

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Foscavir, 24 mg/ml, solution pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml contient 24 mg (80 µmol) de foscarnet trisodique hexahydraté.

Foscavir 250 ml : 6 g de foscarnet trisodique hexahydraté.

Excipient à effet notoire :

Ce médicament contient 1.38 g de sodium par flacon de 250 ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Solution limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Virémie à cytomégalo virus (CMV) et maladie à CMV chez les receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), qui sont résistants ou intolérants au ganciclovir.
- Rétinite à CMV chez les patients présentant une déficience immunitaire acquise.
- Infections de la peau et des muqueuses attribuées à l'herpès simplex, résistantes à l'aciclovir chez les patients immunodéficitaires.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Foscavir doit être administré, conformément à cette prescription, sous la supervision d'un médecin par un professionnel de la santé correctement formé.

Il est impératif d'adapter les doses suivantes à l'état de la fonction rénale du patient (voir tableau 1 ci-dessous).

Il est impératif d'associer au traitement une hydratation par perfusion (voir la rubrique relative à l'hydratation ci-après).

Adultes

Virémie à CMV chez les receveurs d'une greffe de CSH

Traitement d'induction : Chez les patients dont la fonction rénale est normale : perfusions toutes les 12 heures à la dose de 60 mg/kg. La posologie doit être adaptée à l'état de la fonction rénale : voir tableau 1 ci-dessous. La durée de perfusion ne sera pas inférieure à 1 heure pour une dose de 60 mg/kg. Le traitement se poursuivra pendant au moins 2 semaines.

Traitement d'entretien : Le traitement d'entretien institué consiste en une perfusion journalière de 90 à 120 mg/kg après la fin du traitement d'induction.

Chez les patients dont la fonction rénale est normale, la posologie est de 90 à 120 mg/kg en une perfusion quotidienne. La posologie doit être adaptée à l'état de la fonction rénale (voir tableau 1 ci-dessous). La durée de perfusion ne sera pas inférieure à 2 heures.

Les patients dont l'infection progresse lors du traitement d'entretien peuvent être soumis à nouveau au traitement d'induction.

Maladie à CMV chez les receveurs d'une greffe de CSH

Traitement d'induction : Chez les patients dont la fonction rénale est normale : perfusions toutes les 8 heures à la dose de 60 mg/kg ou toutes les 12 heures à la dose de 90 mg/kg.

La posologie doit être adaptée à l'état de la fonction rénale : voir tableau 1 ci-dessous. La durée de perfusion ne sera pas inférieure à 1 heure pour une dose de 60 mg/kg ou 2 heures pour une dose de 90 mg/kg. Le traitement se poursuivra pendant au moins 2-3 semaines selon la réponse clinique.

Traitement d'entretien : Le traitement d'entretien institué consiste en une perfusion journalière de 90 à 120 mg/kg après la fin du traitement d'induction.

Chez les patients dont la fonction rénale est normale, la posologie est de 90 à 120 mg/kg en une perfusion quotidienne. La posologie doit être adaptée à l'état de la fonction rénale (voir tableau 1 ci-dessous). La durée de perfusion ne sera pas inférieure à 2 heures.

Les patients dont l'infection progresse pendant le traitement d'entretien pourront être soumis à nouveau au traitement d'induction.

Rétinites à CMV chez les patients atteints du SIDA

Traitement d'induction : Dans 90% des cas, la stabilisation des lésions de la rétine est obtenue après 2 à 3 semaines de traitement d'induction.

Chez les patients dont la fonction rénale est normale, une perfusion toutes les 8 heures d'une dose de 60 mg/kg ou une perfusion toutes les 12 heures d'une dose de 90 mg/kg.

Le dosage sera adapté à l'état de la fonction rénale : voir tableau 1 ci-après. La durée de la perfusion ne sera pas inférieure à 1 heure pour une dose de 60 mg/kg et à 2 heures pour une dose de 90 mg/kg. Le traitement sera poursuivi 2-3 semaines selon la réponse clinique.

Cependant, étant donné que le CMV peut être responsable d'infections latentes et que le foscarnet présente des propriétés virostatiques, des récurrences sont possibles après l'arrêt du traitement chez les patients présentant une déficience immunitaire persistante.

