

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Foscarnet sodium hexahydrate Tillomed, 24 mg/mL, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mL roztworu do infuzji zawiera 24 mg foscarnetu sodowego sześciowodnego.
Każda butelka o pojemności 250 mL zawiera 6000 mg foscarnetu sodowego sześciowodnego

Każda butelka 250 mL zawiera 1375 mg (60 mmol) sodu stanowiącej składnik substancji czynnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Klarowny i bezbarwny roztwór, praktycznie wolny od cząstek stałych

pH: Od 7,2 do 7,6

Osmolalność: Od 240 mOsmol/kg do 300 mOsmol/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Foscarnet sodium hexahydrate Tillomed należy stosować wyłącznie u pacjentów z zespołem nabytego niedoboru odporności (ang. *acquired immunodeficiency syndrome*, AIDS).

- Choroba zagrażająca życiu lub wzrokowi wywołana przez wirus cytomegalii (ang. *cytomegalovirus*, CMV). Leczenie produktem leczniczym Foscarnet sodium hexahydrate Tillomed należy stosować tylko w przypadku wykrycia wirusa cytomegalii.

- W ostrych zakażeniach śluzówkowo-skórnych wywołanych przez wirusy opryszczki pospolitej (łac. *herpes simplex virus*, HSV) oporne na acyklowir. Leczenie produktem leczniczym Foscarnet sodium hexahydrate Tillomed należy zastosować, jeśli nie ma medycznie akceptowalnych alternatyw terapeutycznych. Ze względu na profil ryzyka substancji czynnej wymagane jest ścisłe wskazanie.

W przypadku nawrotu konieczne należy sprawdzić oporność na acyklowir.

Bezwzględnie należy przestrzegać ogólnie przyjętych wytycznych dotyczących właściwego stosowania leków w leczeniu zakażeń wirusem cytomegalii lub wirusem opryszczki pospolitej u pacjentów zakażonych wirusem HIV.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Podanie dożylnie.

Dawkowanie

Zakażenie CMV:

Dorośli:

Terapia indukcyjna

W leczeniu zakażenia CMV sześciowodną sól sodową foscarnetu można podawać w dawce 60 mg/kg masy ciała 3 razy na dobę (= Foscarnet sodium hexahydrate Tillomed 2,5 mL/kg masy ciała trzy razy na dobę) co 8 godzin lub w dawce 90 mg/kg mc. dwa razy na dobę (Foscarnet sodium hexahydrate Tillomed 3,75 mL/kg mc. dwa razy na dobę) co 12 godzin.

Czas trwania infuzji foscarnetu sodowego sześciowodnego w dawce 60 mg/kg masy ciała nie może być krótszy niż 1 godzina, a w dawce 90 mg/kg masy ciała nie może być krótszy niż 2 godziny (patrz „sposób podawania”).

Terapia podtrzymująca:

Aby zapobiec nawrotom zakażenia CMV, podaje się infuzję foscarnetu sodowego sześciowodnego w dawce 90–120 mg/kg masy ciała (= Foscarnet sodium hexahydrate Tillomed 3,75–5 mL/kg masy ciała) raz na dobę przez 2 godziny.

Leczenie należy rozpocząć od dawki 90 mg foscarnetu sodowego sześciowodnego/kg mc. i można ją zwiększyć do 120 mg foscarnetu sodowego sześciowodnego/kg mc., jeśli zapalenie siatkówki postępuje, a produkt leczniczy Foscarnet sodium hexahydrate Tillomed jest dobrze tolerowany.

Pacjenci, u których progresja zapalenia siatkówki wystąpi podczas leczenia podtrzymującego, mogą być ponownie leczeni według schematu indukcyjnego. Po ustabilizowaniu się stanu pacjenta można rozpocząć terapię podtrzymującą sześciowodną solą sodową foscarnetu.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania foscarnetu sodowego sześciowodnego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Więcej informacji, patrz punkty 4.4 i 5.3.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ sześciowodna sól sodowa foscarnetu jest wydalana przez nerki, należy pamiętać, że czynność nerek może być zaburzona u pacjentów w podeszłym wieku pomimo prawidłowego stężenia kreatyniny w surowicy. Czynność nerek ocenia się poprzez obliczenie klirensu kreatyniny. W przypadku stosowania foscarnetu sodowego sześciowodnego u osób w podeszłym wieku obowiązują takie same modyfikacje dawki, jak opisano w części „Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek” w Tabelach 1 i 2.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W przypadku zaburzeń czynności nerek dawkę należy dostosować do klirensu kreatyniny (patrz Tabela 1 i 2). Czynność nerek należy monitorować na początku terapii i regularnie w trakcie leczenia, a dawkę należy odpowiednio obliczyć (patrz punkt 4.4).

