

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM’a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FRECİT 24 mg/mL I.V. infüzyonluk çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon,

6000 mg foskarnet sodyum hekzahidrat içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum hidroksit

y.m (pH ayarı için)

Yardımcı maddeler için 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için çözelti içeren flakon

Berrak renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

FRECİT, AIDS’li hastalarda sitomegalovirüs (CMV) retinitinin (retinanın ciddi viral göz enfeksiyonu) indüksiyon ve idame tedavisinde endikedir.

FRECİT, bağışıklığı baskılanmış hastalarda klinik olarak asiklovire cevap vermeyen mukokutanöz Herpes Simpleks Virüs (HSV) enfeksiyonlarının tedavisinde de endikedir.

Diğer HSV enfeksiyonlarının (ör., retinit, ensefalit), konjenital veya yenidoğan hastalığının veya immün sistemi sağlam kişilerdeki HSV’nin tedavisinde FRECİT’in güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Asiklovir etkisizliğinin teşhisi, ya klinik olarak intravenöz asiklovir ile (günde 3 defa 5-10 mg / kg dozda) yanıt olmadan 10 gün süreyle tedavi edilerek ya da *in vitro* testlerle yapılabilir.

FRECİT, retinit veya HSV dışındaki CMV enfeksiyonlarının tedavisinde veya AIDS olmayan veya immün yetmezliği olmayan hastalarda kullanım için önerilmez.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Uygulama şekli:

Foskarnet, ya bir santral venöz yolla ya da periferik damar içine, sadece intravenöz olarak uygulanmalıdır.

24 mg/ml foskarnet çözeltisi periferik damarlara uygulandığında seyreltilmelidir. Aynı ayrı verilen foskarnet dozları aseptik olarak transfer edilmeli kullanılmadan önce eşit oranlarda %0,9 sodyum klorür (9 mg/ml) veya %5 dekstroz (50 mg/ml) ile seyreltilmelidir. Seyreltilmiş çözeltiler hazırlandıktan sonra mümkün olan en kısa sürede kullanılmalıdır, ancak buzdolabında muhafaza edilirse, 24 saate kadar kullanılabilir.

24 mg/ml foskarnet çözeltisi, santral ven yoluyla seyreltilmeden verilebilir.

Yetişkinler:

Sitomegalovirüs (CMV) retinit için indüksiyon tedavisi:

FRECİT, normal böbrek fonksiyonlarına sahip hastalarda klinik cevaba bağlı olarak 2-3 hafta boyunca, aralıklı infüzyon şeklinde her 8 saatte bir 60 mg/kg dozunda uygulanır. Doz hastanın böbrek fonksiyonuna göre ayarlanmalıdır (aşağıdaki doz tablosuna bakınız). İnfüzyon süresi 1 saatten daha kısa olmamalıdır.

İdame tedavisi:

İdame tedavisi için, CMV retinitinin indüksiyon tedavisini takiben, FRECİT ile tedavi uygun kabul edildiği sürece haftanın yedi günü uygulanır. Normal böbrek fonksiyonlarına sahip hastalarda, 60 mg/kg'da tedavinin başlatılması önerilir. Dozun 90-120 mg/kg'a çıkarılması, başlangıç dozunu tolere eden ve/veya ilerleyici retinit olan hastalarda düşünülebilir. İdame tedavisi için başlangıç dozu olarak 2 saatlik bir sürede bazı hastalara 90 mg/kg doz

verilmiştir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz azaltılmalıdır (doz bölümünün sonunda doz tablosuna bakınız).

İdame tedavisi alırken retinit progresyonu yaşayan hastalar, indüksiyon rejimi ile tekrar tedavi edilebilir.

Asiklovire cevap vermeyen mukokütanöz HSV enfeksiyonunun indüksiyon tedavisi:

FRECİT, normal renal fonksiyonu olan hastalarda, 2-3 hafta boyunca veya lezyonlar iyileşene kadar aralıklı infüzyon olarak 8 saatte bir, en az bir saat boyunca 40 mg/kg'lık dozda uygulanır. Doz, hastaların böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanmalıdır (aşağıdaki doz tablosuna bakınız). İnfüzyon süresi 1 saatten daha kısa olmamalıdır.

