

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Foscarnet Tillomed 24 mg/ml infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml infúzneho roztoku obsahuje 24 mg hexahydrátu sodnej soli foscarnetu.
Každá 250 ml fľaša obsahuje 6 000 mg hexahydrátu sodnej soli foscarnetu.

Každá 250 ml fľaša obsahuje 1 375 mg (60 mmol) sodíka ako zložky liečiva.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok

Priehľadný a bezfarebný roztok, prakticky bez častíc

pH: medzi 7,2 a 7,6

Osmolalita: medzi 240 mOsmol/kg a 300 mOsmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikácie

Foscarnet Tillomed sa má používať len u pacientov so syndrómom získanej imunitnej nedostatočnosti (AIDS, acquired immunodeficiency syndrome).

- Život alebo zrak ohrozujúce ochorenie spôsobené cytomegalovírusom (CMV). Liečba liekom Foscarnet Tillomed sa má podať len v prípade, že bol detegovaný cytomegalovírus.

- Akútne mukokutánne infekcie spôsobené herpesvírusmi (HSV) rezistentnými na aciklovir. Foscarnet Tillomed sa má podať, ak neexistujú žiadne klinicky prijateľné alternatívy liečby. Vzhľadom na profil rizika liečiva sa vyžaduje jednoznačná indikácia.

Ak dôjde k relapsu, je nutné skontrolovať rezistenciu na aciklovir.

Je potrebné dodržiavať všeobecne uznávané usmernenia o správnom používaní liekov na liečbu cytomegalovírusových infekcií alebo infekcií herpes simplex u pacientov infikovaných HIV.

4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

Na intravenózne podávanie.

Dávkovanie

Infekcia CMV:

Dospelí

Indukčná liečba

Pri liečbe infekcie CMV možno hexahydrát sodnej soli foscarnetu podávať ako 60 mg/kg telesnej hmotnosti 3-krát denne (= Foscarnet Tillomed 2,5 ml/kg telesnej hmotnosti trikrát denne) v intervale 8 hodín alebo hexahydrát sodnej soli foscarnetu dvakrát denne v dávke 90 mg/kg telesnej hmotnosti (Foscarnet Tillomed 3,75 ml/kg telesnej hmotnosti dvakrát denne) v intervale 12 hodín.

Trvanie infúzie hexahydrátu sodnej soli foskarnetu 60 mg/kg telesnej hmotnosti nesmie byť kratšie ako 1 hodina a hexahydrátu sodnej soli foskarnetu 90 mg/kg telesnej hmotnosti nesmie byť kratšie ako 2 hodiny (pozri časť „Spôsob podávania“).

Udržiavacia liečba:

Aby sa predišlo rekurencii infekcie CMV, infúzia hexahydrátu sodnej soli foskarnetu 90 – 120 mg/kg telesnej hmotnosti (= Foscarnet Tillomed 3,75 – 5 ml/kg telesnej hmotnosti) sa podáva jedenkrát denne 2 hodiny.

Liečba sa má začať 90 mg hexahydrátu sodnej soli foskarnetu/kg a môže byť titrovaná až do 120 mg hexahydrátu sodnej soli foskarnetu/kg, ak retinitída postupuje a Foscarnet Tillomed je dobre znášaný.

Pacienti, u ktorých došlo k progresii retinitídy počas udržiavacej liečby, môžu byť znova liečení indukčným režimom. Po stabilizácii pacienta možno začať udržiavaciu liečbu hexahydrátom sodnej soli foskarnetu.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť hexahydrátu sodnej soli foskarnetu neboli u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov stanovené. Viac informácií, pozri časti 4.4 a 5.3.

Starší pacienti

Keďže je hexahydrát sodnej soli foskarnetu vylučovaný obličkami, treba vziať do úvahy, že funkcia obličiek môže byť u starších pacientov porušená aj napriek normálnym hladinám kreatinínu v sére. Funkcia obličiek sa hodnotí pomocou výpočtu klírensu kreatinínu. Pri používaní hexahydrátu sodnej soli foskarnetu u starších pacientov platia rovnaké úpravy dávkovania, ako opisujú tabuľky 1 a 2 v časti „Dávkovanie u pacientov s poškodením funkcie obličiek“.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

V prípade poruchy funkcie obličiek sa má dávkovanie upraviť podľa klírensu kreatinínu (pozri tabuľky 1 + 2). Funkciu obličiek treba monitorovať na začiatku a pravidelne počas liečby, dávkovanie sa má príslušne vypočítať (pozri časť 4.4).

Klírens kreatinínu možno vypočítať z koncentrácií kreatinínu takto:

Muži: $Cl_{\text{kreat}} [\text{ml}/\text{min}/\text{kg}] = \frac{140 - \text{vek} [\text{roky}]}{72} \times \text{koncentrácia kreatinínu v sére (mg/dl)}$

72 x koncentrácia kreatinínu v sére (mg/dl)

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

Tabuľka 1: Schéma dávkovania pri poruche funkcie obličiek pri začiatkovej liečbe infekcie CMV.