Klirens kreatyniny można obliczyć na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy w następujący sposób:

Mężczyźni: $Cl_{\text{kreat.}} [\text{mL/min/kg}] = \frac{140 - \text{wiek} [\text{lata}]}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl)}}$

Kobiety: $Cl_{\text{kreat.}} [\text{mL/min/kg}] = 0,85 \times Cl_{\text{kreat.}} \text{ u mężczyzn}$

Tabela. 1 Schemat dawkowania u osób z niewydolnością nerek w przypadku początkowego leczenia zakażenia CMV

	Dawka foskarnetu sodowego sześciowodnego*			
Klirens kreatyniny (mL/min/kg mc.)	90 mg/kg mc. (czas trwania infuzji: min. 2 godziny)	W odstępach co:	60 mg/kg mc. (czas trwania infuzji: min. 1 godzina)	W odstępach co:
> 1,4	90	12 godzin	60	8 godzin
$1,4 \geq - > 1$	70	12 godzin	45	8 godzin
$1 \geq - > 0,8$	50	12 godzin	35	8 godzin
$0,8 \geq - > 0,6$	80	24 godzin	40	12 godzin
$0,6 \geq - > 0,5$	60	24 godzin	30	12 godzin
$0,5 \geq - \geq 0,4$	50	24 godzin	25	12 godzin
< 0,4	Brak zaleceń dotyczących terapii			

Tabela. 2 Schemat dawkowania u osób z niewydolnością nerek w przypadku podtrzymującego leczenia zakażenia CMV.

	Dawka foskarnetu sodowego sześciowodnego*			
Klirens kreatyniny (mL/min/kg mc.)	90 mg/kg mc. (Czas trwania infuzji: min. 2 godziny)	Co:	120 mg/kg mc. (Czas trwania infuzji: min. 2 godziny)	Co:
> 1,4	90	24 godzin	120	24 godzin
$1,4 \geq - > 1$	70	24 godzin	90	24 godzin
$1 \geq - > 0,8$	50	24 godzin	65	24 godzin
$0,8 \geq - > 0,6$	80	48 godzin	105	48 godzin
$0,6 \geq - > 0,5$	60	48 godzin	80	48 godzin
$0,5 \geq - \geq 0,4$	50	48 godzin	65	48 godzin
< 0,4	Brak zaleceń dotyczących terapii			

* Uwaga: Dane bazują na badaniach farmakokinetyki po podaniu pojedynczej dawki foskarnetu sodowego sześciowodnego pacjentom z różnym stopniem zaburzenia czynności nerek.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Fosbornet sodium hexahydrate Tillomed u pacjentów dializowanych, ponieważ nie opracowano wytycznych dotyczących dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Czas trwania leczenia

Czas trwania terapii indukcyjnej zakażenia CMV zależy od odpowiedzi klinicznej i wynosi zwykle około 2 do 3 tygodni.

Aby zapobiec nawrotom, później przechodzi się do terapii podtrzymującej. Ta terapia trwa dłużej, co najmniej 6 miesięcy, ale może trwać nawet dożywotnio.

Decyzja o przerwaniu terapii podtrzymującej powinna się opierać na ogólnie przyjętych aktualnych wytycznych terapeutycznych.

Zakażenie wirusem opryszki pospolitej:

Dawkowanie

Dorośli:

Zakażenia wirusem opryszki pospolitej odporne na acyklowir leczone są sześciowodną solą sodową foscarnetu w dawce 40 mg/kg masy ciała 3 razy na dobę (= 3 razy 1,7 mL Foscarnet sodium hexahydrate Tillomed/kg mc.), 3 razy na dobę co 8 godzin.

