NOMBRE COMERCIAL	**OSCARNET®**

1. GENERALIDADES

PRINCIPIO ACTIVO	FOSCARNET ® SÓDICO HEXAHIDRATO		VIDA ÚTIL	24 meses.	
FORMA FARMACÉUTICA	Solución para perfusión.	CONCENTRACIÓN Y COMPOSICIÓN	Cada bolsa por 250 mL contiene: Oscarnet® sódico hexahidrato……6 g Excipientes……..c.s.p		
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	Intravenosa.	LÍNEA DE TRATAMIENTO	Antiinfeccioso	CÓDIGO ATC	J05AD01
LISTA DE EXCIPIENTES	• Agua para inyección, Ácido Clorhídrico grado farmacéutico.				
INCOMPATIBILIDADES	**OSCARNET®** es incompatible con solución de glucosa al 30%, anfotericina B, aciclovir sódico, ganciclovir, pentamidina isetionato, trimetoprima-sulfametoxazol y vancomicina clorhidrato. Tampoco es compatible con soluciones que contengan calcio. **No se recomienda la perfusión simultánea de otros fármacos en el mismo sistema.**				
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Almacenar a una temperatura inferior a 30° C en su envase y empaque original. No congelar ni refrigerar. Una vez diluido el producto con dextrosa al 5% o solución salina al 0,9% es estable durante 24 horas a una temperatura no mayor a 30°C.				

TIPO DE PRODUCTO		PRODUCTO ESTÉRIL	PRODUCTO IMPORTADO	ORIGEN
Medicamento de Control Especial	No	Si √	Si ☐	Biológico ☐
Medicamento Vital No Disponible	No	No ☐	No √	Químico √

2. PRESENTACIÓN COMERCIAL

PRESENTACIÓN COMERCIAL	Plegadiza con bolsa x 250 mL	CONTIENE INSERTO	Si
MATERIAL DE ENVASE	Bolsa de perfusión en polipropileno impresa. Puerto de inyección con cuerpo de policarbonato y septum del sitio de inyección en elastómero termoplástico. Sobrebolsa en Polietileno de Alta Densidad.		
MATERIAL DE EMPAQUE	Cartulina Maulle calibre 22	DIMENSIONES (Largo x ancho x alto)	155 mm x 35 mm x 210 mm
MATERIAL DE EMBALAJE	Cajas corrugadas.	CÓDIGO DE BARRAS DEL PRODUCTO	7709316082078
CÓDIGO IUM	1F100239 1004 100	CÓDIGO CUM	20188764-01

3. REGISTRO SANITARIO

No. REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2021M-0020101	MODALIDAD: • Medicamento vital ..... NO • Fabricar y Vender ..... SI • Importar y Vender ..... NO • Importar, Semielaborar y Vender... NO • Importar, Envasar y Vender ..... NO • Semielaborar y Vender ..... NO	
FECHA VIGENCIA DEL REGISTRO	12/ABRIL/2026.		
IMPORTADOR	NO APLICA (Fabricado en Colombia)		
TITULAR	HB HUMAN BIOSCIENCE SAS	FABRICANTE / PAÍS	QUIBI / COLOMBIA