Traitement d'entretien : Le traitement d'entretien institué consiste en une perfusion journalière de 90 à 120 mg/kg après la fin du traitement d'induction, il permet de ralentir la progression de la rétinite.

Chez les patients dont la fonction rénale est normale : on pratique une seule perfusion journalière d'une dose de 90-120 mg/kg. Le dosage sera adapté à l'état de la fonction rénale (voir tableau 1 ci-après).

On recommandera une dose de départ de 90 mg/kg qui peut être augmentée jusqu'à 120 mg/kg chez les patients dont la rétinite progresse au cours du traitement ou chez ceux qui supportent bien cette dose de départ.

La durée de la perfusion sera de 2 h.

Foscavir sera administré 7 jours sur 7 tant que le traitement sera jugé approprié.

Si la rétinite s'aggrave au cours du traitement d'entretien, il faut appliquer à nouveau le traitement d'induction.

Thérapie d'induction des infections mucocutanées à HSV résistantes à l'aciclovir

Chez les patients dont la fonction rénale est normale : une perfusion toutes les 8 h d'une dose de 40 mg/kg.

Le dosage sera adapté à l'état de la fonction rénale (voir tableau 1 ci-après). La durée de la perfusion ne sera pas inférieure à 1 h.

Le traitement sera poursuivi 2-3 semaines ou jusqu'à guérison des lésions.

Remarque : Le temps nécessaire à la guérison des lésions dépend de la taille initiale des lésions : le traitement au Foscavir sera poursuivi jusqu'à reconstitution complète de l'épithélium, ce qui nécessite habituellement deux à trois semaines. La réponse clinique au traitement se manifesterá après une semaine. En cas d'absence de réponse, le traitement sera rediscuté.

La résistance à l'aciclovir peut s'observer cliniquement (absence de réponse à une dose de 3 fois 5 à 10 mg/kg/jour pendant 10 jours) ou à l'aide d'un test *in vitro*.

Remarque : Dans le cas d'infections HSV résistantes à l'aciclovir, on n'a pas encore pu établir l'utilité d'un traitement d'entretien.

ATTENTION : IL NE FAUT JAMAIS PRATIQUER D'INJECTION INTRAVEINEUSE RAPIDE AVEC FOSCAVIR.

Tableau 1 : TABLEAU DES DOSES RECOMMANDEES**a) Induction**

Clairance de la créatinine (ml/min./kg)	Virémie à CMV (greffe de CSH)	Maladie à CMV et rétinite à CMV (SIDA)		HSV
	mg/kg en 1 heure	mg/kg en 2 heures	mg/kg en 1 heure	mg/kg en 1 heure
>1,4	60 toutes les 12 h	90 toutes les 12 h	60 toutes les 8 h	40 toutes les 8 h
1,4 ≥ - > 1	45 toutes les 12 h	70 toutes les 12 h	45 toutes les 8 h	30 toutes les 8 h
1 ≥ - > 0,8	35 toutes les 12 h	50 toutes les 12 h	35 toutes les 8 h	20 toutes les 8 h
0,8 ≥ - > 0,6	25 toutes les 12 h	80 toutes les 24 h	40 toutes les 12 h	25 toutes les 12 h
0,6 ≥ - > 0,5	20 toutes les 12 h	60 toutes les 24 h	30 toutes les 12 h	20 toutes les 12 h
0,5 ≥ - ≥ 0,4	15 toutes les 12 h	50 toutes les 24 h	25 toutes les 12 h	15 toutes les 12 h
< 0,4	LE TRAITEMENT N'EST PAS RECOMMANDE			

b) Entretien (CMV)

Clairance de la créatinine (ml/min./kg)	1 perfusion toutes les 2 h (mg/kg)
> 1,4	90 - 120 toutes les 24 h
1,4 ≥ - > 1	70 - 90
1 ≥ - > 0,8	50 - 65
0,8 ≥ - > 0,6	80 - 105 toutes les 48 h
0,6 ≥ - > 0,5	60 - 80
0,5 ≥ - ≥ 0,4	50 - 65
< 0,4	LE TRAITEMENT N'EST PAS RECOMMANDE

Faute de schémas posologiques adéquats, Foscavir n'est pas recommandé chez les patients sous hémodialyse.