Klírens kreatinínu (ml/min/kg telesnej hmotnosti)	Dávkovanie hexahydrátu sodnej soli foskarnetu*			
	90 mg/kg telesnej hmotnosti (trvanie infúzie: min. 2 hodiny)	V intervaloch:	60 mg/kg telesnej hmotnosti (trvanie infúzie: min. 1 hodina)	V intervaloch:
> 1,4	90	12 hodín	60	8 hodín
1,4 ≥ - > 1	70	12 hodín	45	8 hodín
1 ≥ - > 0,8	50	12 hodín	35	8 hodín
0,8 ≥ - > 0,6	80	24 hodín	40	12 hodín
0,6 ≥ - > 0,5	60	24 hodín	30	12 hodín
0,5 ≥ - ≥ 0,4	50	24 hodín	25	12 hodín
< 0,4	Žiadne odporúčania o liečbe			

Tabuľka 2: Režim dávkovania pri poruche funkcie obličiek pri udržiavacej liečbe infekcie CMV.

Klírens kreatinínu (ml/min/kg telesnej hmotnosti)	Dávkovanie hexahydrátu sodnej soli foskarnetu*			
	90 mg/kg telesnej hmotnosti (trvanie infúzie: min. 2 hodiny)	V intervaloch:	120 mg/kg telesnej hmotnosti (trvanie infúzie: min. 2 hodiny)	V intervaloch:
> 1,4	90	24 hodín	120	24 hodín
1,4 ≥ - > 1	70	24 hodín	90	24 hodín
1 ≥ - > 0,8	50	24 hodín	65	24 hodín
0,8 ≥ - > 0,6	80	48 hodín	105	48 hodín
0,6 ≥ - > 0,5	60	48 hodín	80	48 hodín
0,5 ≥ - ≥ 0,4	50	48 hodín	65	48 hodín
< 0,4	Žiadne odporúčania o liečbe			

* Poznámka: Údaje sú založené na štúdiách farmakokinetiky po podaní jednej dávky hexahydrátu sodnej soli foskarnetu u pacientov s rôznymi stupňami poruchy funkcie obličiek.

Foscarnet Tillomed sa neodporúča pre pacientov na dialýze, keďže neboli vytvorené žiadne usmernenia o dávkovaní.

Pacienti s poškodením funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa nevyžadujú žiadne úpravy dávkovania.

Trvanie liečby

Trvanie indukčnej liečby infekcie CMV je stanovené klinickou odpoveďou a vo všeobecnosti sú to približne 2 až 3 týždne.

Aby sa predišlo relapsom, spraví sa následný presun na udržiavaciu liečbu. Táto liečba má dlhšie trvanie, minimálne 6 mesiacov, ale môže mať aj celoživotné trvanie.

Rozhodnutie o zastavení udržiavacej liečby má byť založené na všeobecne platných aktuálnych usmerneniach o liečbe.

Herpesová infekcia:

Dávkovanie

Dospelí

Herpesová infekcia rezistentná na aciklovir sa lieči hexahydrátom sodnej soli foskarnetu 40 mg/kg telesnej hmotnosti 3-krát denne (= 3-krát 1,7 ml Foscarnet Tillomed/kg telesnej hmotnosti) v intervale 8 hodín.

Trvanie infúzie nesmie byť kratšie ako 1 hodina (pozri časť „Spôsob podávania“).

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť hexahydrátu sodnej soli foskarnetu neboli u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov stanovené. Viac informácií, pozri časti 4.4 a 5.3.

Starší pacienti

Keďže je hexahydrát sodnej soli foskarnetu vylučovaný obličkami, treba vziať do úvahy, že funkcia obličiek môže byť u starších pacientov porušená aj napriek normálnym hladinám kreatinínu v sére. Funkcia obličiek sa stanovuje pomocou výpočtu klírensu kreatinínu. Platia rovnaké titrácie dávok ako pri používaní sodnej soli foskarnetu u starších pacientov, ako opisuje časť „Pacienti s poruchou funkcie obličiek“, tabuľka 3.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

V prípade poruchy funkcie obličiek, musí byť dávkovanie prispôbené podľa klírensu kreatinínu (pozri tabuľku 3; o výpočte klírensu kreatinínu pozri vzorec v časti o infekcii CMV). Funkciu obličiek treba monitorovať na začiatku a pravidelne počas liečby, dávkovanie sa má príslušne vypočítať.