INDICACIONES	Tratamiento de inducción y mantenimiento en la retinitis por CMV (Citomegalovirus) en pacientes con infección por VIH. Tratamiento de las infecciones por CMV (Citomegalovirus) asociadas a VIH del tracto gastrointestinal superior e inferior. Tratamiento de infecciones mucocutáneas por el virus del herpes simple (VHS) en pacientes inmunosuprimidos que no responden al tratamiento con Aciclovir. El diagnóstico de la falta de respuesta a Aciclovir puede establecerse clínicamente comprobando la falta de respuesta a un tratamiento con Aciclovir intravenoso (5-10 mg/Kg tres veces al día) durante 10 días o mediante ensayo in vitro.
ESTABILIDAD DE LA SOLUCIÓN DILUIDA A 12 mg/ml.	Se desarrolló un estudio de estabilidad de la solución diluida con 3 lotes fabricados con 12 meses de anterioridad. El producto fue diluido de 24 mg/ml a 12 mg/ml con Dextrosa al 5 %, y por otro lado con Solución Salina NaCl 0,9 %, dilución realizada a temperatura ambiente (menor a 30°C). Las soluciones diluidas resultantes en ambos casos permanecen estables y aptas para aplicar dentro de las 24 horas siguientes después de diluidas.
POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN	**Adultos:** **Retinitis por CMV en pacientes con VIH** Tratamiento de inducción: Oscarnet® se administrará durante 2-3 semanas dependiendo de la respuesta clínica en forma de perfusiones intermitentes cada 8 horas a una dosis de 60 mg/kg o cada 12 horas a una dosis de 90 mg/kg en pacientes con función renal normal. La dosis debe ajustarse individualmente según la función renal (ver Tabla de dosis a continuación). La duración de cada perfusión no debe ser inferior a 2 h para la dosis de 90 mg/kg o de 1 h para la dosis de 60 mg/kg. Tratamiento de mantenimiento: En el tratamiento de mantenimiento, una vez finalizado el tratamiento de inducción de la retinitis por CMV, Oscarnet® se administra 7 días a la semana durante el tiempo que se considere apropiado. En los pacientes con función renal normal, la dosis se encuentra comprendida entre los 90 y 120 mg/kg, en forma de perfusión única diaria de 2 horas de duración. La posología debe ser individualizada según la función renal del paciente (ver Tabla de dosis a continuación). Se recomienda iniciar el tratamiento con 90 mg/kg. La dosis se podrá aumentar gradualmente hasta 120 mg/kg en aquellos pacientes que presenten una buena tolerancia con la dosis previa. Los pacientes que presenten una progresión de la retinitis durante el tratamiento de mantenimiento podrán pasar de nuevo al tratamiento de inducción o a un tratamiento combinado de Oscarnet® y ganciclovir. Una vez estabilizados, deberá establecerse el

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN (Cont.)	tratamiento de mantenimiento con Oscarnet® o una combinación de Oscarnet® y ganciclovir, tener precaución de que estos dos fármacos no se deben administrar mezclados. **Infecciones por CMV en el tracto gastrointestinal superior e inferior en pacientes con VIH** Para el tratamiento, se administrará Oscarnet® como perfusiones intermitentes cada 12 horas a una dosis de 90 mg/kg en pacientes con función renal normal. La mayoría de los pacientes experimentarán una remisión de sus síntomas al cabo de 2 a 4 semanas. La dosis debe ser individualizada según la función renal del paciente (ver Tabla de dosis a continuación). El tiempo de perfusión no debe ser inferior a 2 horas. **Infecciones mucocutáneas por VHS que no responden a aciclovir** Para el tratamiento de inducción, Oscarnet® se administrará en forma de perfusiones intermitentes durante una hora a una dosis de 40 mg/kg, cada 8 horas, en pacientes con función renal normal. La dosis debe ajustarse individualmente según la función renal (ver Tabla de dosis a continuación). La duración de cada perfusión no debe ser inferior a una hora. El tiempo hasta la curación depende del tamaño de la lesión inicial y el tratamiento con Oscarnet® debe continuar hasta la completa reepitelización, habitualmente 2-3 semanas. La respuesta clínica a Oscarnet® debe ser evidente después de una semana de tratamiento; debe reconsiderarse el tratamiento en pacientes que no responden en ese periodo de tiempo. No se ha establecido la eficacia de la terapia de mantenimiento con Oscarnet® después del tratamiento de inducción en infecciones por VHS que no responden a aciclovir. En caso de producirse una recidiva, deberá confirmarse la falta de respuesta a aciclovir. *Hidratación* Los pacientes clínicamente deshidratados deben corregir su estado antes de comenzar el tratamiento con Oscarnet®. La toxicidad renal de Oscarnet® puede reducirse mediante una adecuada hidratación del paciente. Para ello, se recomienda favorecer la diuresis mediante hidratación con 0,5 - 1,0 litro de suero fisiológico antes de la primera perfusión de Oscarnet® y añadiendo posteriormente 0,5 - 1,0 litro de suero fisiológico a cada perfusión. En pacientes colaboradores puede utilizarse una pauta de hidratación similar aunque por vía oral. *Pacientes con alteración de la función renal* Debe reducirse la dosis para aquellos pacientes con insuficiencia renal de acuerdo con los índices de evacuación de creatinina descritos en la tabla superior. No se recomienda el empleo de Oscarnet® en pacientes sometidos a hemodiálisis, ya que no se han establecido las pautas de dosis. *Pacientes con alteración de la función hepática* No es necesario reducir la dosis para pacientes con insuficiencia hepática.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN (Cont.)