Hydratation

On peut réduire le risque de toxicité rénale en assurant une hydratation adéquate du patient. La diurèse sera assurée à l'aide d'une administration de 0,5-1 litre de soluté physiologique avant la première perfusion de Foscavir. Par la suite, on ajoutera lors de chaque perfusion 0,5-1 litre de ce même soluté. Chez les patients adéquats, l'hydratation orale avec régimes d'hydratation semblables a été employée. Les patients cliniquement déshydratés doivent avoir leur état corrigé avant de commencer la thérapie Foscavir.

Chez les patients âgés

Même posologie que pour les adultes.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité de l'utilisation du foscarnet chez les enfants n'a pas été établie. Veuillez vous référer aux rubriques 4.4 et 5.3.

Les patients souffrant d'une insuffisance hépatique ou rénale

La dose doit être réduite chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale conformément au niveau de clairance de la créatinine comme indiqué dans le tableau ci-dessus. Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire chez les patients avec insuffisance hépatique.

Mode d'administration

Foscavir ne peut être administré que par voie intraveineuse.

- via une veine centrale : la solution à 24 mg/ml sera perfusée telle quelle.
- via une veine périphérique : la solution à 24 mg/ml sera diluée immédiatement avant l'emploi par une solution de dextrose à 5 % ou un soluté physiologique afin d'obtenir une concentration de 12 mg/ml.

Instructions pour la manipulation du produit

Comme indiqué dans la rubrique 6.6, en cas de contact accidentel de Foscavir avec la peau ou les yeux, Foscavir peut causer des irritations locales et des sensations de brûlure. Si un accident se produit, la surface exposée doit être rincée à l'eau.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La prudence s'impose en cas d'atteinte de la fonction rénale. Puisqu'une fonction rénale détériorée peut survenir à tout moment durant l'administration du Foscavir, on déterminera la créatinine sérique tous les 2 jours pendant le traitement d'induction et 1 fois par semaine pendant le traitement d'entretien. Les doses seront ajustées selon la fonction rénale. On assurera également une hydratation adéquate du patient (voir rubrique 4.2). La fonction rénale chez les patients souffrant d'une maladie rénale ou chez ceux recevant un traitement concomitant avec d'autres médicaments néphrotoxiques doit faire l'objet d'une surveillance rapprochée (voir rubrique 4.5).

Ce médicament contient 1.38 g de sodium par flacon de 250 ml, ce qui équivaut à 69% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. La dose quotidienne maximale recommandée de ce médicament est de 12 g de Foscavir par jour (180 mg/kg/jour pour un patient adulte de 70 kg), ce qui équivaut à 138% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS. Foscavir est considéré comme ayant un dosage élevé en sodium. Cela devrait particulièrement être pris en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium. Son utilisation devrait être évitée lorsqu'une charge saline ne peut pas être supportée (par exemple dans le cas d'une myocardiopathie).

Etant donné le pouvoir chélateur du foscarnet sur les cations métalliques bivalents tels que le calcium, on peut observer une diminution aiguë du calcium sérique ionisé proportionnelle au taux de perfusion de Foscavir, qui peut ne pas se refléter lorsque l'on mesure le taux de calcium sérique total. On contrôlera les électrolytes, spécialement le calcium et le magnésium, avant et pendant le traitement ; on corrigera les déficiences détectées.

Foscarnet a été associé à des cas de prolongation de l'intervalle QT et très rarement à des cas de torsades de pointes (voir rubrique 4.8). Les patients aux prolongations existantes connues d'intervalles de conduction cardiaque, notamment des QT corrigés, les patients aux perturbations électrolytiques importantes (hypokaliémie, hypomagnésémie), bradycardie, ainsi que les patients souffrant d'une maladie cardiaque sous-jacente telle qu'une insuffisance cardiaque congestive, ou ceux qui prennent des médicaments connus pour leur prolongation de l'intervalle QT doivent tous faire l'objet d'une surveillance étroite en raison d'un risque accru d'arythmie ventriculaire. Il est demandé aux patients de signaler immédiatement tout symptôme cardiaque.

Le Foscavir se dépose sur les dents, les os et le cartilage. Les tests sur animaux ont montré que ces dépôts étaient plus importants chez les animaux jeunes. La sécurité de Foscavir et son effet sur le développement du squelette n'ont pas été testés chez les enfants. Veuillez vous référer à la rubrique 5.3.