Czas trwania infuzji nie może być krótszy niż 1 godzina (patrz „Sposób podawania”)

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania foscarnetu sodowego sześciowodnego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Więcej informacji, patrz punkty 4.4 i 5.3.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ sześciowodna sól sodowa foscarnetu jest wydalana przez nerki, należy pamiętać, że czynność nerek może być zaburzona u pacjentów w podeszłym wieku pomimo prawidłowego stężenia kreatyniny w surowicy. Czynność nerek określa się poprzez obliczenie klirensu kreatyniny. W przypadku stosowania soli sodowej foscarnetu u osób w podeszłym wieku, stosuje się takie same dawki, jak opisano w punkcie „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”, w Tabeli 3.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Jeśli czynność nerek jest zaburzona, należy dostosować dawkowanie na podstawie klirensu kreatyniny (patrz Tabela 3; w celu obliczenia klirensu kreatyniny patrz wzór w punkcie dotyczącym zakażenia CMV). Czynność nerek należy monitorować na początku terapii i regularnie w trakcie leczenia, a dawkę należy odpowiednio obliczyć.

Tabela 3: Schemat dawkowania w przypadku niewydolności nerek w leczeniu zakażenia wirusem opryszczki pospolitej

	Dawka foscarnetu sodowego sześciowodnego*	
Klirens kreatyniny (mL/min/kg mc.)	40 mg/kg mc. (czas trwania infuzji: min. 1 godzina)	Co:
> 1,4	40	8 godzin
1,4 ≥ - > 1	30	8 godzin
1 ≥ - > 0,8	20	8 godzin
0,8 ≥ - > 0,6	25	12 godzin
0,6 ≥ - > 0,5	20	12 godzin
0,5 ≥ - ≥ 0,4	15	12 godzin
< 0,4	Brak zaleceń dotyczących terapii	

* Uwaga: Dane bazują na badaniach farmakokinetyki po podaniu pojedynczej dawki foscarnetu sodowego sześciowodnego pacjentom z różnym stopniem zaburzenia czynności nerek.

Nie zaleca się stosowania foscarnetu sodowego sześciowodnego u pacjentów dializowanych, ponieważ nie opracowano wytycznych dotyczących dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Czas trwania leczenia

Terapię zakażenia wirusem opryszczki pospolitej opornego na acyklowir należy prowadzić aż do całkowitej remisji zmian (całkowita reepitelializacja). Zwykle wymaga to leczenia przez 2 do 3 tygodni. Jeśli nie ma skutku po 1-tygodniowym okresie terapii, dalszą terapię należy krytycznie ocenić pod kątem stosunku korzyści do ryzyka.

Zapobieganie nawrotom po zakażeniu wirusem opryszczki pospolitej opornym na acyklowir za pomocą foscarnetu sodowego sześciowodnego nie zostało odpowiednio zbadane. W przypadku nawrotu, konieczna jest ocena oporności.

Sposób podawania

Produktu leczniczego Foscarnet sodium hexahydrate Tillomed **nie** należy podawać w postaci krótkotrwałego wstrzyknięcia dożylnego.

W przypadku wlewu do żył centralnych, rozcieńczanie roztworu do infuzji nie jest konieczne. W przypadku wlewu do żyły obwodowej, roztwór do infuzji należy rozcieńczyć przed użyciem. Instrukcje dotyczące rozcieńczania znajdują się w punkcie 6.6.

Więcej informacji na temat przygotowania i przechowywania roztworu gotowego do użycia, patrz punkty 6.2 i 6.4.