Pacientes de edad avanzada: No requiere ajuste de dosis.

Población pediátrica: La seguridad y la eficacia de Oscarnet® en niños no ha sido establecida.

Oscarnet® debe administrarse únicamente por vía intravenosa, bien mediante un catéter venoso central o en una vena periférica.

NO administrar OSCARNET® mediante inyección intravenosa rápida.

Tratamiento de inducción

Aclaramiento de creatinina (ml/min/kg)	Enfermedad por retinitis por CMV(VIH) y CMV en tracto gastrointestinal (VIH)				Infección por VHS	
	60 mg/kg durante 1 hora		90 mg/kg durante al menos 2 horas		40 mg/kg durante 1 hora	
	(mg/kg)		(mg/kg)		(mg/kg)	
>1,4	60	Cada 8 h	90	Cada 12 h	40	Cada 8 h
1,4≥ - >1	45	Cada 8 h	70	Cada 12 h	30	Cada 8 h
1≥ - >0,8	35	Cada 8 h	50	Cada 12 h	20	Cada 8 h
0,8≥ - >0,6	40	Cada 12 h	80	Cada 24 h	25	Cada 12 h
0,6≥ - >0,5	30	Cada 12 h	60	Cada 24 h	20	Cada 12 h
0,5≥ - ≥0,4	25	Cada 12 h	50	Cada 24 h	15	Cada 12 h
<0,4	Tratamiento no recomendado					

Tratamiento de mantenimiento

Aclaramiento de creatinina (ml/min/kg)	90 mg/kg durante al menos 2 horas		120 mg/kg durante al menos 2 horas	
	(mg/kg)		(mg/kg)	
>1,4	90	Cada 24 h	120	Cada 24 h
1,4≥ - >1	70	Cada 24 h	90	Cada 24 h
1≥ - >0,8	50	Cada 24 h	65	Cada 24 h
0,8≥ - >0,6	80	Cada 48 h	105	Cada 48 h
0,6≥ - >0,5	60	Cada 48 h	80	Cada 48 h
0,5≥ - ≥0,4	50	Cada 48 h	65	Cada 48 h
<0,4	Tratamiento no recomendado			

