

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Foscarnet Tillomed 24 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml infuzního roztoku obsahuje 24 mg hexahydrátu sodné soli foscarnetu.
Jedna 250ml lahvička obsahuje 6000 mg hexahydrátu sodné soli foscarnetu.

Jedna 250ml lahvička obsahuje 1375 mg (60 mmol) sodíku jako složky léčivé látky.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Čirý a bezbarvý roztok, prakticky bez částic

pH: mezi 7,2 a 7,6.

Osmolalita: mezi 240 mosmol/kg a 300 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Přípravek Foscarnet Tillomed má být používán pouze u pacientů se syndromem získané imunodeficiencie (AIDS).

- Život ohrožující nebo zrak ohrožující onemocnění způsobené cytomegalovirem (CMV).
Léčba přípravkem Foscarnet Tillomed má být nasazena pouze v případě, že byl zjištěn cytomegalovirus.

- U akutních, slizničních infekcí způsobených herpetickými viry (HSV) rezistentními na aciklovir. Léčba přípravkem Foscarnet Tillomed má být nasazena, pokud neexistují žádné z lékařského hlediska přijatelné terapeutické alternativy. Vzhledem k rizikovému profilu léčivé látky je nutná striktní indikace.

Pokud dojde k relapsu, musí se rezistence na aciklovir přehodnotit.

U pacientů infikovaných HIV je třeba dodržovat obecně přijaté pokyny pro vhodné použití léčivých přípravků k léčbě cytomegalovirových infekcí nebo infekcí vyvolaných *herpes simplex virem*.

4.2. Dávkování a způsob podání

Intravenózní podání.

Dávkování

Infekce CMV

Dospělí

Indukční léčba

Při léčbě infekce CMV lze podávat hexahydrát sodné soli foscarnetu v dávce 60 mg/kg tělesné hmotnosti třikrát denně (= Foscarnet Tillomed 2,5 ml/kg tělesné hmotnosti třikrát denně) v 8hodinovém intervalu nebo dvakrát denně hexahydrát sodné soli foscarnetu v dávce 90 mg/kg tělesné hmotnosti (Foscarnet Tillomed 3,75 ml/kg tělesné hmotnosti dvakrát denně) ve 12hodinovém intervalu.

Doba trvání infuze s hexahydrátem sodné soli foscarnetu v dávce 60 mg/kg tělesné hmotnosti nesmí být kratší než 1 hodina a s hexahydrátem sodné soli foscarnetu v dávce 90 mg/kg tělesné hmotnosti nesmí být kratší než 2 hodiny (viz „Způsob podání“).

Udržovací léčba

K prevenci rekurence infekce CMV se podává infuze s hexahydrátem sodné soli foscarnetu v dávce 90–120 mg/kg tělesné hmotnosti (= Foscarnet Tillomed 3,75–5 ml/kg tělesné hmotnosti) jednou denně po dobu 2 hodin.

Léčbu je třeba zahájit podáním hexahydrátu sodné soli foscarnetu v dávce 90 mg/kg, s tím že dávka hexahydrátu sodné soli foscarnetu může být titrována až do dávky 120 mg/kg, pokud je retinitida progresivní a přípravek Foscarnet Tillomed je dobře snášen.

Pacienti, u kterých během udržovací léčby dojde k progresi retinitidy, mohou být znovu léčeni v režimu indukční léčby. Po stabilizaci pacienta lze zahájit udržovací léčbu hexahydrátem sodné soli foscarnetu.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost hexahydrátu sodné soli foscarnetu nebyly u dětí a dospívajících mladších 18 let stanoveny. Další informace viz body 4.4 a 5.3.

Starší pacienti

Hexahydrát sodné soli foscarnetu se vylučuje ledvinami, proto je třeba vzít v úvahu, že u starších pacientů může být funkce ledvin zhoršená i přesto, že hladina kreatininu v séru je normální. Funkce ledvin se hodnotí na základě výpočtu clearance kreatininu. Pro použití hexahydrátu sodné soli foscarnetu u starších pacientů platí stejné úpravy dávkování, jaké jsou popsány v části „Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin“ v tabulkách 1 a 2.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

V případě poruchy funkce ledvin je třeba dávkování upravit podle clearance kreatininu (viz tabulka 1 + 2). Funkci ledvin je třeba monitorovat na začátku léčby a dále pravidelně během ní a podle toho vypočítat dávkování (viz bod 4.4).