Tabuľka 3: Schéma dávkovania pri poruche funkcie obličiek pri liečbe herpesovej infekcie

Klírens kreatinínu (ml/min/kg telesnej hmotnosti)	Dávkovanie hexahydrátu sodnej soli foskarnetu*	
	40 mg/kg telesnej hmotnosti (trvanie infúzie: min. 1 hodina)	V intervaloch:
> 1,4	40	8 hodín
$1,4 \geq - > 1$	30	8 hodín
$1 \geq - > 0,8$	20	8 hodín
$0,8 \geq - > 0,6$	25	12 hodín
$0,6 \geq - > 0,5$	20	12 hodín
$0,5 \geq - \geq 0,4$	15	12 hodín
< 0,4	Žiadne odporúčania o liečbe	

* Poznámka: Údaje sú založené na štúdiách farmakokinetiky po podaní jednej dávky hexahydrátu sodnej soli foskarnetu u pacientov s rôznymi stupňami poruchy funkcie obličiek.

Hexahydrát sodnej soli foskarnetu sa neodporúča u pacientov na dialýze, keďže neboli vytvorené žiadne usmernenia o dávkovaní.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa nevyžadujú žiadne titrácie dávky.

Trvanie liečby

Liečba herpesovej infekcie rezistentnej na aciklovir sa má vykonávať, kým nedôjde k úplnej remisii lézií (úplná reepitelizácia). Väčšinou to vyžaduje obdobie liečby trvajúce 2 až 3 týždne. Ak po 1-týždňovom období liečby nie je viditeľný žiaden účinok, ďalšia liečba má byť kriticky zhodnotená z hľadiska pomeru prínosov a rizík.

Prevenia relapsu po liečbe herpesovej infekcie rezistentnej na aciklovir hexahydrátom sodnej soli foskarnetu nebola dostatočne preskúmaná. Ak dôjde k relapsu, je potrebná kontrola rezistencie.

Spôsob podávania

Foscarnet Tillomed sa **nemá** podávať ako krátka intravenózna injekcia.

Pri infúziách do centrálnych žíl nie je potrebné riedenie infúzneho roztoku. Pri infúzii do periférnych žíl musí byť infúzny roztok najprv zriedený (pokyny o riedení uvádza časť 6.6).

Ďalšie informácie o príprave a uchovávaní roztoku pripraveného na použitie, pozri časti 6.2 a 6.4.

Hydratácia

Renálna toxicita hexahydrátu sodnej soli foskarnetu môže byť znížená dostatočným príjmom tekutín. Pred prvým podaním Foscarnet Tillomed sa má vytvoriť dostatočná diuréza infúziou 0,5 – 1,0 litra 0,9 % roztoku chloridu sodného. Následne sa má s každou infúziou podať 0,5 – 1,0 liter 0,9 % roztoku chloridu sodného. U pacientov s dobrou compliance možno príslušný príjem tekutín zaistiť aj perorálne. Pred začiatkom liečby Foscarnet Tillomed má byť vykompenzovaný klinicky manifestovaný nedostatok tekutín.

4.3. Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo (liečivá) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Foscarnet Tillomed sa má u pacientov so zníženou funkciou obličiek používať opatrne. Keďže k poruche funkcie obličiek môže dôjsť kedykoľvek počas podávania Foscarnet Tillomed, hladina

kreatinínu v krvi sa má sledovať každý druhý deň počas indukčnej liečby a jedenkrát týždenne počas udržiavacej liečby. Podľa funkcie obličiek sa majú vykonať príslušné úpravy dávkovania. U všetkých pacientov sa má zachovať dostatočná hydratácia (pozri časť 4.2). Renálna funkcia u pacientov s ochorením obličiek alebo dostávajúcich súbežnú liečbu inými nefrotoxickými liekmi musí byť dôkladne sledovaná (pozri časť 4.5).

Pre sklon hexahydrátu sodnej soli foskarnetu chelatovať bivalentné kovové ióny môže byť podávanie Foskarnet Tillomed spojené s akútnym poklesom ionizovaného vápnika v sére, ktorý je priamoúmerný rýchlosti podávania infúzie Foskarnet Tillomed, čo sa nemusí odraziť na celkových hladinách vápnika v sére. Pred liečbou Foskarnet Tillomed a počas nej majú byť vyšetrené elektrolyty, najmä vápnik a horčík. Prípadne nedostatky majú byť skorigované.

Hexahydrát sodnej soli foskarnetu bol spojený s prípadmi predĺženia QT intervalu a zriedkavejšie s prípadmi torsade de pointes (pozri časť 4.8). Pacienti so známym existujúcim predĺžením intervalov elektrického prenosu v srdci, najmä QTc, pacienti s významnými narušeniami hladín elektrolytov (hypokaliémia, hypomagneziémia), bradykardiou, ako aj pacienti so základnými srdcovými chorobami, ako napríklad kongestívne zlyhávanie srdca, alebo pacienti užívajúci lieky, pri ktorých je známe, že predlžujú QT interval, majú byť dôkladne monitorovaní vzhľadom na zvýšené riziko komorovej arytmie. Pacienti majú byť poučení, aby okamžite hlásili akékoľvek príznaky súvisiace so srdcom.