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS	Oscarnet® debe ser utilizado con precaución en pacientes con función renal reducida, puesto que en cualquier momento de la administración de Oscarnet® puede producirse una insuficiencia de la función renal, debe controlarse la creatinina sérica cada dos días durante la terapia de inducción y una vez a la semana durante la terapia de mantenimiento, llevándose a cabo los ajustes apropiados de la dosis según la función renal. Se debe mantener una hidratación adecuada en todos los pacientes. Se recomienda administrar 750-1000 ml de SSN o solución de dextrosa al 5% antes de la primera infusión de Oscarnet® para establecer la diuresis. Con las infusiones posteriores, debe administrarse 750-1000 ml de líquidos con 90-120 mg/Kg de Oscarnet®, y 500 ml con 40-60 mg/ Kg de Oscarnet®. Deberá supervisarse de cerca la función renal de los pacientes con enfermedades renales o que reciban un tratamiento simultáneo con otros medicamentos nefrotóxicos. Las elevaciones en la creatinina sérica suelen ser, pero no siempre, reversibles después de la interrupción o el ajuste de la dosis de Oscarnet®. Los datos de seguridad y eficacia para pacientes con niveles basales de creatinina sérica superiores a 2,8 mg/dL o con una depuración de creatinina medido a las 24 horas <50 ml/min son limitados. Oscarnet® se ha asociado con cambios en los electrolitos séricos que incluye hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperfosfatemia, hipomagnesemia e hipopotasemia. Debido a la tendencia del Oscarnet® a quelar iones metálicos bivalentes, como el calcio, la administración de Oscarnet® puede asociarse con una brusca reducción de calcio sérico ionizado proporcional a la velocidad de perfusión de Oscarnet®, que puede no reflejarse en los niveles de calcio sérico total. Se debe recomendar a los pacientes que informen los síntomas de calcio ionizado bajo, como hormigueo perioral, entumecimiento en las extremidades y parestesias. Se recomienda precaución y un manejo cuidadoso de los electrolitos séricos en pacientes con niveles alterados de calcio u otros electrolitos antes del tratamiento y especialmente en aquellos con anomalías neurológicas o cardiacas y en aquellos que reciben otros tratamientos que se sabe influyen en los minerales y electrolitos. Se deberán valorar los electrolitos especialmente calcio y magnesio, antes y durante el tratamiento con Oscarnet® y corregir sus deficiencias. Oscarnet® se ha asociado a casos de prolongación del intervalo QT y más raramente con casos de torsades de pointes. Deberá realizarse una monitorización cuidadosa con EKG y medición de electrolitos previo al inicio y periódicamente durante el tratamiento con Oscarnet®, en aquellos pacientes con prolongación de los intervalos de conducción cardiaca conocida, especialmente QTc, de los pacientes con alteraciones electrolíticas significativas (hipopotasemia, hipomagnesemia), bradicardia, además de pacientes con enfermedades cardiacas subyacentes como insuficiencia cardiaca congestiva o que estén tomando medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT, debido a aumento del riesgo de padecer arritmia ventricular. Se debe recomendar a los pacientes que comuniquen de inmediato cualquier síntoma cardiaco. Oscarnet® se deposita en dientes, huesos y cartílagos. Los resultados de los estudios muestran que el depósito es mayor en animales jóvenes. La seguridad de Oscarnet® y su efecto sobre el desarrollo del esqueleto no ha sido estudiada en niños. Se han asociado convulsiones relacionadas con las alteraciones en los minerales y electrolitos del plasma con el tratamiento con Oscarnet®. Se han descrito casos de estado epiléptico, e incluso muerte. Los factores de riesgo asociados con convulsiones incluyeron función renal basal deteriorada, calcio sérico total bajo y condiciones subyacentes del SNC.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS (Cont.)	Oscarnet® se elimina en altas concentraciones por la orina, y puede provocar una importante irritación genital y/o ulceraciones. Para evitar irritaciones y ulceraciones se recomienda extremar la higiene personal y la limpieza de la región genital tras la micción, y una adecuada hidratación. Si los pacientes presentan parestesia en las extremidades o nauseas, se recomienda reducir la velocidad de perfusión. En caso de estar indicados los diuréticos se recomiendan las tiazidas. Se ha notificado anemia en el 33% y granulocitopenia en el 17% de los pacientes que recibieron Oscarnet ® en estudios controlados; sin embargo solo el 1% de los estudios (2/189) fue suspendido debido a la neutropenia. Desarrollo de resistencia: Si la administración de Oscarnet® no conduce a una respuesta terapéutica o conduce a una condición peor después de una respuesta inicial, puede ser el resultado de una menor sensibilidad de los virus hacia Oscarnet®. En este caso se debería considerar la terminación de la terapia con Oscarnet® y un cambio a otro producto médico adecuado. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Oscarnet® para el tratamiento de otras infecciones por VHS (por ejemplo, retinitis, encefalitis); enfermedad congénita o neonatal, o VHS en individuos inmunocompetentes. Advertencia sobre excipientes: Este medicamento contiene 0,24 milimoles (5,5 mg) de sodio por ml., lo que debería tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

4. DATOS CLÍNICOS

INTERACCIONES	Puesto que Oscarnet® puede afectar la función renal, se puede producir una toxicidad aditiva cuando se utiliza en combinación con otros fármacos nefrotóxicos como aminoglucósidos, amfotericina B, ciclosporina A, aciclovir, metotrexato y tacrolimus. Por otro lado, dado que Oscarnet® puede reducir los niveles séricos de calcio ionizado, se aconseja una extrema precaución cuando se emplea simultáneamente con otros fármacos que se sabe que, influyen en los niveles séricos de calcio, como pentamidina intravenosa. Durante el tratamiento simultáneo con Oscarnet® y con pentamidina intravenosa, se ha observado insuficiencia renal y hipocalcemia sintomática (signos de Trousseau y de Chvostek). Se ha descrito función renal anormal relacionada con el uso de Oscarnet® en combinación con ritonavir y/o saquinavir. Debido al mayor riesgo potencial de prolongación de QT y torsades de pointes, deberá utilizarse Oscarnet® con precaución con fármacos conocidos por prolongar el intervalo QT, en particular con los de clase IA (por ej. quinidina) y III (por ej. amiodarona, sotalol), antiarrítmicos o fármacos neurolépticos. Se deberá realizar un seguimiento cardíaco estricto en casos de coadministración. No se produce interacción farmacocinética con zidovudina (AZT), ganciclovir, didanosina (ddI), zalcitabina(ddC) o probenecid. **Sin embargo, no se recomienda la perfusión simultánea de otros fármacos en el mismo sistema.**

REACCIONES ADVERSAS

La mayoría de los pacientes que reciben Oscarnet® están gravemente inmunocomprometidos y padecen infecciones víricas graves. El estado físico del paciente, la gravedad de la enfermedad de base, la presencia de otras infecciones y las terapias simultáneas contribuyen a los acontecimientos adversos observados durante el uso de Oscarnet®.