Clearance kreatininu lze vypočítat na základě koncentrace kreatininu v séru následujícím způsobem:

Muži: $Cl_{cr} [ml/min/kg] = \frac{140 - \text{věk [roky]}}{72} \times \text{koncentrace kreatininu v séru (mg/dl)}$

$72 \times \text{koncentrace kreatininu v séru (mg/dl)}$

Ženy: $Cl_{cr} [ml/min/kg] = 0,85 \times Cl_{cr} \text{ muži}$

Tabulka 1: Dávkovací schéma při poruše funkce ledvin pro počáteční léčbu infekce CMV.

Clearance kreatininu (ml/min/kg tělesné hmotnosti)	Dávkování hexahydrátu sodné soli foscarnetu *			
	90 mg/kg tělesné hmotnosti (délka podání infuze: min. 2 hodiny)	V intervalech:	60 mg/kg tělesné hmotnosti (délka podání infuze: min. 1 hodinu)	V intervalech:
> 1,4	90	12 Hodin	60	8 hodin
1,4 ≥ -> 1	70	12 Hodin	45	8 hodin
1 ≥ -> 0,8	50	12 Hodin	35	8 hodin
0,8 ≥ -> 0,6	80	24 Hodin	40	12 hodin
0,6 ≥ -> 0,5	60	24 Hodin	30	12 hodin
0,5 ≥ -> 0,4	50	24 Hodin	25	12 hodin
< 0,4	Žádné doporučení k léčbě			

Tabulka 2: Dávkovací schéma při poruše funkce ledvin pro udržovací léčbu infekce CMV.

Clearance kreatininu (ml/min/kg tělesné hmotnosti)	Dávkování hexahydrátu sodné soli foscarnetu *			
	90 mg/kg tělesné hmotnosti (délka podání infuze: min. 2 hodiny)	V intervalech:	120 mg/kg tělesné hmotnosti (délka podání infuze: min. 2 hodiny)	V intervalech:
> 1,4	90	24 Hodin	120	24 hodin
1,4 ≥ -> 1	70	24 Hodin	90	24 hodin
1 ≥ -> 0,8	50	24 Hodin	65	24 hodin
0,8 ≥ -> 0,6	80	48 Hodin	105	48 hodin
0,6 ≥ -> 0,5	60	48 Hodin	80	48 hodin
0,5 ≥ -> 0,4	50	48 Hodin	65	48 hodin
< 0,4	Žádné doporučení k léčbě			

* Poznámka: Údaje vycházejí ze studií zabývajících se farmakokinetikou po podání jedné dávky hexahydrátu sodné soli foscarnetu u pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin.

Přípravek Foscarnet Tillomed se nedoporučuje podávat pacientům na dialýze, neboť nebyly vypracovány žádné pokyny pro dávkování.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování.

Délka léčby

Délka indukční léčby infekce CMV se odvíjí od klinické odpovědi a obvykle se pohybuje kolem 2 až 3 týdnů.

Z důvodu prevence relapsů se následně přechází na udržovací léčbu. Tato léčba je dlouhodobější, minimální délka je 6 měsíců, případně však může být i celoživotní.

Rozhodnutí o tom, zda má být udržovací léčba ukončena, má vycházet z obecně uznávaných aktuálních terapeutických doporučení.

Herpetická infekce

Dávkování

Dospělí

Herpetická infekce rezistentní na aciklovir se léčí 3krát denně hexahydrátem sodné soli foscarnetu v dávce 40 mg/kg tělesné hmotnosti (= 3krát 1,7 ml přípravku Foscarnet Tillomed / kg tělesné hmotnosti), 3krát denně v intervalu 8 hodin.

Doba podání infuze nesmí být kratší než 1 hodina (viz „Způsob podání“).

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost hexahydrátu sodné soli foskarnetu nebyly u dětí a dospívajících mladších 18 let stanoveny. Další informace viz body 4.4 a 5.3.

Starší pacienti

Hexahydrát sodné soli foskarnetu se vylučuje ledvinami, proto je třeba vzít v úvahu, že u starších pacientů může být funkce ledvin zhoršená i přesto, že hladina kreatininu v séru je normální. Funkce ledvin se stanoví na základě výpočtu clearance kreatininu. Pro použití hexahydrátu sodné soli foskarnetu u starších osob platí stejné titrace dávek, jak je popsáno v části „Pacienti s poruchou funkce ledvin“ v tabulce 3.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Při poruše funkce ledvin je třeba upravit dávkování podle clearance kreatininu (viz tabulka 3; výpočet clearance kreatininu viz vzorec v části pro infekci CMV). Funkci ledvin je třeba monitorovat na začátku léčby a dále pravidelně během ní a podle toho vypočítat dávkování.