Asiklovire yanıt vermeyen HSV enfeksiyonlarının indüksiyon tedavisini takiben foskarnetin idame tedavisinin etkinliği belirlenmemiştir.

Dikkat: FRECİT hızlı intravenöz enjeksiyon ile uygulanmaz.

FRECİT doz tablosu

İndüksiyon tedavisi

Kreatinin klirensi (ml/kg/dk)	CMV Her 8 saatte (mg/kg)	HSV Her 8 saatte (mg/kg)
> 1,6	60	40
1,6–1,4	55	37
1,4–1,2	49	33
1,2–1	42	28
1–0,8	35	24
0,8–0,6	28	19
0,6–0,4	21	14
< 0,4	Tedavi önerilmez.	

CMV idame tedavisi

Kreatinin klirensi (ml/kg/dk)	Tek infüzyon dozu (1 saatten daha az olmayacak sürece mg/kg/gün)
> 1,6	60*
1,6–1,4	55
1,4–1,2	49
1,2–1	42
1–0,8	35
0,8–0,6	28
0,6–0,4	21
< 0,4	Tedavi önerilmez.

*Bazı hastalar idame tedavisi için başlangıç dozu olarak 90 mg/kg aldı.

Doz kılavuzları bulunmadığından hemodiyalize giren hastalarda FRECİT önerilmemektedir.

Hidrasyon: FRECİT'in böbrek toksisitesi, hastanın yeterli hidrasyonu ile azaltılabilir. Her bir infüzyonda 0,5-1 litre normal salin ile hidrasyon yoluyla diürez oluşturulması önerilir. Uyumlu hastalarda, benzer hidrasyon rejimleri ile oral hidrasyon uygulanmıştır. Klinik olarak dehidrate edilen hastalar, FRECİT tedavisine başlamadan önce durumlarının düzeltilmesi gerekir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda doz, kreatinin klirensi seviyesine göre yukarıdaki tabloda gösterildiği şekilde azaltılmalıdır. Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda foskarnetin güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.3).

Geriatrik popülasyon:

Yetişkinlerde olduğu gibi uygulanır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1’de belirtilen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalarda FRECİT dikkatli kullanılmalıdır. FRECİT uygulaması sırasında herhangi bir zamanda böbrek fonksiyon bozukluğu oluşabileceğinden, indüksiyon tedavisi sırasında serum kreatinin düzeyleri her iki günde bir, idame tedavisi sırasında haftada bir kez izlenmeli ve renal fonksiyona göre uygun doz ayarlamaları yapılmalıdır. Tüm hastalarda yeterli hidrasyon sağlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Böbrek hastalığı olan veya eş zamanlı farklı nefrotoksik tıbbi ürünlerle tedavi edilen hastaların böbrek fonksiyonları yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

FRECİT’in kalsiyum gibi iki değerlikli metal iyonlarını şelatlama eğilimi vardır, FRECİT uygulamasında infüzyon miktarıyla orantılı olarak, iyonize serum kalsiyumunun akut bir azalması olabilir, bu toplam serum kalsiyum düzeylerine yansımayaabilir. Elektrolitler, özellikle kalsiyum ve magnezyum, FRECİT tedavisi öncesinde ve tedavi sırasında değerlendirilmeli ve eksiklikler düzeltilmelidir.

Foskarnet, QT aralığının uzaması ve daha nadiren torsade de pointes vakaları ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Kardiyak iletim aralıklarının, özellikle de QTc uzamasının olduğu bilinen hastalar, önemli elektrolit bozukluğu (hipokalemi, hipomagnezemi) olan hastalar, bradikardinin yanı sıra konjestif kalp yetmezliği gibi altta yatan kalp hastalığı olan ya da QT aralığını uzattığı bilinen ilaçları kullanan hastalar, ventriküler aritmi riskindeki artış nedeniyle dikkatli izlenmelidir. Hastalara herhangi bir kalp semptomunu derhal rapor etmeleri önerilmelidir.