Nawodnienie

Toksyczny wpływ foscarnetu sodowego sześciowodnego na nerki można zmniejszyć poprzez przyjmowanie odpowiednich ilości płynów. Przed pierwszym podaniem produktu leczniczego Foscarnet sodium hexahydrate Tillomed należy wytworzyć odpowiednią diurezę, podając 0,5 litra – 1,0 litra 0,9% roztworu chlorku sodu. Następnie w przypadku każdej infuzji należy podać 0,5 litra – 1,0 litra 0,9% roztworu chlorku sodu. U pacjentów, którzy dobrze przestrzegają zaleceń, odpowiednią ilość płynów można również podawać doustnie. Klinicznie jawny niedobór płynów należy wyrównać przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Foscarnet sodium hexahydrate Tillomed.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Foscarnet sodium hexahydrate Tillomed należy stosować ostrożnie u pacjentów z pogorszoną czynnością nerek. Ponieważ zaburzenia czynności nerek mogą wystąpić w dowolnym momencie podczas podawania produktu leczniczego Foscarnet sodium hexahydrate Tillomed, stężenie kreatyniny w surowicy należy monitorować co drugi dzień podczas terapii indukcyjnej i raz w tygodniu podczas terapii podtrzymującej, a odpowiednią modyfikację dawki należy przeprowadzić na podstawie czynności nerek. U wszystkich pacjentów należy utrzymywać odpowiednie nawodnienie (patrz punkt 4.2). Należy uważnie monitorować czynność nerek u pacjentów z chorobą nerek lub otrzymujących jednocześnie inne produkty lecznicze o działaniu nefrotoksycznym (patrz punkt 4.5).

Ze względu na zdolność foscarnetu sodowego sześciowodnego do chelatowania jonów metali dwuwartościowych, takich jak wapń, podawanie produktu leczniczego Foscarnet sodium hexahydrate Tillomed może wiązać się z ostrym zmniejszeniem stężenia jonów wapnia w surowicy, proporcjonalnym do szybkości wlewu produktu leczniczego Foscarnet sodium hexahydrate Tillomed, co może nie być odzwierciedlone w całkowitym poziomie wapnia w surowicy. Stężenia elektrolitów, zwłaszcza wapnia i magnezu, należy ocenić przed leczeniem i w trakcie leczenia produktem Foscarnet sodium hexahydrate Tillomed oraz skorygować niedobory.

Sześciowodna sól sodowa foskarnetu była związana z przypadkami wydłużenia odstępu QT i, rzadziej, z przypadkami zaburzeń rytmu typu torsade de pointes (patrz punkt 4.8). Pacjenci ze stwierdzonym wydłużeniem odstępów przewodzenia serca, zwłaszcza QTc, pacjenci z istotnymi zaburzeniami elektrolitowymi (hipokaliemia, hipomagnezemia), bradykardią, jak również pacjenci z chorobami serca, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, lub którzy przyjmują leki wydłużające odstęp QT powinni być uważnie obserwowani ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia arytmii komorowych. Należy pouczyć pacjentów, aby niezwłocznie zgłaszali wszelkie objawy ze strony serca.

Sześciowodna sól sodowa foskarnetu odkłada się w zębach, kościach i chrząstkach. Dane z badań na zwierzętach wskazują, że odkładanie się jest bardziej nasilone u młodszych zwierząt. Nie badano bezpieczeństwa stosowania foskarnetu sodowego sześciowodnego ani jej wpływu na rozwój szkieletu u dzieci. Patrz punkt 5.3.

Napady drgawkowe związane ze zmianami w stężeniach minerałów i elektrolitów w osoczu są związane z leczeniem sześciowodną solą sodową foskarnetu. Zgłaszano przypadki stanu padaczkowego. Dlatego pacjenci muszą być uważnie obserwowani pod kątem takich zmian i ich możliwych następstw. Może wystąpić konieczność suplementacji minerałami i elektrolitami.

Należy unikać stosowania foskarnetu, gdy obciążenie solą fizjologiczną nie jest tolerowane (np. w kardiomiopatii)

Sześciowodna sól sodowa foskarnetu jest wydalany w dużych stężeniach z moczem, co może wiązać się ze znacznym podrażnieniem i/lub owrzodzeniem narządów płciowych. Aby zapobiec podrażnieniom i owrzodzeniu, zaleca się szczególną dbałość o higienę osobistą oraz mycie okolic narządów płciowych po oddaniu moczu.

Jeśli u pacjenta wystąpią parestezje kończyn lub nudności, zaleca się zmniejszenie szybkości infuzji.

Jeśli wskazane są leki moczopędne, zalecane są tiazydy.

Rozwój oporności: Jeśli podanie produktu leczniczego Foscartet sodium hexahydrate Tillomed nie prowadzi do wystąpienia odpowiedzi terapeutycznej lub prowadzi do pogorszenia stanu po początkowej odpowiedzi, może to wynikać ze zmniejszonej wrażliwości wirusów na sześciowodną sól sodową foskarnetu. W takim przypadku należy rozważyć przerwanie terapii produktem leczniczym Foscartet sodium hexahydrate Tillomed i zmianę na inny, odpowiedni produkt leczniczy.