Tabulka 3: Dávkovací schéma při poruše funkce ledvin pro léčbu herpetické infekce

	Dávkování hexahydrátu sodné soli foskarnetu *	
Clearance kreatininu (ml/min/kg tělesné hmotnosti)	40 mg/kg tělesné hmotnosti (délka podání infuze: min. 1 hodinu)	V intervalech:
> 1,4	40	8 hodin
1,4 ≥ - > 1	30	8 hodin
1 ≥ - > 0,8	20	8 hodin
0,8 ≥ - > 0,6	25	12 hodin
0,6 ≥ - > 0,5	20	12 hodin
0,5 ≥ - ≥ 0,4	15	12 hodin
< 0,4	Žádná doporučení k léčbě	

* Poznámka: Údaje vycházejí ze studií zabývajících se farmakokinetikou po podání jednorázové dávky hexahydrátu sodné soli foskarnetu u pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin.

Hexahydrát sodné soli foskarnetu se nedoporučuje pacientům na dialýze, neboť nebyly vypracovány žádné pokyny pro dávkování.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná titrace dávky.

Délka léčby

Léčba herpetické infekce rezistentní na aciklovir má probíhat až do úplné remise lézí (kompletní reepitelizace). To obvykle vyžaduje léčbu v trvání 2 až 3 týdnů. Pokud se po 1 týdnu léčby nedostaví žádný účinek, je třeba další léčbu kriticky posoudit z hlediska poměru přínosu a rizika.

Prevence relapsu po herpetické infekci rezistentní na aciklovir za použití hexahydrátu sodné soli foskarnetu nebyla dostatečně prozkoumána. Pokud dojde k relapsu, je nutné rezistenci na aciklovir přehodnotit.

Způsob podání

Přípravek Foscarnet Tillomed **nesmí** být podáván jako krátkodobá intravenózní injekce.

Při infuzi do centrální žíly není nutné infuzní roztok ředit. Při infuzi do periferní žíly je nutné infuzní roztok před použitím naředit (viz bod 6.6 Pokyny pro ředění).

Další informace o přípravě a uchování roztoku připraveného k použití viz body 6.2 a 6.4.

Hydratace

Renální toxicitu hexahydrátu sodné soli foskarnetu lze snížit dostatečným příjmem tekutin. Před prvním podáním přípravku Foscarnet Tillomed je třeba dosáhnout adekvátní diurézy infuzí 0,5–1,0 litru 0,9% roztoku chloridu sodného. Následně je třeba při každé infuzi podat 0,5–1,0 litr 0,9% roztoku chloridu sodného. Dobře spolupracujícím pacientům může být odpovídající příjem tekutin podán též perorálně. Před zahájením léčby přípravkem Foscarnet Tillomed je nutné kompenzovat klinicky zjevný deficit tekutin.

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U pacientů se sníženou funkcí ledvin je třeba přípravek Foscarnet Tillomed používat s opatrností. Vzhledem k tomu, že k poruše funkce ledvin může dojít kdykoli během podávání přípravku Foscarnet Tillomed, je třeba monitorovat hladinu kreatininu v séru každý druhý den během indukční léčby a jednou týdně během udržovací léčby a podle funkce ledvin provést odpovídající úpravu dávkování. Všem pacientům je třeba zajistit dostatečnou hydrataci (viz bod 4.2). U pacientů s onemocněním ledvin nebo při současně léčbě jinými nefrotoxickými léčivými přípravky musí být pečlivě monitorována funkce ledvin (viz bod 4.5).

Vzhledem k tomu, že hexahydrát sodné soli foskarnetu má sklon k chelataci dvojmocných iontů kovů, jako je vápník, může být podávání přípravku Foscarnet Tillomed spojeno s akutním poklesem hladiny ionizovaného vápníku v séru, úměrně rychlosti podávání infuze přípravku Foscarnet Tillomed, což se nemusí projevit v celkové hladině vápníku v séru. Elektrolyty, zejména vápník a hořčík, je nutné před léčbou a během léčby přípravkem Foscarnet Tillomed vyhodnotit a jejich deficit upravit.

Hexahydrát sodné soli foskarnetu je spojován s případy prodloužení intervalu QT a vzácněji s případy arytmií torsade de pointes (viz bod 4.8). Pacienti se známým existujícím prodloužením intervalu srdečního vedení, zejména intervalu QT, pacienti s významnými poruchami elektrolytů (hypokalemie, hypomagnesemie), bradykardií a pacienti se základním srdečním onemocněním, jako je městnavé srdeční selhání, nebo pacienti užívající léky, o nichž je známo, že prodlužují interval QT, by měli být pečlivě sledováni kvůli zvýšenému riziku komorové arytmiie. Je třeba pacienty upozornit, aby neprodleně hlásili veškeré příznaky srdečního selhání.