Hexahydrát sodnej soli foskarnetu sa ukladá v zuboch, kostiach a chrupavke. Údaje u zvierat ukazujú, že ukladanie je väčšie u mladších zvierat. Bezpečnosť hexahydrátu sodnej soli foskarnetu a jeho účinky na vývoj kostry neboli u detí skúmané. Pozri časť 5.3.

S liečbou hexahydrátom sodnej soli foskarnetu boli spojené záchvaty súvisiace so zmenami hladín minerálov a elektrolytov v plazme. Boli hlásené prípady status epilepticus. Preto musia byť pacienti dôkladne sledovaní s ohľadom na takéto zmeny a ich možné následky. Môže sa vyžadovať doplnenie minerálov a elektrolytov.

Je potrebné vyhýbať sa použitiu foskarnetu v prípadoch, keď nie je znášaná nálož fyziologického roztoku (napr. kardiomyopatia).

Hexahydrát sodnej soli foskarnetu sa vo vysokých koncentráciách vylučuje v moči a môže byť spojený s významným podráždením genitálií a/alebo tvorbou vredov. Aby sa predišlo podráždeniu a tvorbe vredov, odporúča sa dôraz na osobnú hygienu a čistenie oblasti genitálií po močení.

Ak sa u pacientov vyskytne parestézia končatín alebo nevoľnosť, odporúča sa znížiť rýchlosť infúzie.

Keď sú indikované diuretiká, odporúčajú sa tiazidy.

Vývoj rezistencie: Ak podávanie Foskarnet Tillomed nevedie k odpovedi na liečbu alebo vedie k zhoršeniu stavu po počiatočnej odpovedi, môže to byť následkom zníženej citlivosti vírusov na hexahydrát sodnej soli foskarnetu. V takom prípade sa má zvážiť ukončenie liečby Foskarnet Tillomed a zmena na iný vhodný liek.

Tento liek obsahuje 1 375 mg sodíka na 250 ml fľašu, čo zodpovedá 69 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Maximálna denná dávka tohto lieku počas udržiavacej liečby (t. j. 120 mg/kg/deň) a bez riedenia u pacienta s telesnou hmotnosťou 70 kg zodpovedá 96 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka.

Maximálna denná dávka tohto lieku počas udržiavacej liečby (t. j. 120 mg/kg/deň) zriedená pomocou roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na koncentráciu 12 mg/ml pre pacienta s telesnou hmotnosťou 70 kg zodpovedá 158 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka.

Foskarnet Tillomed obsahuje veľké množstvo sodíka. Je to potrebné vziať do úvahy najmä u osôb s diétou s nízkym obsahom soli.

4.5. Liekové a iné interakcie

Keďže hexahydrát sodnej soli foskarnetu môže narušiť funkciu obličiek, môže dochádzať k ďalšej toxicite, keď sa používa v kombinácii s inými nefrotoxickými liekmi, ako sú napr. aminoglykozidy, amfotericín B, cyklosporín A, aciklovir, metotrexát a takrolimus. Navyše, keďže hexahydrát sodnej soli foskarnetu môže znižovať hladiny ionizovaného vápnika v sére, odporúča sa extrémna opatrnosť, keď sa používa súbežne s inými liečivami, u ktorých je známe, že ovplyvňujú hladiny vápnika v sére, napr. IV pentamidín. Počas súbežnej liečby hexahydrátom sodnej soli foskarnetu a IV pentamidínu boli pozorované porucha funkcie obličiek a symptomatická hypokalciémia (Trousseauove a Chvostekove prejavy). Pri kombinácii hexahydrátu sodnej soli foskarnetu s ritonavírom a/alebo saquinavirom bola hlásená abnormálna funkcia obličiek.

Vzhľadom na možné zvýšené riziko predĺženia QT intervalu a torsade de pointes sa má vyhýbať Fosarnet Tillomed v kombinácii s liekmi, pri ktorých je známe, že predlžujú QT interval, najmä antiarytmikami triedy IA (napr. chinidín) a III (napr. amiodarón, sotalol) alebo neuroleptikami. V prípade súbežného podávania sa má vykonávať dôkladné monitorovanie srdca.

So zidovudinom (AZT), ganciklovirom, didanozínom (ddI), zalcitabínom (ddC) ani probenecidom nedochádza k farmakokinetickým interakciám.

Liekové interakcie (inkompatibilita pri infúzii) sú opísané v časti 6.2.

4.6. Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve hexahydrátu sodnej soli foskarnetu na fertilitu. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku a sexuálne aktívni muži musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a až do 6 mesiacov po nej.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití hexahydrátu sodnej soli foskarnetu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Fosarnet Tillomed sa neodporúča užívať počas tehotenstva.