FRECİT diş, kemik ve kıkırdakta birikir. Hayvan verileri, genç hayvanlarda birikimin daha fazla olduğunu göstermektedir. FRECİT’in güvenliliği ve iskelet gelişimine olan etkisi çocuklarda araştırılmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

Plazma mineralleri ve elektrolitlerindeki değişikliklerle ilgili nöbetler, foskarnet tedavisi ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle hastalar, bu tür değişiklikler ve olası sekelleri için dikkatlice izlenmelidir. Mineral ve elektrolit takviyesi gerekebilir.

Foskarnet, idrarda yüksek konsantrasyonlarda atılır ve dolayısıyla önemli genital iritasyon ve/veya ülserasyona neden olabilir. İritasyon ve ülserleşmeyi önlemek için, kişisel hijyene dikkat edilmeli ve her işeme sonrasında genital bölgenin temizlenmesi önerilir.

Hastalar ekstremitelerde parestezisi veya mide bulantısı yaşarsa, infüzyon hızının azaltılması önerilir.

Diüretikler gerektiğinde tiyazid önerilir.

Direnç gelişimi:

FRECİT uygulaması ile terapötik bir cevap alınmayabilir veya kötüleşme oluşabilir, bu virüslerin foskarnete karşı duyarlılığının azalması sonucunda ortaya çıkabilir. Bu durumda, FRECİT ile tedavi sonlandırılmalı ve uygun başka bir tıbbi ürüne geçilmesi düşünülmelidir.

Bu tıbbi ürün her flakonda 1,38 g sodyum ihtiva eder. Bu, bir yetişkin için DSÖ tarafından önerilen günlük maksimum 2 g sodyum alımının %69'una eş değerdir.

Bu ürünün önerilen maksimum günlük dozu 12 g FRECİT'tir (ortalama 70 kg erkekte 180 mg/kg/gün) ve bu, DSÖ'nün önerdiği maksimum günlük sodyum alımının %138'ine eş değerdir.

FRECİT sodyumda yüksek kabul edilir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır. Salin yüklemesinin tolere edilemediği durumlarda (ör., kardiyomiyopati) kullanımından kaçınılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

FRECİT böbrek fonksiyonunu zayıflatabileceğinden, aminoglikozidler, amfoterisin B, siklosporin A, asiklovir, metotreksat ve takrolimus gibi diğer nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanıldığında ilave toksisiteye neden olabilir. Ayrıca, FRECİT iyonize kalsiyumun serum seviyelerini düşürebildiğinden, serum kalsiyum seviyelerini etkilediği bilinen diğer ilaçlarla (ör., i.v. pentamidin) birlikte kullanıldığında çok dikkatli olunmalıdır. Foskarnet ve i.v. pentamidin ile eş zamanlı tedavi sırasında böbrek yetmezliği ve semptomatik hipokalsemi

(Trousseau ve Chvostek belirtileri) gözlenmiştir. Foskarnetin ritonavir ve/veya sakonavir ile kombinasyon halinde kullanımı ile bağlantılı olarak anormal böbrek fonksiyonu bildirilmiştir.

Potansiyel artmış QT uzaması ve torsade de pointes riski nedeniyle FRECİT, özellikle sınıf IA (örneğin kinidin) ve sınıf III (örneğin amiodaron, sotalol) antiaritmik ajanlar veya nöroleptik ilaçlar gibi QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlarla dikkatli kullanılmalıdır. Bu ilaçların birlikte uygulandığı vakalarda yakın kardiyak monitörizasyon yapılmalıdır.

Zidovudin, gansiklovir, didanozin, zalsitabin veya probenesid ile farmakokinetik etkileşimi yoktur.

Farmasötik etkileşimler (infüzyon için uyumsuzluklar) Bölüm 6.2'de açıklanmaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar, FRECİT ile tedavi sırasında etkin kontrasepsiyon yöntemleri kullanılmalıdır. FRECİT ile tedavi edilen erkekler tedaviden en az 6 ay sonrasına kadar çocuk sahibi olmayı düşünmemelidirler.

Gebelik dönemi

Hamile kadınlarda foskarnet kullanımıyla ilgili hiçbir veri yoktur veya sınırlı miktarda bilgi mevcuttur.

Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi açısından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3).