Des crises, suite à des changements dans les électrolytes et minéraux du plasma, ont été associées au traitement par Foscavir. Des cas d'état de mal épileptique ont été signalés. Les patients doivent par conséquent être suivis attentivement afin de déceler de tels changements et leurs séquelles. Des suppléments de minéraux et d'électrolytes pourront être nécessaires.

Le Foscavir est excrété en concentrations importantes dans l'urine et peut être associé à des irritations et/ou ulcérations génitales importantes. Des précautions particulières doivent être prises au niveau de l'hygiène pour éviter ces problèmes, et le nettoyage de la zone génitale est recommandé après chaque miction.

En cas de paresthésie des extrémités ou en cas de nausées, il est conseillé de ralentir la vitesse de perfusion.

Si un traitement diurétique concomitant est indiqué, on choisira de préférence les thiazides.

Dans le cas d'une résistance : si l'administration de Foscavir n'engendre pas de réponse thérapeutique ou bien entraîne une détérioration de l'état après la réponse initiale, une sensibilité réduite des virus à foscarnet peut en résulter. L'abandon du traitement par Foscavir et le recours à un autre médicament approprié devra alors être envisagé.

Lorsque Foscavir est administré dans le cas d'une virémie à CMV, observez attentivement l'apparition d'une maladie spécifique à un organe. Si des symptômes de maladie à CMV surviennent, ajustez rapidement la posologie d'administration conformément à la maladie à CMV (voir rubrique 4.2) et prenez les mesures appropriées. Toutefois si le patient affiche toujours des symptômes de maladie à CMV ou bien si le niveau d'antigénémie ou la charge d'ADN de CMV ne cesse d'augmenter au bout de 2 semaines de traitement, une résistance du CMV doit être suspectée et un changement de traitement doit être pris en considération.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Puisque Foscavir peut affecter la fonction rénale, la toxicité rénale peut être renforcée par une utilisation combinée avec d'autres médicaments néphrotoxiques tels que les aminosides, l'amphotéricine B, la ciclosporine A, l'aciclovir, le méthotrexate et le tacrolimus. Par ailleurs, puisque Foscavir risque de réduire les taux de calcium sérique ionisé, une grande prudence s'impose en cas d'association avec d'autres médicaments susceptibles d'influencer les taux de calcium sérique, tels que la pentamidine i.v. En cas de traitement concomitant de Foscavir et de pentamidine i.v., on a observé une altération rénale ainsi qu'une hypocalcémie symptomatique (syndrome de Trousseau et de Chvostek). Une fonction rénale anormale a été signalée en rapport à l'utilisation de Foscavir avec ritonavir et/ou saquinavir.

En raison du risque potentiel accru de prolongation de l'intervalle QT et de torsades de pointe, Foscavir doit être utilisé précautionneusement avec des médicaments connus pour leur prolongation de l'intervalle QT, particulièrement les médicaments de catégories IA (par ex. quinidine) et III (par ex. amiodarone, sotalol), les agents antiarythmiques ou les médicaments neuroleptiques. Une surveillance cardiaque étroite doit avoir lieu lors d'une co-administration.

Il n'y a pas d'interaction pharmacocinétique avec la zidovudine (AZT), ganciclovir, didanosine (ddI), zalcitabine ou probénécide.

Les interactions pharmaceutiques (incompatibilités à la transfusion) sont décrites dans la rubrique 6.2.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Il n'existe aucune donnée concernant l'influence de Foscavir sur la fertilité.

Aucun effet sur la fertilité n'a été observé lors des tests sur animaux (voir rubrique 5.3).

Femmes en âge de procréer / contraception féminine et masculine

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement par Foscavir.

Les hommes subissant un traitement par Foscavir ne doivent pas procréer pendant et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement.

Grossesse

Il n'existe aucune donnée ou seulement quelques données limitées concernant le recours à foscarnet chez les femmes enceintes.

Les tests sur animaux ne suffisent pas en ce qui concerne la toxicité (voir la rubrique 5.3).

Foscavir est déconseillé pendant une grossesse.

Lactation

Il n'existe pas suffisamment d'information concernant l'excrétion de foscarnet dans le lait humain.

Les données toxicologiques/pharmacodynamiques chez les animaux ont affiché une excrétion dans le lait (pour plus de détails se reporter à la rubrique 5.3).

Un risque pour le nouveau-né/le nourrisson ne peut pas être exclu.