Hexahydrát sodné soli foskarnetu se ukládá v zubech, kostech a chrupavkách. Údaje získané na zvířatech ukazují, že k ukládání dochází ve větší míře u mladších zvířat. Bezpečnost hexahydrátu sodné soli foskarnetu a jeho účinky na vývoj kostry nebyly u dětí zkoumány. Viz bod 5.3.

S léčbou hexahydrátem sodné soli foskarnetu jsou dávány do spojitosti záchvaty křečí související se změnami hladin minerálů a elektrolytů v plazmě. Byly hlášeny případy status epilepticus. Proto je třeba pacienty pečlivě sledovat, zda nedochází k těmto změnám a jejich možným následkům. Je možné, že bude nutná suplementace minerálů a elektrolytů.

Foscarnet se nesmí používat, pokud je zjištěna intolerance fyziologického roztoku (např. při kardiomyopatii).

Hexahydrát sodné soli foskarnetu se vylučuje ve vysokých koncentracích močí a může souviset se signifikantní iritací a/nebo ulcerací v oblasti genitálu. V rámci prevence iritace a ulcerací se doporučuje pečlivě dbát na osobní hygienu a po mikci se doporučuje omýt oblast genitálií.

Pokud se u pacientů objeví parestezie končetin nebo nauzea, doporučuje se snížit rychlost infuze.

Jsou-li indikována diuretika, doporučují se thiazidy.

Rozvoj rezistence: Pokud podávání přípravku Foscarnet Tillomed nevede k terapeutické odpovědi nebo vede ke zhoršení stavu po počáteční odpovědi, může to být důsledkem snížené citlivosti virů na hexahydrát sodné soli foskarnetu. V takovém případě je třeba zvážit ukončení léčby přípravkem Foscarnet Tillomed a přechod na vhodný jiný léčivý přípravek.

Tento léčivý přípravek obsahuje 1375 mg sodíku v 250ml lahvičce, což odpovídá 69 % maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Maximální denní dávka tohoto přípravku během udržovací léčby (tj. 120 mg/kg/den) a bez ředění pro pacienta o tělesné hmotnosti 70 kg odpovídá 96 % maximální denní dávky sodíku dle WHO.

Maximální denní dávka tohoto přípravku při udržovací léčbě (tj. 120 mg/kg/den) a naředěná roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) na koncentraci 12 mg/ml pro pacienta o tělesné hmotnosti 70 kg odpovídá 158 % maximální denní dávky sodíku dle WHO.

Přípravek Foscarnet Tillomed je považován za přípravek s vysokým obsahem sodíku. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vzhledem k tomu, že hexahydrát sodné soli foskarnetu může zhoršovat funkci ledvin, může dojít k přidružené toxicitě při použití v kombinaci s jinými nefrotoxickými léčivými přípravky, jako jsou aminoglykosidy, amfotericin B, cyklosporin, aciklovir, methotrexát a takrolimus. Vzhledem k tomu, že hexahydrát sodné soli foskarnetu může snižovat hladinu ionizovaného vápníku v séru, doporučuje se zvýšená opatrnost při současném používání s jinými léčivými látkami, o nichž je známo, že ovlivňují hladinu vápníku v séru, jako je i.v. pentamidin. Při současné léčbě hexahydrátem sodné soli foskarnetu a i.v. pentamidinem byly pozorovány poruchy funkce ledvin a symptomatická hypokalémie (Trousseauovy a Chvostkovy příznaky). V souvislosti s používáním hexahydrátu sodné soli foskarnetu v kombinaci s ritonavirem nebo sachinavirem byly hlášeny poruchy funkce ledvin.

Vzhledem k možnému zvýšenému riziku prodloužení intervalu QT a výskytu torsade de pointes je třeba se vyhnout podávání přípravku Foscarnet Tillomed s léky, o nichž je známo, že prodlužují interval QT, zejména s léky třídy IA (např. chinidinem) a III (např. amiodaronem, sotalolem), antiarytmiky nebo neuroleptiky. V případě současného podávání přípravků je třeba pečlivě monitorovat srdeční činnost.

Nejsou známy žádné farmakokinetické interakce se zidovudinem (AZT), ganciklovirem, didanosinem (ddI), zalcitabinem (ddC) nebo probenecidem.