Las reacciones adversas comunicadas con Foscarnet durante los ensayos clínicos y vigilancia poscomercialización se muestran en la tabla que aparece abajo. Se clasifican por Clase de Órgano Sistema (COS) y en orden de frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (1/10); frecuentes (1/100 a <1/10); poco frecuentes (1/1.000 a <1/100); raras (1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tenga en cuenta que en estos ensayos clínicos no se proporcionó de manera consistente hidratación ni atención al equilibrio electrolítico; la frecuencia de algunos acontecimientos adversos será inferior si se siguen las recomendaciones descritas aquí.

Frecuencia de acontecimientos adversos

SOC	**Frecuencia**	**Acontecimiento**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Granulocitopenia, anemia
	Frecuente	Leucopenia, trombocitopenia, neutropenia
	Poco frecuente	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuente	Sepsis
	Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad (incluyendo reacciones anafilácticas), reacciones anafilactoides
Trastornos endocrinos	Frecuencia no conocida	Diabetes insípida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Pérdida del apetito, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia
	Frecuente	Hiperfosfatemia, hiponatremia, hipofosfatemia, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de lactato deshidrogenasa en sangre, hipercalcemia, deshidratación
	Poco frecuente	Acidosis
	Frecuencia no conocida	Hipernatremia
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Reacciones agresivas, agitación, ansiedad, confusión, depresión, nerviosismo
	Frecuencia no conocida	Cambios del estado mental
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Mareo, cefalea, parestesia
	Frecuente	Coordinación anormal, convulsión, hipoestesia, contracciones musculares involuntarias, neuropatía periférica, temblor
	Frecuencia no conocida	Encefalopatía

REACCIONES ADVERSAS

Trastornos cardiacos	Frecuente	Palpitaciones, taquicardia
	Frecuencia no conocida	Prolongación del intervalo QT en el ECG, arritmia ventricular, torsades de pointes
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipertensión, hipotensión, tromboflebitis[a]
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea, náuseas, vómitos
	Frecuente	Dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, pancreatitis, hemorragia gastrointestinal
	Frecuencia no conocida	Ulceración esofágica
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Función hepática anormal
Trastornos de la piel y deltejido subcutáneo	Muy frecuente	Erupción
	Frecuente	Prurito
	Poco frecuente	Urticaria, angioedema
	Frecuencia no conocida	Eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson[b]
Trastornos musculoesqueletales y del tejido conjuntivo	Frecuente	Mialgia
	Frecuencia no conocida	Debilidad muscular, miopatía, miositis, rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Insuficiencia renal, fallo renal agudo, disuria, poliuria, proteinuria
	Poco frecuentes	Alteración renal tubular, glomerulonefritis, síndrome nefrótico
	Frecuencia no conocida	Dolor renal, acidosis tubular renal, necrosis tubular renal, necrosis tubular aguda, nefropatía por cristales, hematuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuente	Incomodidad y ulceración genital[c]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Astenia, escalofríos, fatiga, pirexia
	Frecuente	Malestar general, edema, dolor en el pecho[d], dolor en el lugar de la inyección, inflamación en el lugarde la inyección
	Frecuencia no conocida	Extravasación
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Aumento de la creatinina sérica, descenso de la concentración de hemoglobina

REACCIONES ADVERSAS

	Frecuente	Descenso del aclaramiento renal de creatinina, electrocardiograma anormal, aumento de la gamma- GT, ALT y AST séricas, aumento de la lipasa
	Poco frecuente	Aumento de la amilasa, aumento de creatina quinasa en sangre

Notas:

[a] Se ha observado tromboflebitis en venas periféricas después de perfusión de una solución de foscarnet sin diluir.

[b] Se han registrado casos de erupciones vesiculoampollosas incluyendo eritema multiforme, necrólisis epidérmicatóxica, y síndrome de Stevens Johnson. En la mayoría de los casos, los pacientes estaban tomando otros medicamentos que se han asociado con necrólisis epidérmica tóxica o con el síndrome de Stevens Johnson.