Foscavir ne doit pas être utilisé en cas d'allaitement.

Il est nécessaire de décider soit d'arrêter l'allaitement, soit d'interrompre/de ne pas entamer de traitement par Foscavir en évaluant les bénéfices de l'allaitement pour l'enfant par rapport aux bénéfices du traitement pour la mère.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Foscavir a une influence modérée sur la capacité à conduire et utiliser des machines. De par la maladie elle-même et les éventuels effets indésirables du Foscavir (comme par exemple des vertiges et des convulsions, voir la rubrique 4.8), la capacité à conduire et à utiliser des machines peut être diminuée. Il est conseillé au médecin de discuter de ce problème avec le patient et d'offrir des conseils en conséquence selon l'état de la maladie et la tolérance au médicament.

4.8 Effets indésirables

La majorité des patients recevant Foscavir ont un système immunitaire sévèrement atteint et souffrent d'infections virales sévères. L'état du patient, la gravité de la pathologie sous-jacente, la présence d'autres infections et des traitements concomitants provoquent des effets indésirables lors de l'utilisation de Foscavir.

Des effets indésirables signalés pendant le traitement par Foscavir durant les essais cliniques et la surveillance post-marketing sont présentés dans le tableau ci-dessous. Ils sont classés par classes de systèmes d'organes (SOC) et selon l'ordre de fréquences d'occurrence suivants : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\,000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Veuillez noter que lors de ces essais cliniques, l'hydratation et l'observation de l'équilibre électrolytique n'ont pas été fournies de manière cohérente : la fréquence des effets indésirables sera moindre lorsque les recommandations sont respectées (voir les rubriques 4.2 et 4.4).

Tableau 2 : Fréquence des effets indésirables

SOC	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Granulocytopénie, anémie
	Fréquent	Leucopénie, thrombocytopénie, neutropénie
	Peu fréquent	Pancytopénie
Troubles du système immunitaire	Fréquent	Sepsie
	Inconnu	Hypersensibilité (y compris réactions anaphylactiques), réactions anaphylactoïdes
Trouble endocrinien	Inconnu	Diabète insipide
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Perte d'appétit, hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie
	Fréquent	Hyperphosphatémie, hyponatrémie, hypophosphatémie, élévation des phosphatases alcalines dans le sang, élévation des lactates déshydrogénases dans le sang (LDH), hypercalcémie, déshydratation
	Peu fréquent	Acidose
	Inconnu	Hypernatrémie
Affections psychiatriques	Fréquent	Agression, agitation, anxiété, confusion, dépression, nervosité

SOC	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système nerveux	Inconnu	Changements de l'état mental
	Très fréquent	Vertiges, maux de tête, paresthésie
	Fréquent	Coordination anormale, convulsion, hypoesthésie, contractions involontaires des muscles, tremblements, neuropathie périphérique, tremblement
Affections cardiaques	Inconnu	Encéphalopathie
	Fréquent	Palpitations, tachycardie
	Inconnu	Allongement de l'espace QT sur électrocardiogramme, arythmie ventriculaire, torsade de pointes
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension, hypotension, thrombophlébite ^a
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhées, nausées, vomissements
	Fréquent	Douleurs abdominales, constipation, dyspepsie, pancréatite, hémorragie gastro-intestinale
Affections hépatobiliaires	Inconnu	Ulcère de l'œsophage
	Fréquent	Anomalies de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Rash
	Fréquent	Prurit
	Peu fréquent	Urticaire, œdème de Quincke
	Inconnu	Érythème multiforme, épidermolyse aiguë toxique, syndrome de Stevens-Johnson ^b
Troubles musculosquelettiques et systémiques	Fréquent	Myalgie
	Inconnu	Faiblesse musculaire, myopathie, myosite, rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Fonction rénale anormale, insuffisance rénale aiguë, dysurie, polyurie, protéinurie
	Peu fréquent	Trouble tubulaire rénal, glomérulonéphrite, syndrome néphrotique
	Inconnu	Douleur rénale, acidose tubulaire rénale, nécrose tubulaire rénale, nécrose tubulaire aiguë, néphropathie cristalline, hématurie
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Irritation et ulcération génitales ^c
Troubles généraux et troubles au niveau du site d'administration	Très fréquent	Asthénie, frissons, fatigue, pyrexie

