

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

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

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

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

| Dávkování hexahydrátu sodné soli foscarnetu *            |                                                                             |                |                                                                              |                |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Clearance kreatininu<br>(ml/min/kg tělesné<br>hmotnosti) | 90 mg/kg tělesné<br>hmotnosti<br>(délka podání<br>infuze:<br>min. 2 hodiny) | V intervalech: | 120 mg/kg<br>tělesné hmotnosti<br>(délka podání<br>infuze:<br>min. 2 hodiny) | V intervalech: |
| > 1,4                                                    | 90                                                                          | 24 Hodin       | 120                                                                          | 24 hodin       |
| $1,4 \geq - > 1$                                         | 70                                                                          | 24 Hodin       | 90                                                                           | 24 hodin       |
| $1 \geq - > 0,8$                                         | 50                                                                          | 24 Hodin       | 65                                                                           | 24 hodin       |
| $0,8 \geq - > 0,6$                                       | 80                                                                          | 48 Hodin       | 105                                                                          | 48 hodin       |
| $0,6 \geq - > 0,5$                                       | 60                                                                          | 48 Hodin       | 80                                                                           | 48 hodin       |
| $0,5 \geq - \geq 0,4$                                    | 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<br>(ml/min/kg tělesné<br>hmotnosti) | 40 mg/kg tělesné<br>hmotnosti (délka<br>podání infuze:<br>min. 1 hodinu) | V intervalech: |
| > 1,4                                                    | 40                                                                       | 8 hodin        |
| $1,4 \geq - > 1$                                         | 30                                                                       | 8 hodin        |
| $1 \geq - > 0,8$                                         | 20                                                                       | 8 hodin        |
| $0,8 \geq - > 0,6$                                       | 25                                                                       | 12 hodin       |
| $0,6 \geq - > 0,5$                                       | 20                                                                       | 12 hodin       |
| $0,5 \geq - \geq 0,4$                                    | 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 uchovávání roztoku připraveného k použití viz body 6.2 a 6.4.

#### Hydratace

Renální toxicitu hexahydrátu sodné soli foscarnetu 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 současné léčbě jinými nefrotoickými léčivými přípravky musí být pečlivě monitorována funkce ledvin (viz bod 4.5).

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

S léčbou hexahydrátem sodné soli foscarnetu 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 parestzie 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 hypokalcemie (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 Foscarnet 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 Foscarnet 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 Foscarnet 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**

| <b>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA</b> | <b>Frekvence</b> | <b>Nežádoucí příhoda</b>                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 <sup>a</sup>                                                                                                               |
| 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 <sup>b</sup>                                                                      |
| 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 <sup>c</sup>                                                                                                                                                   |
| Celkové poruchy a reakce aplikace v místě | Velmi časté | Astenie, zimnice, únava, pyrexie                                                                                                                                                                        |
|                                           | Časté       | Malátnost, otoky, bolest na hrudi <sup>d</sup> , 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                                                                                                                                      |

<sup>a</sup> Po infuzi neředěného roztoku hexahydrátu sodné soli foskarnetu byla pozorována tromboflebitida periferních žil.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> 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](http://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-Barr* 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  $\mu\text{mol}$  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<br>60 mg/kg tělesné<br>hmotnosti každých<br>8 hodin* | Dvakrát denně dávka<br>90 mg/kg tělesné<br>hmotnosti každých<br>12 hodin * |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| C <sub>max</sub> v distribuční rovnováze (μM) | 589 ± 192 (24)                                                      | 623 ± 132 (19)                                                             |
| C <sub>min</sub> 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 myší 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 myší a potkanů po perorálním podání (250 a 500 mg/kg tělesné hmotnosti). U myší 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 myšího 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 myšího 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. Inkompatibilita**

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  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ . 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:

2 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 Foscarnet 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 Foscarnet 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 Foscarnet 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 Foscarnet 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**

7. 3. 2023