[c] Foscarnet se secreta en altas concentraciones en la orina y puede estar asociado con una irritación y ulceración significativa en la zona genital, sobre todo después de una terapia prolongada.

[d] Se ha registrado dolor de pecho pasajero como parte de las reacciones a la infusión de foscarnet.

USO EN FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

No hay datos, o la cantidad es limitada, sobre el uso de Oscarnet® en mujeres embarazadas. Los estudios con animales son insuficientes en relación a la toxicidad reproductiva. No se recomienda el uso de Oscarnet® durante el embarazo.

Las mujeres capaces de tener hijos deberían utilizar métodos anticonceptivos durante la terapia con Oscarnet®. Los hombres tratados con Oscarnet® no deben procrear durante y hasta 6 meses después de la terapia con Oscarnet®.

No hay información suficiente sobre la secreción de Oscarnet® en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han mostrado secreción de Oscarnet® en la leche. No se puede excluir que haya algún riesgo para los recién nacidos/bebés. No debe tomarse Oscarnet® si está lactando.

Se deberá tomar una decisión sobre si detener la lactancia o detener/abstenerse de la terapia con Oscarnet® teniendo en cuenta las ventajas de la lactancia para el niño y las ventajas de la terapia para la mujer. Se recomienda que las madres infectadas por VIH su amamanten a sus bebés bajo ninguna circunstancia para evitar el riesgo de transmisión postnatal del VIH.

SOBREDOSIS

Durante la utilización de Oscarnet® se ha comunicado sobredosis, siendo la dosis más elevada de unas 20 veces la dosis recomendada. Algunos de los casos fueron sobredosis relativas ya que la dosis del fármaco no se había ajustado de inmediato para un paciente que sufría función renal reducida.

Hay casos en los que se ha descrito que no se produjeron secuelas clínicas después de una sobredosis.

El patrón de acontecimientos adversos asociados con una sobredosis de Oscarnet® se corresponde con el perfil conocido de acontecimientos adversos del fármaco.

La hemodiálisis aumenta la eliminación de Oscarnet®, y puede ser beneficiosa en casos pertinentes.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR O MANIPULAR MAQUINARIAS	Oscarnet® tiene una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debido a la enfermedad misma y a posibles reacciones adversas de Oscarnet® (como mareo, somnolencia, convulsiones) la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada. Se recomienda que el médico advierta al paciente, y en función de la fase de la enfermedad y de la tolerancia a la medicación, dé una recomendación para cada caso individual.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Mecanismo de acción

Oscarnet® contiene foscarnet, un agente antiviral de amplio espectro , que inhibe los virus humanos del grupo herpes incluyendo el virus del herpes simple (VHS) tipos 1 y 2, el virus 6 del herpes humano, el virus varicela- zoster, el virus de Epstein-Barr y el citomegalovirus (CMV), así como algunos retrovirus, incluido el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en concentraciones que no afectan al crecimiento celular normal. Oscarnet® también inhibe la ADN polimerasa viral del virus de la hepatitis B. Oscarnet® ejerce su actividad antiviral mediante la inhibición directa de la ADN polimerasa específica viral y de la transcriptasa inversa en concentraciones que no afectan a las ADN polimerasas celulares. Oscarnet® no precisa activación (fosforilación) mediante la timidina quinasa, u otras quinasas, por lo que es activo *in vitro* frente a mutantesde VHS deficientes en timidina quinasa (TK). Cepas de CMV resistentes a ganciclovir pueden ser sensiblesa Oscarnet®. Los resultados de los tests de sensibilidad, expresados como la concentración del fármaco necesaria para inhibir el crecimiento del virus en un 50% en cultivos celulares (CI_{50}), presentan gran variación dependiendo del método de ensayo utilizado y del tipo de células empleadas. A continuación se presenta una relación de virus sensibles y la correspondiente CI_{50}:

Inhibición de la multiplicación viral en cultivo celular por Oscarnet®	
CMV	50 - 800 *
VHS-1, VHS-2	10 - 130
VZV	48 - 90
VEB	<500 **
HHV-6	49
CMV resistente a Ganciclovir	190
VHS - TK Minus Mutante	67
VHS - DNA Polimerasa Mutante	5 - 443
VIH-1	11 - 32
VIH-1 resistente a zidovudina	10 - 32