SOC	Fréquence	Effet indésirable
Investigations	Fréquent	Malaise, œdème, douleur thoracique ^d , douleur au point d'injection, inflammation du point d'injection
	Inconnu	Extravasation
	Très fréquent	Augmentation de la créatinine dans le sang, diminution de l'hémoglobine
	Fréquent	Diminution de la clairance de la créatinine rénale, électrocardiogramme anormal, augmentation des gamma-glutamyltransférases, des alanine aminotransférases et des aspartate aminotransférases, lipase accrue
	Peu fréquent	Augmentation de l'amylase, créatine kinase accrue

^a Des thrombophlébites des veines périphériques ont été observées suite à l'injection d'une solution de foscarnet non diluée.

^b Des cas d'éruptions vésiculo-bulleuses, dont un érythème multiforme, une épidermolyse aiguë toxique et un syndrome de Stevens-Johnson, ont été signalés. Dans la plupart des cas, les patients prenaient d'autres médicaments, qui ont été associés à l'épidermolyse aiguë toxique ou au syndrome de Stevens-Johnson.

^c Le foscarnet est excrété en concentrations importantes dans l'urine et peut être associé à des irritations et/ou ulcérations génitales importantes, en particulier lors d'une utilisation prolongée.

^d Une douleur thoracique transitoire a été signalée parmi les réactions de perfusion au foscarnet.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la

Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage lors de l'utilisation de Foscavir ont été rapportés (dans le cas le plus sévère, la dose administrée était de 20x la dose recommandée). Quelques cas étaient en fait des surdosages relatifs, attribuables au fait que la dose n'a pas été assez rapidement ajustée en cas d'insuffisance rénale.

Des cas de patients ont été rapportés pour lesquels le surdosage n'a eu aucune conséquence.

Les effets indésirables constatés pendant le surdosage de Foscavir sont conformes au profil d'événements indésirables du médicament.

L'hémodialyse accélère l'élimination de Foscavir et peut être utile pour les cas qui le nécessitent.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique ; antiviraux à action directe ; dérivés de l'acide phosphonique, code ATC : J05A D01

Foscavir est un agent antiviral à large spectre qui inhibe tous les virus humains connus du groupe Herpes, Herpes simplex (HSV) types 1 et 2, Herpes hominis 6 (HHV-6), Varicella zoster (VZV), Epstein-Barr (EBV), cytomégalovirus (CMV) ainsi que quelques rétrovirus y compris le virus humain d'immunodéficience (HIV), et cela sans affecter la croissance cellulaire normale.

Foscavir inhibe aussi l'ADN polymérase virale du virus de l'hépatite B. Il exerce son activité antivirale par inhibition directe des enzymes spécifiques au virus (ADN polymérase et transcriptase inverse) à des concentrations qui n'affectent pas les ADN polymérases cellulaires.

Foscavir ne requiert pas d'activation (phosphorylation) par la thymidine kinase ou par d'autres kinases et est par conséquent actif *in vitro* contre les souches HSV mutantes présentant un déficit en TK (thymidine kinase).

Les souches de CMV résistantes au ganciclovir peuvent être sensibles au foscarnet. Les résultats des tests de sensibilité exprimés en concentration de médicament requise pour inhiber à 50 % la croissance du virus dans une culture de cellules (DI50) sont très variables et dépendent de la méthode utilisée et du type cellulaire testé.

Tableau 3 : Inhibition par le foscarnet de la multiplication du virus dans une culture de cellules	
Virus	DI 50 (µmol/l)
CMV	50-800*
HSV1-HSV2	10-130
VZV	48-90
EBV	< 500**
HHV-6	49
CMV résistant au ganciclovir	190
HSV-mutant déficient en TK	67
HSV-mutant ADN polymérase	5-443
HIV-1	11-32
HIV-1 résistant à la zidovudine	10-32

* la moyenne est de 269 µmol/l

** 97 % de la synthèse antigénique virale est inhibée à 500 µmol/l

En cas d'absence de réponse clinique au foscarnet, on testera la sensibilité au foscarnet des isolats de virus car une résistance peut exister ou apparaître tant *in vivo* qu'*in vitro*. La concentration inhibitrice moyenne (DI50) sur plus de 100 isolats cliniques de CMV est voisine de 270 µmol/l alors qu'une inhibition réversible de la croissance cellulaire normale a été observée à environ 1000 µmol/l.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration intraveineuse chez certaines espèces animales, le foscarnet est rapidement éliminé du sang et des autres tissus mous, mais des études sur la souris ont démontré qu'environ 1/3 de la dose administrée en intraveineuse se fixe au niveau de l'os.