Farmaceutické interakce (inkompatibility pro infuzi) jsou popsány v bodě 6.2.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu hexahydrátu sodné soli foskarnetu na fertilitu. Ve studiích na zvířatech nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

Ženy ve fertilním věku a antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku a sexuálně aktivní muži musí během léčby až 6 měsíců po ní používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

O používání hexahydrátu sodné soli foskarnetu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje nebo je jich jen omezené množství.

Pokud jde o toxicitu pro reprodukci, jsou studie na zvířatech nedostatečné (viz bod 5.3).

Přípravek Fosarnet Tillomed se v těhotenství nedoporučuje.

Kojení

O vylučování hexahydrátu sodné soli foskarnetu do mateřského mléka nejsou k dispozici dostatečné informace.

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování hexahydrátu sodné soli foskarnetu do mateřského mléka (podrobnosti viz bod 5.3).

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Přípravek Fosarnet Tillomed se nesmí používat během kojení.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit či ukončit léčbu foskarnetem.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Hexahydrát sodné soli foskarnetu má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Vzhledem k samotnému onemocnění a možným nežádoucím účinkům foskarnetu (jako jsou závratě a křeče, viz bod 4.8) může být schopnost řídit a obsluhovat stroje narušena. Doporučuje se, aby lékař tuto otázku konzultoval s pacientem a na základě stavu onemocnění a tolerance na léky vydal v individuálním případě doporučení.

4.8. Nežádoucí účinky

Většina pacientů, kterým je hexahydrát sodné soli foskarnetu podáván, má výrazně oslabenou imunitu a trpí závažnými virovými infekcemi. Fyzický stav pacienta, závažnost základního onemocnění, další infekce a souběžná léčba přispívají k nežádoucím účinkům pozorovaným při používání přípravku Fosarnet Tillomed.

Nežádoucí účinky hlášené u hexahydrátu sodné soli foskarnetu během klinických studií a sledování po uvedení foskarnetu na trh jsou uvedeny v následující tabulce. Jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů (SOC) a v pořadí podle frekvence s použitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Upozorňujeme, že v těchto klinických studiích nebyla důsledně zajištěna hydratace a nebyla věnována dostatečná pozornost rovnováze elektrolytů; frekvence některých nežádoucích účinků bude nižší, pokud budou dodržována současná doporučení (viz body 4.2 a 4.4).

Tabulka 4: Frekvence nežádoucích příhod

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence	Nežádoucí příhoda
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Granulocytopenie, anémie
	Časté	Leukopenie, trombocytopenie, neutropenie
	Méně časté	Pancytopenie
Poruchy imunitního systému	Časté	Sepse
	Není známo	Hypersenzitivita (včetně anafylaktických reakcí), anafylaktoidní reakce
Endokrinní poruchy	Není známo	Diabetes insipidus
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Snížená chuť k jídlu, hypokalemie, hypomagnesemie, hypokalcemie
	Časté	Hyperfosfatemie, hyponatremie, hypofosfatemie, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, zvýšená hodnota laktátdehydrogenázy v krvi, hyperkalcemie, dehydratace
	Méně časté	Acidóza
	Není známo	Hypernatremie
Psychiatrické poruchy	Časté	Agresivita, úzkost, agitovanost, zmatenost, deprese, nervozita
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Závratě, bolest hlavy, parestezie
	Časté	Poruchy koordinace, křeče, hypestezie, mimovolní svalové kontrakce, periferní neuropatie, třes
	Není známo	Encefalopatie
Srdeční poruchy	Časté	Palpitace, tachykardie
	Není známo	Prodloužení intervalu QT na EKG, komorová arytmie, torsade de pointes
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze, hypotenze, tromboflebitida ^a
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem, nauzea a zvracení
	Časté	Bolest břicha, zácpa, dyspepsie, pankreatitida, krvácení do GIT
	Není známo	Jícnový vřed
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Porucha funkce jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Vyrážka
	Časté	Pruritus
	Méně časté	Kopřivka, angioedém
	Není známo	Erythema multiforme, toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom ^b
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Myalgie
	Není známo	Svalová slabost, myopatie, myozitida, rhabdomyolýza

Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Porucha funkce ledvin, akutní selhání ledvin, dysurie, polyurie, proteinurie
	Méně časté	Onemocnění renálních tubulů, glomerulonefritida, nefrotický syndrom
	Není známo	Bolest ledvin, renální tubulární acidóza, renální tubulární nekróza, akutní renální tubulární nekróza, krystalová nefropatie, hematurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Diskomfort a ulcerace v oblasti genitálu ^c
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Astenie, zimnice, únava, pyrexie
	Časté	Malátnost, otoky, bolest na hrudi ^d , bolest v místě vpichu, zánět v místě vpichu
	Není známo	Extravazace
Vyšetření	Velmi časté	Zvýšená hladina kreatininu v krvi, snížená hladina hemoglobinu
	Časté	Snížená renální clearance kreatininu, abnormální EKG, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina lipázy
	Méně časté	Zvýšená hladina amylázy, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi

^a Po infuzi neředěného roztoku hexahydrátu sodné soli foskarnetu byla pozorována tromboflebitida periferních žil.