Laktácia

Nie sú dostatočné informácie o vylučovaní hexahydrátu sodnej soli foskarnetu do ľudského mlieka.

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie hexahydrátu sodnej soli foskarnetu do mlieka (podrobné informácie, pozri časť 5.3).

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Fosarnet Tillomed nemá byť užívaný počas dojčenia.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu foskarnetom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

4.7. Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Hexahydrát sodnej soli foskarnetu má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Následkom samotného ochorenia a pre možné nežiaduce účinky foskarnetu (ako napríklad závraty a záchvaty, pozri časť 4.8) môže byť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje narušená. Odporúča sa, aby lekár prediskutoval tento problém s pacientom a na základe stavu ochorenia a znášania lieku vyslovil odporúčanie pre individuálny prípad.

4.8. Nežiaduce účinky

Väčšina pacientov dostávajúcich Foscarnet Tillomed je závažne imunokompromitovaných a trpí závažnými vírusovými infekciami. Fyzický stav pacienta, závažnosť základného ochorenia, ďalšie infekcie a súbežné liečby prispievajú k nežiaducim účinkom pozorovaným pri používaní Foscarnet Tillomed.

Nežiaduce účinky hlásené pri používaní hexahydrátu sodnej soli foskarnetu v klinických skúšaniach a po uvedení na trh sú uvedené v tabuľke nižšie. Sú usporiadané podľa tried orgánových systémov (SOC) v poradí podľa frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Vezmite do úvahy, že v týchto klinických skúšaniach nebola konzistentne zaistená hydratácia ani venovaná pozornosť rovnováhe elektrolytov. Frekvencia niektorých nežiaducich účinkov bude nižšia, keď sa budú dodržiavať aktuálne odporúčania (pozri časti 4.2 a 4.4).

Tabuľka 4: Frekvencia nežiaducich účinkov

Trieda orgánových systémov MedDRA	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Granulocytopenia, anémia
	Časté	Leukopenia, trombocytopenia, neutropenia
	Menej časté	Pancytopenia
Poruchy imunitného systému	Časté	Sepsa
	Neznáme (z dostupných údajov)	Hypersenzitivita (vrátane anafylaktických reakcií), anafylaktoidné reakcie
Poruchy endokrinného systému	Neznáme (z dostupných údajov)	Diabetes insipidus
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Znížená chuť do jedla, hypokaliémia, hypomagneziémia, hypokalcémia
	Časté	Hyperfosfatémia, hyponatriémia, hypofosfatémia, zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, hyperkalcémia, dehydratácia
	Menej časté	Acidóza
	Neznáme (z dostupných údajov)	Hypernatriémia
Psychické poruchy	Časté	Agresivita, úzkosť, podráždenie, stav zmätenosti, depresia, nervozita
	Veľmi časté	Závraty, bolesť hlavy, parestézia

Poruchy nervového systému	Časté	Abnormálna koordinácia, záchvaty, hypoestézia, nedobrovoľné svalové sťahy, periférna neuropatia, tras
	Neznáme (z dostupných údajov)	Encefalopatia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Palpitácie, tachykardia
	Neznáme (z dostupných údajov)	Predĺženie QT intervalu v elektrokardiograme, komorová arytmia, torsade de pointes
Poruchy ciev	Časté	Hypertenzia, hypotenzia, tromboflebitída ^a
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka, nevoľnosť, vracanie
	Časté	Bolesť brucha, zápcha, dyspepsia, pankreatitída, krvácanie v gastrointestinálnom trakte
	Neznáme (z dostupných údajov)	Vredy v pažeráku
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Abnormálna funkcia pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Vyrážka
	Časté	Svrbenie
	Menej časté	Žihľavka, angioedém
	Neznáme (z dostupných údajov)	Multiformný erytém, toxická epidermálna nekrolýza, Stevens-Johnsonov syndróm ^b
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Myalgia
	Neznáme (z dostupných údajov)	Svalová slabosť, myopatia, myozitída, rabdomyolýza
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Poškodenie funkcie obličiek, akútne zlyhanie obličiek, dysúria, polyúria, proteinúria
	Menej časté	Ochorenie renálnych tubulov, glomerulonefritída, nefrotický syndróm
	Neznáme (z dostupných údajov)	Bolesť obličiek, acidóza renálnych tubulov, nekróza renálnych tubulov, akútna nekróza renálnych tubulov, kryštálová nefropatia, hematúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Časté	Diskomfort v oblasti genitálií, tvorba vredov ^c
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Asténia, zimnica, únava, pyrexia
	Časté	Nepokojnosť, opuch, bolesť na hrudníku ^d , bolesť v mieste podania injekcie, zápal miesta podania injekcie
	Neznáme (z dostupných údajov)	Extravazácia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Zvýšená hladina kreatinínu v krvi, znížená hladina hemoglobínu
	Časté	Znížený obličkový klírens kreatinínu, abnormálny elektrokardiogram, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy, zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená

		hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina lipázy
	Menej časté	Zvýšená hladina amylázy, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi

^a Bola pozorovaná tromboflebitída v periférnych žilách po infúzii nezriedeného hexahydrátu sodnej soli foskarnetu.