Hamilelik sırasında FRECİT önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

Foskarnetin insan sütüne geçişi konusunda bilgi yetersizdir. Hayvanlarda mevcut farmakodinamik/toksikolojik veriler foskarnetin sütle atılımını göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Yenidoğanlar/bebekler için risk göz ardı edilemez. Emzirirken kullanılmamalıdır. Yine de emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve FRECİT tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Foskarnetin doğurganlık üzerindeki etkisi hakkında hiçbir veri mevcut değildir.

Hayvan çalışmalarında doğurganlık üzerine herhangi bir etki gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FRECİT, araç ve makine kullanma becerisi üzerinde orta derecede bir etkiye sahiptir. Hastalığın kendisi ve FRECİT'in olası istenmeyen etkileri (baş dönmesi ve konvülsiyonlar gibi, bkz. Bölüm 4.8) nedeniyle, araç ve makine kullanma becerisi bozulabilir.

Doktorun bu konuyu hastayla konuşması ve hastalığın durumuna ve tedavinin toleransına dayalı olarak, kişinin duruma göre öneride bulunması tavsiye edilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Foskarnet kullanacak hastaların çoğunun bağışıklık sistemi ciddi şekilde etkilenmiştir ve ciddi viral enfeksiyonlara yakalanmıştır. Hastaların fiziksel durumu, altta yatan hastalığın ciddiyeti, diğer enfeksiyonlar ve eş zamanlı tedaviler, foskarnet kullanımı sırasında gözlenen advers olaylara katkıda bulunur.

Klinik araştırmalar ve pazarlama sonrası deneyim sırasında foskarnet ile bildirilen istenmeyen etkiler aşağıda verilmektedir. Bunlar Sistem Organ Sınıfı (SOC) ve frekans sırasına göre aşağıdaki kurallar kullanarak listelenirler:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bu klinik araştırmalarda, hidrasyon ve elektrolit dengesine dikkatin sürekli olarak verilmediği unutulmamalıdır, Bazı advers olayların sıklığı mevcut öneriler takip edildiğinde daha düşük olacaktır (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Granülositopeni, anemi

Yaygın: Lökopeni, trombositopeni, nötropeni

Yaygın olmayan: Pansitopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Sepsis

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık (anafilaktik reaksiyonlar dahil), anafilaktoid reaksiyonlar

Endokrin hastalıkları

Bilinmiyor: Şekersiz diyabet

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: İştahsızlık, hipokalemi, hipomagnezemi, hipokalsemi

Yaygın: Hiperfosfatemi, hiponatremi, hipofosfatemi, kan alkalın fosfataz artışı, kan laktat dehidrojenaz artışı, hiperkalsemi, dehidrasyon

Yaygın olmayan: Asidoz

Bilinmiyor: Hipernatremi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Saldırganlık, ajitasyon, endişe, zihin bulanıklığı durumu, depresyon, sinirlilik

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı, parestezi

Yaygın: Koordinasyon bozukluğu, konvülsiyon, hipoestezi, istemsiz kas kontraksiyonları, periferik nöropati, tremor

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Palpitasyon, taşikardi

Bilinmiyor: QT uzamış elektrokardiyogram, ventriküler aritmi, torsade de pointes

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon, hipotansiyon, tromboflebit^a

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: İshal, bulantı, kusma

Yaygın: Karın ağrısı, kabızlık, dispepsi, pankreatit, gastrointestinal hemoraji

Bilinmiyor: Yemek borusu ülseri

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Anormal hepatik fonksiyon

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Kızarıklık

Yaygın: Pruritus

Yaygın olmayan: Ürtiker, anjiyoödem

Bilinmiyor: Eritema multiforme, toksik epidermal nekroliz, Stevens Johnson sendromu^b

Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Miyalji

Bilinmiyor: Kas güçsüzlüğü, miyopati, miyozit, rabdomiyoliz

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Böbrek yetmezliği, akut böbrek yetmezliği, disüri, poliüri, proteinüri

Yaygın olmayan: Glomerülonefrit, nefrotik sendrom

Bilinmiyor: Böbrek ağrısı, renal tübüler asidoz, kristal nefropati, hematüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Genital rahatsızlık ve ülser^c

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Asteni, titreme, yorgunluk, ateş

Yaygın: Halsizlik, ödem, göğüs ağrısı^d, enjeksiyon bölgesi ağrısı, enjeksiyon bölgesi enflamasyonu

Bilinmiyor: Ekstravazasyon

Araştırmalar

Çok yaygın: Kan kreatinin artışı, hemoglobin düşüşü

Yaygın: Kreatinin renal klirensinde düşüş, anormal elektrokardiyogram, gama-glutamilttransferaz artışı, alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, lipaz artışı

Yaygın olmayan: Amilaz artışı, kan kreatinin fosfokinaz artışı

^a Seyreltilmemiş foskarnet çözeltisinin infüzyonundan sonra periferik damarlarda tromboflebit görülmüştür.