^b Byly hlášeny případy vezikulobulózních erupcí včetně erathema multiforme, toxické epidermální nekrolýzy a Stevensova-Johnsonova syndromu. Ve většině případů pacienti užívali jiné léky, které byly spojovány s toxickou epidermální nekrolýzou nebo Stevensovým-Johnsonovým syndromem.

^c Hexahydrát sodné soli foskarnetu se vylučuje ve vysokých koncentracích močí a jeho používání může být provázeno signifikantní iritací a ulceracemi v oblasti genitálií, zejména po dlouhodobé léčbě.

^d V rámci reakcí na podávání infuze s hexahydrátem sodné soli foskarnetu byla hlášena i přechodná bolest na hrudi.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

Při používání hexahydrátu sodné soli foskarnetu bylo hlášeno předávkování, přičemž nejvyšší dávka byla přibližně dvacetinásobkem doporučené dávky. V některých případech se jednalo o relativní předávkování v tom smyslu, že použitá dávka léčivé látky nebyla včas upravena pro pacienta se sníženou funkcí ledvin.

Byly zaznamenány případy, kdy v důsledku předávkování nedošlo k žádným klinickým následkům.

Symptomy hlášené v souvislosti s předávkováním hexahydrátem sodné soli foskarnetu jsou v souladu se známým profilem nežádoucích účinků této léčivé látky (viz bod 4.8).

V některých případech může být prospěšná hemodialýza, která zvyšuje eliminaci hexahydrátu sodné soli foskarnetu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci; přímo působící antivirotika; deriváty kyseliny fosfonové, kód ATC: J05AD01.

V koncentracích neovlivňujících normální buněčný růst působí hexahydrát sodné soli foskarnetu jako širokospektré antivirotikum inhibující všechny známé lidské herpetické viry: *herpes simplex virus* typu 1 a 2, lidský *herpes virus 6*, *varicella zoster virus*, *virus Epstein-Barrové* a *cytomegalovirus* (CMV) a některé retroviry, včetně viru lidské imunodeficiency (HIV). Hexahydrát sodné soli foskarnetu rovněž inhibuje virovou DNA polymerázu viru hepatitidy B.

Hexahydrát sodné soli foskarnetu má virostatický účinek proti cytomegalovirům a herpetickým virům, tj. potlačuje růst virů, ale nedokáže cytomegalovirus nebo herpetické viry eliminovat. Výsledky získané při použití klinických izolátů *in vitro* pro 50% reverzibilní inhibici replikace cytomegaloviru (IC_{50}) byly v průměru 270 $\mu\text{mol/l}$. Proti HSV-1 a HSV-2 se hodnoty IC_{50} pohybovaly od 10 $\mu\text{mol/l}$ do 130 $\mu\text{mol/l}$. Hodnota IC_{50} hexahydrátu sodné soli foskarnetu pro inhibici růstu normálních lidských buněk je 1000 $\mu\text{mol/l}$.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Plazmatické hladiny naměřené v klinické studii pojednávající o nepřetržitě podávané intravenózní infuzi hexahydrátu sodné soli foskarnetu v dávce 16 g / 24 h (0,13–0,19 mg/kg tělesné hmotnosti / min) jsou 75–265 μmol foskarnetu / l (=hexahydrát sodné soli foskarnetu 22,5–79,5 mg/l). Při nepřetržitém podávání infuze se ustáleného stavu dosáhne přibližně po 2 dnech.

Distribuce

K popisu situace po jednorázovém i.v. podání hexahydrátu sodné soli foskarnetu u člověka se používá koncentrační profil léčiva v plazmě v závislosti na čase s využitím multikompartmentového modelu. Distribuční objem je 0,4–0,6 l/kg tělesné hmotnosti a koncentrace dosažená v mozkomíšním moku je 10–70 % plazmatické koncentrace. Vazba na plazmatické bílkoviny je nižší než 20 %.

Biotransformace

Hexahydrát sodné soli foskarnetu se nemetabolizuje.

Eliminace

Hexahydrát sodné soli foskarnetu se vylučuje výhradně renálně glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Renální clearance je řádově 150 ml/min. Plazmatický poločas při normální funkci ledvin je 2 až 4 hodiny.