Ten produkt leczniczy zawiera 1375 mg sodu w butelce o pojemności 250 mL, co odpowiada 69% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Maksymalna dawka dobową tego produktu podczas terapii podtrzymującej (tj. 120 mg/kg mc./dobę) i bez rozcieńczania dla pacjenta o masie ciała 70 kg odpowiada 96% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki sodu.

Maksymalna dawka dobową tego produktu podczas terapii podtrzymującej (tj. 120 mg/kg mc./dobę) i rozcieńczonego roztworem chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) do stężenia 12 mg/mL dla pacjenta o masie ciała 70 kg odpowiada 158% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki sodu.

Foscartet sodium hexahydrate Tillomed ma wysoką zawartość sodu. Należy to uwzględnić zwłaszcza w przypadku osób na diecie niskosodowej.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ponieważ sześciowodna sól sodowa foscarnetu może zaburzać czynność nerek, może wystąpić toksyczność addycyjna w przypadku stosowania w skojarzeniu z innymi lekami nefrotoksycznymi, takimi jak aminoglikozydy, amfoterycyna B, cyklosporyna A, acyklowir, metotreksat i takrolimus. Ponadto, ponieważ sześciowodna sól sodowa foscarnetu może obniżać stężenie jonów wapnia w surowicy, zaleca się szczególną ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowaniu z innymi substancjami czynnymi, o których wiadomo, że wpływają na stężenie wapnia w surowicy, takimi jak pentamidyna podawana dożylnie. Podczas jednoczesnego leczenia sześciowodną solą sodową foscarnetu i podawaną dożylnie pentamidyną obserwowano zaburzenia czynności nerek i objawową hipokalcemię (objawy Trousseau i Chvostka). Nieprawidłową czynność nerek zgłaszano w związku ze stosowaniem foscarnetu sodowego sześciowodnego w skojarzeniu z rytonawirem i/lub sakwinawirem.

Ze względu na możliwe zwiększone ryzyko wydłużenia odstępu QT i zaburzeń rytmu typu torsade de pointes, stosowania produktu leczniczego Foscarnet sodium hexahydrate Tillomed należy unikać podczas stosowania leków wydłużających odstępy QT, zwłaszcza z klasy IA (np. chinidyna) i III (np. amiodaron, sotalol), leków przeciwaritmicznych lub neuroleptycznych substancji czynnych. W przypadku równoczesnego podawania należy uważnie monitorować pracę serca.

Nie występują interakcje farmakokinetyczne z zydowudyną (AZT), gancyklowirem, didanozyną (ddI), zalcytabiną (ddC) lub probenecydem.

Interakcje farmaceutyczne (niezgodności podczas infuzji) opisano w punkcie 6.2.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu foscarnetu sodowego sześciowodnego na płodność.

W badaniach na zwierzętach nie zaobserwowano wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni aktywni seksualnie muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie terapii i do 6 miesięcy po jej zakończeniu.

Ciąża

Nie ma dostępnych danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania foscarnetu sodowego sześciowodnego u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Foscarnet sodium hexahydrate Tillomed w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie ma wystarczających informacji na temat przenikania foscarnetu sodowego sześciowodnego do mleka ludzkiego.

Dostępne dane farmakodynamiczne/toksikologiczne dotyczące zwierząt wykazały przenikanie foscarnetu sodowego sześciowodnego do mleka (szczegóły, patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt.

Nie należy stosować produktu leczniczego Foscarnet sodium hexahydrate Tillomed w okresie karmienia piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią lub też czy przerwać/odstawić leczenie foscarnetem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z terapii dla matki.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Sześciowodna sól sodowa foscarnetu ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze względu na samą chorobę i możliwe działania niepożądane foscarnetu (takie, jak zawroty głowy i drgawki; patrz punkt 4.8), zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zaburzona. Zaleca się, aby lekarz omówił ten problem z pacjentem i udzielił indywidualnego zalecenia na podstawie nasilenia choroby oraz tolerancji leku.