^b Boli hlásené prípady vezikulobulóznych erupcií vrátane multiformného erytému, toxickej epidermálnej nekrolýzy a Stevens-Johnsonovho syndrómu. Vo väčšine prípadov pacienti užívali aj iné lieky, ktoré sú spojené s toxickou epidermálnou nekrolýzou alebo Stevens-Johnsonovým syndrómom.

^c Hexahydrát sodnej soli foskarnetu je vo vysokých koncentráciách vylučovaný močom a môže byť spojený s významným podráždením a tvorbou vredov v oblasti genitálií, najmä po predĺženej liečbe.

^d Ako súčasť reakcií na infúziu hexahydrátu sodnej soli foskarnetu bola hlásená prechodná bolesť na hrudníku.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia](#) v [Prílohe V](#).

4.9. Predávkovanie

Počas používania hexahydrátu sodnej soli foskarnetu bolo hlásené predávkovanie, najväčšie bolo približne 20-násobok odporúčanej dávky. Niektoré prípady boli relatívne predávkovania, keď dávka liečiva u pacienta so zníženou funkciou obličiek nebola ihneď upravená.

Boli hlásené prípady, keď po predávkovaní nedošlo k žiadnym klinickým následkom.

Príznaky hlásené v súvislosti s predávkovaním hexahydrátom sodnej soli foskarnetu sú zhodné so známym profilom nežiaducich účinkov liečiva (pozri časť 4.8).

Hemodialýza zvyšuje elimináciu hexahydrátu sodnej soli foskarnetu a môže byť v relevantných prípadoch prínosom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, priamo pôsobiace antivirotiká, deriváty kyseliny fosfónovej, ATC kód: J05AD01.

Hexahydrát sodnej soli foskarnetu je antivírusový liek so širokým spektrom účinnosti, ktorý inhibuje všetky známe ľudské herpetické vírusy: vírus herpes simplex typov 1 a 2, ľudský herpesvírus 6, vírus varicella zoster, Epstein-Barrovej vírus a cytomegalovírus (CMV) a niektoré retrovírusy vrátane vírusu ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV) v koncentráciách neovplyvňujúcich normálny rast buniek. Hexahydrát sodnej soli foskarnetu inhibuje aj vírusovú DNA polymerázu vírusu hepatitídy B.

Hexahydrát sodnej soli foskarnetu má virostatický účinok na cytomegalovírusy a herpesvírusy, t. j. potláča množenie cytomegalovírusov a herpesvírusov, ale nedokáže ich eliminovať. Výsledky získané pomocou klinických izolátov in vitro s ohľadom na 50 % reverzibilnú inhibíciu replikácie cytomegalovírusu (IC₅₀) boli priemerne 270 μmol/l. Pri vírusoch HSV-1 a HSV-2 boli hodnoty IC₅₀ v rozsahu 10 μmol/l až 130 μmol/l. IC₅₀ na inhibíciu normálneho rastu ľudských buniek je 1 000 μmol/l hexahydrátu sodnej soli foskarnetu.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Hladiny v plazme merané v klinickom skúšaní s kontinuálnou intravenóznou infúziou 16 g/24 h (0,13 – 0,19 mg/kg telesnej hmotnosti/min) hexahydrátu sodnej soli foskarnetu sú 75 – 265 μmol foskarnetu/l (= hexahydrát sodnej soli foskarnetu 22,5 – 79,5 mg/l). Pri kontinuálnej infúzii sa ustálený stav dosiahol po približne 2 dňoch.

Distribúcia

Koncentračno-časový profil v plazme pomocou multikompartmentného modelu sa používa na opis situácie po jednom IV podaní hexahydrátu sodnej soli foskarnetu u ľudí. Distribučný objem je 0,4 – 0,6 l/kg telesnej hmotnosti a koncentrácia dosiahnutá v likvore je 10 – 70 % koncentrácie v plazme. Väzba na plazmatické proteíny je nižšia ako 20 %.

Biotransformácia

Hexahydrát sodnej soli foskarnetu nie je metabolizovaný.

Eliminácia

Hexahydrát sodnej soli foskarnetu sa vylučuje výhradne obličkami prostredníctvom glomerulárnej filtrácie a tubulárnej sekrécie. Obličkový klírens je rádovo 150 ml/min. Polčas rozpadu v plazme pri normálnej funkcii obličiek je 2 až 4 hodiny.