Terminální poločas je 1 až 8 dní, což je pravděpodobně způsobeno pomalým uvolňováním hexahydrátu sodné soli foskarnetu z kostí.

V tabulce 5 jsou uvedeny farmakokinetické parametry, které byly stanoveny pro počáteční léčbu infekcí CMV u pacientů s AIDS při podávání hexahydrátu sodné soli foskarnetu dvakrát denně a třikrát denně.

Tabulka 5

Parametr	3x denně dávka 60 mg/kg tělesné hmotnosti každých 8 hodin*	Dvakrát denně dávka 90 mg/kg tělesné hmotnosti každých 12 hodin *
C _{-max} v distribuční rovnováze (μM)	589 ± 192 (24)	623 ± 132 (19)
C _{-min} v distribuční rovnováze (μM)	114 ± 91 (14)	63 ± 57 (17)
Distribuční objem (l/kg)	0,41 ± 0,13 (12)	0,52 ± 0,20 (18)
Plazmatický poločas (h)	4,0 ± 2,0 (24)	3,3 ± 1,4 (18)
Celotělová clearance (l/h)	6,2 ± 2,1 (24)	7,1 ± 2,7 (18)
Renální clearance (l/h)	5,6 ± 1,9 (5)	6,4 ± 2,5 (13)
Poměr CSF/plazma	0,69 ± 0,19 (9)**	0,66 ± 0,11 (5)***

* Průměr ± směrodatná odchylka (počet vyšetřených pacientů) pro každý parametr.

** 50 mg/kg tělesné hmotnosti každých 8 hodin po dobu 28 dnů, vzorky byly odebírány 3 hodiny po skončení infuzního podání trvajících jednu hodinu.

*** 90 mg/kg tělesné hmotnosti každých 12 hodin po dobu 28 dnů, vzorky byly odebírány 1 hodinu po skončení infuzního podání trvajících dvě hodiny.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Chronická toxicita

Studie chronické toxicity prokázaly, že cílovými orgány toxických účinků jsou ledviny a kosti.

U psů a potkanů byly po vysokých i.v. dávkách (15 a 180 mg/kg tělesné hmotnosti) hexahydrátu sodné soli foskarnetu pozorovány tubulární atrofie. Mechanismus účinku poškození ledvin není v současné době znám.

Osteologické změny byly popsány jako zvýšená osteoklastická aktivita a kostní resorpce. Přibližně 20 % podaného léčiva se vstřebává do kostí a chrupavek. K jeho ukládání dochází častěji u mladých a rostoucích zvířat. Tento účinek byl pozorován pouze u psů. Jedním z vysvětlení těchto změn by mohlo být to, že hexahydrát sodné soli foskarnetu je díky své strukturální podobnosti s fosfátem je součástí hydroxyapatitu.

Autoradiografické studie ukázaly, že hexahydrát sodné soli foskarnetu má jasnou afinitu ke kostní tkáni. Studie o regeneraci ukázaly, že změny v kostech jsou reverzibilní. Bylo prokázáno, že hexahydrát sodné soli foskarnetu ovlivňuje vývoj zubní skloviny u myši a potkanů. Účinky ukládání této látky na vývoj skeletu nebyly zkoumány.

Dalšími neobvyklými zjištěními nálezy bylo snížení koncentrace hemoglobinu a narušení amelogeneze řezáků u potkanů (6měsíční studie).

Karcinogenita

Karcinogenní potenciál hexahydrátu sodné soli foskarnetu byl zkoumán u myši a potkanů po perorálním podání (250 a 500 mg/kg tělesné hmotnosti). U myši ani potkanů nebyly zjištěny žádné známky karcinogenních účinků.

Vzhledem k inhibičním vlastnostem hexahydrátu sodné soli foskarnetu vůči DNA polymeráze a související genotoxicitě při vysokých koncentracích nelze vyloučit karcinogenní potenciál dlouhodobé infuzní léčby vysokými dávkami hexahydrátu sodné soli foskarnetu.

Mutagenita

S hexahydrátem sodné soli foskarnetu byly provedeny následující testy mutagenity: Amesův test, test na buňkách myšního lymfomu, SCE test a test chromozomových aberací na buňkách CHO, test buněčné transformace a mikronukleový test na myších buňkách.

Hexahydrát sodné soli foskarnetu nevykazoval žádné genotoxické účinky v Amesově testu, v testu na buňkách myšního lymfomu a při stanovení SCE na buňkách CHO. Bylo zjištěno, že frekvence chromozomových aberací v buňkách CHO se zvýšila při vysokých koncentracích foskarnetu (3,3 mmol/l bez metabolické aktivace a 10 mmol/l s metabolickou aktivací). Hexahydrát sodné soli foskarnetu byl rovněž aktivní v testu buněčné transformace.

