



Proizvedeno za:

Clinigen Healthcare Ltd., DE14 2WW, UK

Proizvođač: Fresenius Kabi Austria GmbH, A-8055 Graz, Austrija

Distributer: Hospira, Inc., Lake Forest, IL 60045 SAD

FOSCAVIR je zaštitni znak tvrtke Clinigen Healthcare Ltd.

© Clinigen Healthcare Ltd., 2011

Datum revizije: MM/GG

M087953/00 SAD