Konečný polčas je 1 až 8 dní, pravdepodobne v dôsledku pomalého uvoľňovania hexahydrátu sodnej soli foskarnetu z kostí.

Tabuľka 5 uvádza farmakokinetické parametre, ktoré boli stanovené pre začiatočnú liečbu infekcií CMV u pacientov s AIDS pre podávanie hexahydrátu sodnej soli foskarnetu dvakrát denne a trikrát denne.

Tabuľka 5

Parameter	Denná dávka 60 mg/kg telesnej hmotnosti 3-krát denne každých 8 hodín*	Denná dávka 90 mg/kg telesnej hmotnosti 2-krát denne každých 12 hodín*
C _{max} pri distribučnej rovnováhe (μM)	589 \pm 192 (24)	623 \pm 132 (19)
C _{min} pri distribučnej rovnováhe (μM)	114 \pm 91 (14)	63 \pm 57 (17)
Distribučný objem (l/kg)	0,41 \pm 0,13 (12)	0,52 \pm 0,20 (18)
Polčas rozpadu v plazme (h)	4,0 \pm 2,0 (24)	3,3 \pm 1,4 (18)
Celkový telesný klírens (l/h)	6,2 \pm 2,1 (24)	7,1 \pm 2,7 (18)
Renálny klírens (l/h)	5,6 \pm 1,9 (5)	6,4 \pm 2,5 (13)
Pomer CSF/plazma	0,69 \pm 0,19 (9)**	0,66 \pm 0,11 (5)***

* Priemer \pm smerodajná odchýlka (počet vyšetrených pacientov) pre každý parameter

** 50 mg/kg telesnej hmotnosti každých 8 hodín počas 28 dní, vzorky boli odobrané 3 hodiny po ukončení jednohodinovej infúzie

*** 90 mg/kg telesnej hmotnosti každých 12 hodín počas 28 dní, vzorky boli odobrané 1 hodinu po ukončení dvojhodinovej infúzie

5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti

Chronická toxicita

Štúdie chronickej toxicity ukázali, že cieľovými orgánmi pre toxické účinky sú obličky a kosti.

Po podaní vysokých i.v. dávok (15 a 180 mg/kg telesnej hmotnosti) boli pozorované tubulárne atrofie u psov a potkanov. Mechanizmus účinku pri poškodení obličiek je v súčasnosti neznámy.

Boli opísané osteologické zmeny, ako napríklad zvýšená osteoklastová aktivita a resorpcia kostí. Približne 20 % podaného lieku sa vstrebáva do kostí a chrupavky, ukladanie je vyššie u mladých

a rastúcich zvierat. Tento účinok bol pozorovaný len u psov. Jedným vysvetlením týchto zmien môže byť to, že hexahydrát sodnej soli foskarnetu je obsiahnutý v hydroxyapatite pre jeho štruktúrnú podobnosť s fosfátom.

Autorádiografické štúdie ukázali, že hexahydrát sodnej soli foskarnetu má jasnú afinitu ku kostnému tkanivu. Štúdie regenerácie ukázali, že kostné zmeny sú reverzibilné. Ukázalo sa, že hexahydrát sodnej soli foskarnetu ovplyvňuje vývoj zubnej skloviny u myši a potkanov. Účinky tohto ukladania na vývoj kostry neboli študované.

Ďalšie menej časté nálezy boli znížená koncentrácia hemoglobínu a narušenie amelogenézy rezákov u potkanov (6-mesačná štúdia).

Karcinogenita

Karcinogénny potenciál hexahydrátu sodnej soli foskarnetu bol skúmaný u myši a potkanov po perorálnom podaní (250, resp. 500 mg/kg telesnej hmotnosti). U myši ani potkanov sa neobjavili žiadne indikácie karcinogénnych účinkov.

Vzhľadom na inhibičné vplyvy hexahydrátu sodnej soli foskarnetu na DNA polymerázu a súvisiacu genotoxicitu pri vysokých koncentráciách nemožno vylúčiť karcinogénny potenciál dlhodobého používania vysokodávkovej infúznej liečby hexahydrátom sodnej soli foskarnetu.

Mutagenita

S hexahydrátom sodnej soli foskarnetu sa vykonali nasledujúce testy mutagenity:

Amesov test, test lymfómu u myši, SCE test a test chromozómových aberácií na CHO bunkách, test transformácie buniek a mikrojadrový test u myši.

Hexahydrát sodnej soli foskarnetu nevykázal žiadne genotoxické účinky v Amesovom teste, teste lymfómu u myši ani pri stanovení SCE na CHO bunkách. Zistilo sa, že frekvencia chromozómových aberácií na CHO bunkách bola pri vyšších koncentráciách foskarnetu (3,3 mmol/l bez metabolickej aktivácie a 10 mmol/l s metabolickou aktiváciou) zvýšená. Hexahydrát sodnej soli foskarnetu bol aktívny aj v teste transformácie buniek.