* Media = 269 µM

** 97% de la síntesis de antígeno viral se inhibe a 500 µM

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	Una vez finalizado el tratamiento con Oscarnet®, puede aparecer una falta de respuesta clínica al mismo que puede deberse a la aparición de cepas víricas menos sensibles a este medicamento. En ese caso, debe considerarse la suspensión de dicho tratamiento con Oscarnet®. El valor medio de la concentración inhibitoria 50% (CI_{50}) de Oscarnet® en más de un centenar de aislamientos clínicos de CMV es de aproximadamente 270 µmol/l, habiéndose observado una inhibición reversible del crecimiento celular normal en torno a 1000 µmol/l. *Retinitis por CMV en pacientes con VIH* Tras el tratamiento de inducción durante 2-3 semanas, Oscarnet® produjo una estabilización de las lesiones retinianas en, aproximadamente, el 90% de los casos tratados. No obstante, dado que el CMV suele provocar infecciones de tipo latente y que la acción de Oscarnet® es de tipo viroestático, es posible que la mayor parte de los pacientes con inmunodeficiencia persistente recidiven tras la suspensión del tratamiento.La instauración de un tratamiento de mantenimiento una vez al día con dosis de 90-120 mg/kg, tras la finalización del tratamiento de inducción, ha conllevado un retraso en la progresión de la retinitis. En pacientes que han experimentado una progresión de la retinitis durante el tratamiento de mantenimiento, o que no estén en tratamiento, la restauración de la terapia de inducción ha mostrado igual eficacia que al comienzo. *Infecciones por CMV asociadas a VIH del tracto gastrointestinal superior e inferior* En pacientes con infección por CMV confirmada del tracto gastrointestinal superior e inferior, el tratamiento de inducción con Oscarnet® (90 mg/kg b.i.d, durante 2 a 4 semanas) produjo la resolución de los síntomas en el 80% de los pacientes y una respuesta macroscópica en el 72%. Según el examen microscópico, el 61% presentaron una mejoría del grado de inflamación y en el 80% se produjo la eliminación o reducción de los cuerpos de inclusión de CMV. Al finalizar el tratamiento de inducción, nose estableció el tratamiento de mantenimiento con Oscarnet® de forma generalizada sino que se evaluó su necesidad individualmente. *Infecciones por VHS que no responden a aciclovir en huéspedes inmunosuprimidos* Para el tratamiento de infecciones mucocutáneas que no responden a aciclovir se administró Oscarnet® a una dosis de 40 mg/kg, cada 8 horas, durante 2-3 semanas o hasta la curación. En un estudio prospectivo randomizado en pacientes de infección por VIH, los pacientes tratados con Oscarnet® curaron al cabo de 11- 25 días, presentaron un alivio total del dolor al cabo de 9 días y se detuvo la multiplicación del virus VHS en 7 días. No hay evidencia de una mayor mielotoxicidad tras el empleo de Oscarnet® en combinación con zidovudina (AZT).

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Oscarnet® se elimina por vía renal, principalmente por filtración glomerular. El aclaramiento plasmático tras su administración intravenosa en humanos varía entre 130 y 160 ml/min, con un aclaramiento renal de unos130 ml/min. En los pacientes con función renal normal, su vida media es del orden de 2-4 horas.

El volumen aparente de distribución de Oscarnet® en estado estacionario varía entre 0,4 y 0,6 l/kg. El producto no se metaboliza y su unión a las proteínas plasmáticas en el hombre es baja (< 20%). Oscarnet® penetra en el líquido cefalorraquideo, observándose en pacientes infectados por VIH en una concentración que varía entre 10 y 70% de la concentración plasmática concurrente.

La siguiente Tabla muestra las propiedades farmacocinéticas de Oscarnet® en pacientes con SIDA que siguieron una pauta posológica de tres o dos veces al día para el tratamiento de infecciones por CMV (principalmente retinitis):

Parámetro	3 veces al día (60 mg/kg cada 8h)*	2 veces al día (90 mg/kg cada 12h)*
$C_{máx}$ en el estado estacionario (µM)	589 ± 192 (24)	623 ± 132 (19)
C_{valle} en el estado estacionario(µM)	114 ± 91 (24)	63 ± 57 (17)
Volumen de distribución (l/kg)	0,41 ± 0,13 (12)	0,52 ± 0,20 (18)
Vida media en plasma (n)	4,0 ± 2,0 (24)	3,3 ± 1,4 (18)
Aclaramiento sistémico (l/h)	6,2 ± 2,1 (24)	7,1 ± 2,7 (18)
Aclaramiento renal (l/h)	5,6 ± 1,9 (5)	6,4 ± 2,5 (13)
Indice CSF/plasma	0,69 ± 0,19 (9)**	0,66 ± 0,11 (5)***