Chez l'homme, les concentrations plasmatiques résultant d'une administration intraveineuse suivent un schéma de dégradation avec plusieurs demi-vies. L'élimination est rapide au début avec une demi-vie de 2-4 h environ chez les patients dont la fonction rénale est normale.

La demi-vie terminale se situe entre 2 et 8 jours. Foscavir est, en effet, lentement redistribué après avoir été stocké au niveau des os et des autres tissus.

Le foscarnet est distribué dans le liquide céphalo-rachidien. Il n'y a pas de métabolite connu ; la liaison aux protéines plasmatiques est faible (moins de 20 %).

Le foscarnet est principalement éliminé au niveau rénal par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. La fraction de la dose intraveineuse cumulative non excrétée dans les urines varie de 3-20 %, 7 jours après administration.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les effets les plus prononcés constatés lors des études de toxicité générale réalisées avec foscarnet consistent en la perturbation de certains électrolytes du sérum ainsi que des modifications des reins et des os.

Les changements osseux étaient caractérisés par une activité ostéoclastique augmentée et une résorption osseuse. Environ 20 % de la dose administrée est absorbée par les os et le cartilage, et les dépôts sont plus importants chez les animaux jeunes et en cours de croissance. Ces effets ont été observés chez le chien uniquement. L'explication de ces modifications peut être liée au fait que le foscarnet, en raison de sa similarité structurale avec le phosphate, est incorporé dans l'hydroxyapatite. Des études auto radiographiques ont révélé que le foscarnet possède une affinité prononcée pour le tissu osseux. Les études ont également montré que les modifications osseuses étaient réversibles. Il a été démontré que le foscarnet sodique avait un effet néfaste sur le développement de l'émail des dents des souris et des rats. Les effets de ces dépôts sur le développement du squelette n'ont pas été étudiés.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide chlorhydrique (E507)

Eau pour injectables

6.2 Incompatibilités

- Foscavir est incompatible avec la solution de dextrose à 30 %, l'amphotéricine B, l'aciclovir sodique, le ganciclovir, l'isothionate de pentamidine, le trimethoprim-sulfaméthoxazole et le chlorhydrate de vancomycine.
- Foscavir n'est pas compatible avec les solutions contenant du calcium.
- Il est recommandé de ne pas perfuser en même temps d'autres médicaments.
- Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 4.2 (Mode d'administration).

6.3 Durée de conservation

Non ouvert : 2 ans.

Après ouverture : Foscavir ne contient pas d'agent conservateur : une fois que le flacon est descellé, il faut utiliser la solution dans les 24 h. Foscavir peut être aseptiquement transféré par le pharmacien hospitalier dans des sacs pour perfusion en plastique.

La stabilité physico-chimique du Foscavir et de sa solution diluée en parties égales avec du soluté physiologique ou du dextrose à 50 mg/ml dans des sacs en PVC est de 7 jours.

Le temps de conservation peut être réduit en fonction des conditions locales et des règlements en vigueur.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas mettre au réfrigérateur.

En cas de réfrigération ou d'exposition à des températures inférieures au point de congélation, une précipitation peut se produire : on portera les flacons à température ambiante et, par agitation répétée, on remettra le précipité en solution.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture et/ou dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Un flacon en verre de 250 ml de solution pour perfusion.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

En cas de contact accidentel de Foscavir avec la peau ou les yeux, Foscavir peut causer des irritations locales et des sensations de brûlure.

Si un accident se produit, la surface exposée doit être rincée à l'eau.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Clinigen Healthcare B.V.

Schiphol Boulevard 359

WTC Schiphol Airport, D Tower 11th floor

1118BJ Schiphol

Pays-Bas

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Belgique: BE158986

Luxembourg: 2005068810

- 0192395 (1*1 flacon verre 250 ml)

Sur prescription médicale.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

A. Date de première autorisation : 12/08/1992

B. Date de dernier renouvellement : 12/08/2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/2025

Date d'approbation du texte: 01/2026