^b Eritema multiforme, toksik epidermal nekroliz ve Stevens Johnson sendromu gibi vesikülobullöz döküntü vakaları bildirilmiştir. Çoğu durumda, hastalar toksik epidermal nekroliz veya Stevens Johnson sendromuyla ilişkili diğer ilaçları kullanıyordu.

^c Foskarnet idrar ile yüksek konsantrasyonlarda atılır ve genital bölgede, özellikle de uzun süreli tedaviden sonra ciddi irritasyon ve ülserasyon ile ilişkili olabilir.

^d Geçici göğüs ağrısı foskarnete verilen infüzyon reaksiyonlarının bir parçası olarak bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı, önerilen dozun yaklaşık 20 katı foskarnet kullanımı sonrasında bildirilmiştir. Olguların bazıları, relatif aşırı dozlardı, ve kullanılan ilacın dozunun, böbrek fonksiyonlarında azalma yaşayan hasta için derhal ayarlamaların yapılmamış olmasındandı.

Doz aşımı sonucunda hiçbir klinik sekin ortaya çıkmadığı bildirilen vakalar gözlenmiştir.

Foskarnetin aşırı dozu ile ilişkili olarak bildirilen advers olayların modeli, ilacın bilinen advers olay profili ile uyumludur.

FRECİT aşırı dozajı için spesifik bir panzehir yoktur. Hemodiyaliz FRECİT eliminasyonunu arttırır ve ilgili vakalarda fayda sağlayabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan antiviraller; direkt etkili antiviraller; fosfonik asit türevleri

ATC kodu: J05AD01

Foskarnet, herpes grubunun tüm bilinen insan virüslerini (herpes simpleks virüsü tip 1 ve 2, insan herpes virüsü 6, varicella zoster virüsü; Epstein-Barr virüsü ve sitomegalovirüs (CMV) ve normal hücre büyümesini etkilemeyen konsantrasyonlarda insan immün yetmezlik virüsü (HIV) de dahil olmak üzere bazı retrovirüsler) inhibe eden geniş spektrumlu antiviral ajandır. Foskarnet ayrıca hepatit B virüsünden viral DNA polimerazını inhibe eder.

Foskarnet, hücresel DNA polimerazlarını etkilemeyen konsantrasyonlarda, viral spesifik DNA polimerazın doğrudan inhibisyonu ile bir ters transkriptazın doğrudan inhibisyonu ile antiviral aktivitesini uygular. Foskarnet, timidin kinaz veya diğer kinazlar tarafından aktivasyon (fosforilasyon) gerektirmez ve dolayısıyla, timidin kinazında eksik olan HSV mutantlarına karşı *in vitro* olarak aktiftir. Gansiklovir dirençli CMV suşları foskarnete duyarlı olabilir. Hücre kültürü içinde (IC₅₀) virüsün büyümesini %50 oranında inhibe etmek için gereken ilacın konsantrasyonu olarak ifade edilen duyarlılık test sonuçları, kullanılan test yöntemine ve kullanılan hücre türüne bağlı olarak büyük ölçüde değişir. Bazı duyarlı virüs ve bunların IC₅₀'leri aşağıda listelenmiştir.