* Media ± DS (número de individuos estudiados) para cada parámetro

** 50 mg/kg cada 8h durante 28 días, toma de muestras 3 h después de terminar una perfusión de 1 h

*** 90 mg/kg cada 12h durante 28 días, toma de muestras 1 h después de terminar una perfusión de 2 h

TOXICIDAD

Los efectos más pronunciados durante los estudios de toxicidad general realizados con Oscarnet® son la alteración de algunos electrolitos séricos y los cambios renales y óseos. La reducción de electrolitos séricos observada, como calcio y magnesio, puede explicarse por la propiedad de Oscarnet® de formar quelatos con iones metálicos divalentes. La reducción de calcio y magnesio ionizados explica, muy probablemente, la aparición de ataques/convulsiones durante y poco después de la perfusión de altas dosis de Oscarnet®. Esta reducción puede también tener alguna relación con la función cardíaca (p.ej. ECG) aunque los estudios toxicológicos realizados no revelan dichos efectos. La velocidad de perfusión de Oscarnet® es crítica para las alteraciones de la homeostasis de algunos cationes séricos divalentes.

TOXICIDAD	El mecanismo implicado en los cambios renales, p.ej. atrofia tubular, principalmente limitada a nefronas yuxtamedulares, es menos claro. Los cambios se observaron en todas las especies estudiadas. Se sabe que otros quelantes de cationes divalentes (EDTA y bifosfonatos) pueden provocar cambios renales similares a los de Oscarnet®. Se ha demostrado que la hidratación, para inducir la diuresis, reduce significativamente las alteraciones renales durante el tratamiento con Oscarnet®. Las alteraciones óseas se caracterizaron por un aumento de la actividad osteoclástica y de la resorción ósea. Un 20% aproximadamente del medicamento administrado es absorbido por los huesos y cartílagos y el depósito es mayor en animales jóvenes y en edad de crecimiento. Este efecto se ha observado solamente en perros. La razón de dichos cambios puede ser que foscarnet, debido a la similitud estructural con el fosfato, se incorpora a la hidroxiapatita. Los estudios autorradiográficos mostraron que foscarnet posee una marcada afinidad por el tejido óseo. Los estudios también revelaron que los cambios óseos eran reversibles. Se ha demostrado que foscarnet sodio tiene efectos adversos sobre el desarrollo de esmalte dental en ratones y ratas. No se han estudiado las consecuencias de este depósito sobre el desarrollo del esqueleto. Los estudios de mutagenicidad mostraron que foscarnet posee un potencial genotóxico. La posible explicación del efecto observado en los estudios de mutagenicidad es una inhibición de la ADN polimerasa en la línea celular utilizada. Oscarnet® actúa terapéuticamente mediante la inhibición de la ADN polimerasa específica del herpesvirus. La polimerasa celular humana α es, aproximadamente, 100 veces menos sensible a Oscarnet®. Los estudios de carcinogenicidad realizados no revelan un potencial oncogénico. La información obtenida en estudios de teratogenicidad y de fertilidad no muestran la existencia de acontecimientos adversos relacionados con los procesos reproductivos. No obstante, el valor de los resultados es limitado ya que los niveles de dosis utilizados en dichos estudios son inferiores, o como mucho similares (75 - 150 mg/kg sc) a los utilizados en el hombre para el tratamiento de la retinitis por CMV.

6. DESCRIPCIÓN DEL ATC

Grupo anatómico J: Antiinfecciosos para uso sistémico
Subgrupo terapéutico J05: Antivirales para uso sistémico
Subgrupo farmacológico J05A: Antivirales de acción directa
Subgrupo químico J05AD: Derivados del ácido fosfónico

7. OBSERVACIONES

Bibliografía Consultada:

- Agencia Española de medicamentos y productos Sanitarios (CIMA). http://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html
- Informe de Estabilidad en medios de dilución, Laboratorios Quibi - Colombia. CódigoIN-CEN-004. Octubre 2020.
- Informe de Estabilidad Acelerada, Laboratorios Quibi - Colombia. Código IN-CEA-007. Septiembre 2020.