V mikrojadrovom teste pri dávke hexahydrátu sodnej soli foskarnetu 175 mg/kg telesnej hmotnosti IV neboli žiadne známky štatisticky významného zvýšenia v počte polychromatických erytrocytov s mikrojadrami, ale zistili sa pri maximálnej znesiteľnej dávke hexahydrátu sodnej soli foskarnetu 350 mg/kg telesnej hmotnosti i.v.

Výsledky týchto štúdií naznačujú genotoxický potenciál tejto látky pri vysokých dávkach.

Reprodukčná toxikológia

Štúdie teratogenity u potkanov a králikov ukázali zvýšenú incidenciu kostrových abnormalít po podaní hexahydrátu sodnej soli foskarnetu. Štúdia fertility u potkanov a peri- a postnatálna štúdia u potkanov nepreukázala žiadne nežiaduce účinky, ktoré by mohli byť pripísané hexahydrátu sodnej soli foskarnetu. V týchto štúdiách sa podával hexahydrát sodnej soli foskarnetu subkutánne v rozsahoch dávok až do 75 alebo 150 mg/kg telesnej hmotnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1. Zoznam pomocných látok

Kyselina chlorovodíková, zriedená (na úpravu pH)

Voda na injekcie

6.2. Inkompatibility

Foscarnet Tillomed nie je kompatibilný s $\geq 30\%$ roztokom glukózy, Ringerovým acetátom, amfotericínom B, aciklovirom sodným, ganciklovirom, pentamidíniom-zetionátom, trimetoprim-sulfametoxazolom ani vankomycíniom-chloridom. Foscarnet Tillomed nie je kompatibilný ani s roztokmi elektrolytov, ktoré obsahujú bivalentné katióny, ako napr. Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} . Odporúča sa, aby v rovnakej hadičke neboli súbežne podávané iné lieky.

Foscarnet Tillomed sa nemá súbežne podávať s inými liekmi cez rovnakú infúznú kanylu.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3. Čas použiteľnosti

Neotvorené:

2 roky

Po otvorení:

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite, pokiaľ metóda otvárania nevylučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa nepoužije ihneď, čas skladovania a podmienky počas používania sú zodpovednosťou používateľa.

Po zriedení:

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania boli preukázané na 36 hodín pri teplotách 2 – 8 °C a 20 – 25 °C, keď je roztok zriedený z 24 mg/ml na 12 mg/ml hexahydrátu sodnej soli foscarnetu v PVC vakoch.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, čas skladovania počas používania a podmienky pred použitím sú zodpovednosťou používateľa a normálne nebudú dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C, pokiaľ nedošlo k zriadeniu v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávajte v chladničke alebo mrazničke.

Foscarnet Tillomed sa nemá skladovať pri teplote nižšej ako 8 °C, keďže pri nižších teplotách môže dochádzať k precipitácii. Precipitácia pretrváva, aj ak je infúzny roztok zmrazený a znova rozmrazený. Foscarnet Tillomed možno znova pripraviť na použitie, ak bol omylom skladovaný pri chladničkej teplote alebo bol infúzny roztok vystavený teplotám pod bodom mrazu. Fľaša sa má potom niekoľkokrát dôrazne pretrepať a skladovať pri izbovej teplote 4 hodiny, kým sa všetky precipitáty úplne nerozpustia. Podmienky uchovávania po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5. Druh obalu a obsah balenia

250 ml infúzneho roztoku v sklenenej fľaši a brómbutylová gumová zátka s hliníkovým tesnením a plastovým odklápacím uzáverom.

Veľkosť balenia: 1 fľaša a 10 fliaš

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6. Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Každá fľaša lieku Foscarnet Tillomed sa má použiť len na liečbu jedného pacienta pomocou jednej infúzie.

Pri infúzii do periférnych žíl sa má roztok pred použitím zriediť z 24 mg/ml hexahydrátu sodnej soli foskarnetu na 12 mg/ml hexahydrátu sodnej soli foskarnetu pomocou 50 mg/ml (5 %) roztoku glukózy alebo 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného.

Jednotlivo podávané dávky lieku Foscarnet Tillomed majú byť asepticky prenesené do plastových infúzných vakov (PVC vaky) nemocničným lekárnikom a zriedené rovnakými dielmi 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného alebo 50 mg/ml (5 %) roztoku glukózy.

Neúmyselný kontakt hexahydrátu sodnej soli foskarnetu s kožou a očami môže spôsobiť miestne podráždenie a pálenie. Zasiahnutá oblasť sa má opláchnuť množstvom vody.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstrasse 5/5a
12529 Schönefeld
Nemecko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

42/0287/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2022