Virüs multiplikasyon hücre kültürünün foskarnet inhibisyonu

Virüs	IC ₅₀ (mikrometre)
CMV	50-800*
HSV-1, HSV-2	10-130
VZV	48-90
EBV	<500**
HHV-6	49
Gansiklovir dirençli CMV	190
HSV – TK Minus Mutant	67
HSV – DNA Polimeraz Mutant	5-443
HIV-1	11-32
Zidovudine dirençli HIV-1	10-32

* Ortalama = 269 mikrogram

**500 mikrogramda viral antijen sentezinin %97'si inhibe edilmiştir.

Foskarnete karşı herhangi bir klinik yanıt gözlenmiyorsa, viral izolatlar, doğal olarak dirençli mutantların var olabileceği veya hem *in vitro* hem de *in vivo* seçici basınç altında ortaya çıkabileceği için foskarnet için duyarlılık açısından test edilmelidir.

Yüzden fazla klinik CMV izolatı için ortalama foskarnet %50 inhibisyon değeri yaklaşık 270 mikrogram/L iken, normal hücre büyümesinin geri döndürülebilir bir inhibisyonu yaklaşık 1000 mikrogram/L'de gözlenmiştir.

Foskarnet ve zidovudin kombine edildiğinde artmış bir miyelotoksisite bulgusu yoktur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Dağılım:

IV uygulamayı takiben, Foskarnet plazma konsantrasyonları, birkaç yarı ömrü olan çok üstel bir bozunma paterni izler. Normal böbrek fonksiyonlarına sahip hastalarda yarılanma ömrü 2-4 saat arasındadır. Foskarnetin muhtemelen kemikten yavaş salınımını yansıtan yaklaşık 1 ila 8 günlük bir terminal yarı ömrü kaydedilmiştir. Foskarnetin sabit haldeki ortalama dağılım hacmi 0,4-0,6 L/kg arasında değişir.

Foskarnet beyin omurilik sıvısına dağıtılır ve HIV ile enfekte hastalarda eş zamanlı plazma konsantrasyonlarının %10 ila 70'i arasındaki konsantrasyonlar gözlemlenmiştir.

Biyotransformasyon:

Foskarnetin metabolik dönüşümü yoktur ve insan plazma proteinlerine bağlanması düşüktür (<%20).

Eliminasyon:

Foskarnet, başlıca glomerüler filtrasyon ve tubuler sekresyonu ile böbrekler tarafından elimine edilir. İntravenöz uygulandıktan sonra plazma klirensi 130-160 ml/dakika arasında değişir ve böbrek klirensi yaklaşık 130 ml/dakika civarındadır. İnsanda, kümülatif intravenöz dozun %20'si kadarının, infüzyonun kesilmesinden 7 gün sonra idrarla atılmadığı ve kemikte biriktiği varsayılabilir. Foskarnetin kemiğin mineral matrisine bağlanması, kemik iliği

üzerindeki etkisi bilinmiyor. Büyümekte olan kemikte foskarnet bağlanmasının etkileri ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Foskarnetle yapılan genel toksisite çalışmaları sırasında kaydedilen en belirgin etkiler, bazı serum elektrolitlerinin bozulması ve böbrek ve kemik değişiklikleri olmuştur.

Kalsiyum ve magnezyum gibi serum elektrolitlerinin gözle görülür bir şekilde azalması, foskarnetin iki değerlikli metal iyonlarıyla birlikte şelat oluşturması özelliği ile açıklanabilir. İyonize kalsiyum ve magnezyumun azalması, büyük olasılıkla yüksek doz foskarnet infüzyonu sırasında ve hemen sonrasında görülen nöbetler/konvulsiyonların açıklamasıdır. Yapılan toksikolojik çalışmalar böyle bir etkiyi açıklamasa da, bu azalmanın kalp fonksiyonu üzerinde (ör., EKG) de bir etkisi olabilir. Foskarnet infüzyon hızı, bazı serum iki değerlikli katyonların homeostazındaki bozulmalar için kritiktir.

Böbrek değişikliklerinin ardındaki, örneğin tubuler atrofi, özellikle jukstamedüller nefronlarla sınırlı olan mekanizma netleşmemiştir. Değişiklikler araştırılan tüm türlerde kaydedildi. İki değerlikli katyonların diğer kompleks bağlayıcılarının (EDTA ve bifosfonatlar) foskarnetinkine benzer böbrek değişikliklerine neden olabileceği bilinmektedir. Hidrasyonun, diürez indüksiyonu için, foskarnet tedavisi sırasında böbrek değişikliklerini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir.