4.8. Działania niepożądane

Większość pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Foscarnet sodium hexahydrate Tillomed ma poważnie obniżoną odporność i ma poważne infekcje wirusowe. Stan fizyczny pacjenta, nasilenie choroby podstawowej, inne infekcje i jednoczesne terapie przyczyniają się do działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania produktu leczniczego Foscarnet sodium hexahydrate Tillomed.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania foscarnetu sodowego sześciowodnego w trakcie badań klinicznych i w okresie nadzoru po wprowadzeniu do obrotu. Są one wymienione według klasyfikacji układów i narządów (SOC) oraz według częstości występowania z zastosowaniem następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Należy pamiętać, że w tych badaniach klinicznych nawadnianie i kontrolowanie równowagi elektrolitowej nie były konsekwentnie stosowane; częstość występowania niektórych działań niepożądanych będzie mniejsza, jeśli przestrzegane będą aktualne zalecenia (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Tabela 4: Częstość występowania działań niepożądanych.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Granulocytopenia, niedokrwistość
	Często	Leukopenia, trombocytopenia, neutropenia
	Niezbyt często	Pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Posocznica
	Nieznana	Nadwrażliwość (w tym reakcje anafilaktyczne), reakcje anafilaktoidalne
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	Moczówka prosta
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszony apetyt, hipokaliemia, hipomagnezemia, hipokalcemia
	Często	Hiperfosfatemia, hiponatremia, hipofosfatemia, zwiększenie aktywności

		fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mL eczanowej we krwi, hiperkalcemia, odwodnienie
	Niezbyt często:	Kwasica
	Nieznana	Hipernatremia
Zaburzenia psychiczne	Często	Agresja, lęk, pobudzenie, stan dezorientacji, depresja, nerwowość
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy, ból głowy, parestezje
	Często	Nieprawidłowa koordynacja, drgawki, niedoczulica, mimowolne skurcze mięśni, neuropatia obwodowa, drżenie
	Nieznana	Encefalopatia
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca, tachykardia
	Nieznana	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, arytmia komorowa, torsade de pointes
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie, niedociśnienie, zakrzepowe zapalenie żył ^a
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, nudności, wymioty
	Często	Ból brzucha, zaparcia, niestrawność, zapalenie trzustki, krwawienie z przewodu pokarmowego
	Nieznana	Wrzód przełyku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka
	Często	Świąd
	Niezbyt często	Pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy
	Nieznana	Rumień wielopostaciowy, toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona ^b
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle mięśni
	Nieznana	Oslabienie mięśni, miopatia, zapalenie mięśni, rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek, bolesne oddawanie moczu, wielomocz, białkomocz
	Niezbyt często:	Choroba kanalików nerkowych, kłębuszkowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy
	Nieznana	Ból nerek, kwasica kanalików nerkowych, martwica kanalików nerkowych, ostra martwica kanalików nerkowych, nefropatia krystaliczna, krwimocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Dyskomfort i owrzodzenie narządów płciowych ^c
	Bardzo często	Astenia, dreszcze, zmęczenie, gorączka

Zdarzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Złe samopoczucie, obrzęk, ból w klatce piersiowej ^d , ból w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia
	Nieznana	Wynacznienie
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zmniejszone stężenie hemoglobiny
	Często	Zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny, nieprawidłowy elektrokardiogram, zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności lipazy
	Niezbyst często	Zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi

^a Obserwowano zakrzepowe zapalenie żył obwodowych po infuzji nierozcieńczonego roztworu foskarnetu sodowego sześciowodnego.

^b Zgłaszano przypadki wykwitów pęcherzykowych, w tym rumienia wielopostaciowego, toksycznej martwicy naskórka i zespołu Stevensa-Johnsona. W większości przypadków pacjenci przyjmowali inne leki, które wiązały się z toksyczną martwicą naskórka lub zespołem Stevensa-Johnsona.

^c Sześciowodna sól sodowa foskarnetu jest wydalana w dużych stężeniach z moczem i może powodować znaczne podrażnienie i owrzodzenie okolicy narządów płciowych, zwłaszcza po długotrwałej terapii.