V mikronukleovém testu při dávce 175 mg/kg hexahydrátu sodné soli foskarnetu/kg tělesné hmotnosti i.v. nebyly zjištěny žádné známky statisticky významného zvýšení počtu polychromatických erytrocytů s mikrojádry, to bylo však zjištěno při maximální tolerované dávce 350 mg hexahydrátu sodné soli foskarnetu/kg tělesné hmotnosti i.v.

Výsledky těchto studií naznačují genotoxický potenciál této látky při vysokých dávkách.

Reprodukční toxikologie

Studie teratogenity prováděné na potkanech a králících prokázaly, že po podání hexahydrátu sodné soli foskarnetu došlo ke zvýšení incidence abnormalit skeletu. Studie fertility u potkanů a peri- a postnatální studie u potkanů neprokázaly žádné nežádoucí účinky, které by bylo možné přičíst hexahydrátu sodné soli foskarnetu. V těchto studiích byl hexahydrát sodné soli foskarnetu podáván s.c v dávkách do 75 nebo 150 mg/kg tělesné hmotnosti.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Zředěná kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)
Voda pro injekce

6.2. Inkompatibility

Přípravek Foscarnet Tillomed není kompatibilní s roztokem glukózy $\geq 30\%$, Ringer-acetátem, amfotericinem B, sodnou solí acikloviru, ganciklovirem, pentamidin-diisethionátem, trimethoprimem/sulfamethoxazolem a vankomycin-hydrochloridem. Přípravek Foscarnet Tillomed není kompatibilní ani s roztoky elektrolytů, které obsahují dvojmocné kationty, jako jsou Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} . Doporučuje se, aby nebyly ve stejné infuzní lince podávány současně jiné léky.

Přípravek Foscarnet Tillomed se nesmí podávat současně s jinými léčivými přípravky stejnou infuzní kanylou.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3. Doba použitelnosti

Neotevřené:

3 roky

Po otevření:

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace, musí být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání jsou v odpovědnosti uživatele.

Po naředění:

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 36 hodin při teplotách 2 °C–8 °C a 20 °C –25 °C, když je roztok naředěn z 24 mg/ml na 12 mg/ml hexahydrátu sodné soli foskarnetu v PVC vacích.

Z mikrobiologického hlediska je třeba přípravek použít okamžitě. Pokud není přípravek použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a ověřených aseptických podmínek.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před chladem a mrazem.

Přípravek Fosarnet Tillomed nesmí být uchováván při teplotě nižší než 8 °C, protože při nižších teplotách může docházet k precipitaci. Precipitace přetrvává, i když se infuzní roztok zmrazí a znovu rozmrazí.

Přípravek Fosarnet Tillomed lze znovu připravit k použití, i když byl nedopatřením uchováván při teplotách v chladničce nebo pokud byl vystaven teplotám pod bodem mrazu. V takovém případě je třeba lahvičku několikrát silně protřepat a ponechat ji při pokojové teplotě po dobu 4 hodin, dokud se veškerý precipitát zcela nerozpustí.

Podmínky uchovávání po prvním otevření léčivého přípravku najdete v bodu 6.3.

6.5. Druh obalu a obsah balení

250 ml infuzního roztoku ve skleněné lahvičce s brombutylovou pryžovou zátkou s hliníkovým těsněním a plastovým odklápěcím víčkem.

Velikosti balení: 1 lahvička a 10 lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Jednu lahvičku přípravku Fosarnet Tillomed lze použít pouze k jedné infuzi pro jednoho pacienta.

Při infuzi do periferních žil je třeba roztok před použitím naředit z 24 mg/ml hexahydrátu sodné soli foskarnetu na 12 mg/ml hexahydrátu sodné soli foskarnetu roztokem glukózy v koncentraci 50 mg/ml (5%) nebo roztokem chloridu sodného v koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Jednotlivé dávky přípravku Fosarnet Tillomed je třeba v nemocniční lékárně asepticky přenést do plastových infuzních vaků (PVC vaků) a naředit stejným dílem roztoku chloridu sodného v koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo roztoku glukózy v koncentraci 50 mg/ml (5%).

Při náhodném kontaktu hexahydrátu sodné soli foskarnetu s kůží a očima může dojít k lokálnímu podráždění a pocitu pálení. Postiženou oblast je třeba opláchnout velkým množstvím vody.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstrasse 5/5a
12529 Schönefeld
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

42/206/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 3. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 6. 2025