Kemik değişiklikleri artmış osteoklast aktivitesi ve kemik rezorpsiyonu olarak karakterize edildi. Uygulanan ilacın yaklaşık %20'si kemik ve kıkırdığa geçer ve genç ve büyüyen hayvanlarda birikim daha fazladır. Bu etki sadece köpekte görülmüştür. Bu değişikliklerin nedeni, yapısal olarak fosfata benzerliğinden dolayı foskarnetin hidroksiapatite dahil olması olabilir. Otoradyografik çalışmalar, foskarnetin kemik dokusuna belirgin bir yakınlığa sahip olduğunu göstermiştir. Geri kazanım çalışmaları, kemik değişikliklerinin reversibl olduğunu ortaya koymuştur. Foskarnet sodyumun farelerde ve sıçanlarda diş minesinin gelişimini olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Bu çökelpelin iskelet gelişimine olan etkileri incelenmemiştir.

Mutajenite çalışmaları, foskarnetin genotoksik bir potansiyele sahip olduğunu göstermiştir. Mutajenite çalışmalarında gözlemlenen etkinin olası açıklaması, kullanılan hücre dizisindeki

DNA polimerazın inhibisyonudur. Foscarnet, herpes virüsüne spesifik DNA polimerazın inhibisyonu ile terapötik olarak etkilenebilir. İnsan hücreli polimeraz foscarnete yaklaşık 100 kat daha az duyarlıdır. Yapılan karsinojenite çalışmalarında herhangi bir onkogenik potansiyel açığa çıkmamıştır. Teratojenisite ve fertilité çalışmalarından elde edilen bilgiler üreme sürecinde herhangi bir advers olay ortaya koymamıştır. Bununla birlikte, bu araştırmalarda kullanılan doz seviyeleri, CMV retinitin tedavisinde insanlar için kullanılanın altında veya çok yakın (75-150 mg/kg.sc) olduğu için sonuçlar sınırlı değerdendir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroklorik asit ve/veya sodyum hidroksit

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, bölüm 6.6'da belirtilenlerden hariç diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

Foscarnet, %30 dekstrozu çözeltisi, amfoterisin B, asiklovir sodyum, gansiklovir, pentamidin izetionat, trimetoprim sülfametoksazol ve vankomisin hidroklorür ile uyumlu değildir. Foscarnet, kalsiyum içeren çözeltilerle de uyumlu değildir. Diğer ilaçların aynı damardan eş zamanlı olarak verilmemesi önerilir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

Bir kez açıldıktan sonra mikrobiyolojik açıdan, ürün derhal kullanılmalıdır. Derhal kullanılmadığı takdirde, kullanım öncesi saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve 2-8°C'de 24 saati aşmamalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Soğutulursa veya donma noktası altındaki sıcaklıklara maruz bırakılırsa çökelme oluşabilir. Şişeyi tekrar tekrar çalkalayarak oda sıcaklığında tutarak, çökelti tekrar çözelti haline getirilebilir.

İlk tıbbi ürün açıldıktan ve/veya seyreltikten sonra saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.ve Bölüm 6.6.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

250 ml çözelti içeren 250 ml kapasiteli Tip II renksiz cam flakonlarda kullanıma sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Ayrı ayrı verilen foskarnet dozları aseptik olarak plastik infüzyon poşetlerine aktarılabilir. Foskarnet ve bunların PVC torbalar içinde bulunan %0,9 sodyum klorür (9 mg/ml) veya %5 dekstroz (50 mg/ml) ile eşit oranlardaki dilüsyonlarının fizikokimyasal stabilitesi 2-8°C’de 7 gündür. Bununla birlikte, seyreltilmiş çözeltiler buzdolabında ve maksimum 24 saate kadar sınırlandırılmalıdır.

Her bir şişe FRECİT sadece bir hastayı tek bir infüzyonla tedavi etmek için kullanılmalıdır.

Foskarnet sodyum çözeltisi ile kazara cilt ve göz teması, bölgesel tahriş ve yanma hissine neden olabilir. Kazara temas meydana gelirse, maruz kalan bölge su ile yıkanmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İlaç San. ve Tic. A.Ş

Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak

42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134

Sarıyer/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2021/225

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.07.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