^d Zgłaszano przemijający ból w klatce piersiowej jako część reakcji na wlew foskarnetu sodowego sześciowodnego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Podczas stosowania foskarnetu sodowego sześciowodnego zgłaszano przedawkowanie, przy czym najwyższa dawka stanowiła mniej więcej 20-krotność dawki zalecanej. Niektóre z przypadków stanowiły przedawkowanie względne, ponieważ dawka stosowanych substancji czynnych nie została szybko zmodyfikowana u pacjenta z pogorszoną czynnością nerek.

Istnieją przypadki, w których donoszono, że przedawkowanie nie powoduje żadnych następstw klinicznych.

Objawy zgłaszane w związku z przedawkowaniem foskarnetu sodowego sześciowodnego są zgodne ze znanym profilem działań niepożądanych substancji czynnej (patrz punkt 4.8).

Hemodializa zwiększa eliminację foskarnetu sodowego sześciowodnego i może być korzystna w odpowiednich przypadkach.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Ogólne środki przeciwnieinfekcyjne do użytku ogólnoustrojowego; leki przeciwwirusowe do użytku ogólnoustrojowego; pochodne kwasu fosfonowego, kod ATC: J05AD01.

Sześciowodna sól sodowa foskarnetu jest lekiem przeciwwirusowym o szerokim spektrum działania, hamującym wszystkie znane ludzkie wirusy z grupy opryszczki: wirus opryszczki pospolitej typu 1 i 2, ludzki wirus opryszczki 6, wirus ospy wietrznej i półpaśca, wirus Epsteina-Barra i wirus cytomegalii (CMV) oraz niektóre retrowirusy, w tym ludzki wirus niedoboru odporności (HIV) w stężeniach nie wpływających na wzrost komórek prawidłowych. Sześciowodna sól sodowa foskarnetu hamuje również wirusową polimerazę DNA wirusa zapalenia wątroby typu B.

Sześciowodna sól sodowa foskarnetu działa wirusostatycznie na cytomegalowirusy i wirusy opryszczki, tj. hamuje wzrost wirusów, ale nie jest zdolna do eliminacji cytomegalowirusów ani wirusów opryszczki. Wyniki uzyskane przy użyciu klinicznych izolatów w warunkach *in vitro* dla 50% odwracalnej inhibicji replikacji wirusa cytomegalii (IC_{50}) wynosiły średnio 270 $\mu\text{mol/l}$. W przypadku HSV-1 i HSV-2 wartości IC_{50} mieściły się w zakresie od 10 $\mu\text{mol/l}$ do 130 $\mu\text{mol/l}$. Wartość IC_{50} w przypadku inhibicji wzrostu prawidłowych komórek człowieka wynosi 1000 $\mu\text{mol/l}$ foskarnetu sodowego sześciowodnego.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Stężenia w osoczu mierzone w badaniu klinicznym z zastosowaniem ciągłej infuzji dożyłnej 16 g/24 godz. (0,13–0,19 mg/kg mc./min) foskarnetu sodowego sześciowodnego wynoszą 75–265 $\mu\text{mol foskarnetu/l}$ (= 22,5–79,5 mg/l foskarnetu sodowego sześciowodnego). W przypadku wlewu ciągłego stan stacjonarny osiągany jest po około 2 dniach.

Dystrybucja

Profil stężenia w osoczu w funkcji czasu przy użyciu modelu wielopredziałowego służy do opisu sytuacji po pojedynczym podaniu dożylnym foskarnetu sodowego sześciowodnego u ludzi. Objętość dystrybucji wynosi 0,4–0,6 l/kg masy ciała, a stężenie osiągnięte w płynie mózgowo-rdzeniowym stanowi 10–70% stężenia w osoczu. Wiązanie z białkami osocza wynosi poniżej 20%.

Metabolizm

Sześciowodna sól sodowa foskarnetu nie jest metabolizowana.

Eliminacja

Sześciowodna sól sodowa foskarnetu jest wydalana wyłącznie przez nerki na drodze filtracji kłębuszkowej i wydzielania kanalikowego. Klirens nerkowy mieści się na poziomie

150 mL/min. Okres półtrwania w osoczu w przypadku prawidłowej czynności nerek wynosi od 2 do 4 godzin.

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 1 do 8 dni, co jest prawdopodobnie spowodowane powolnym uwalnianiem foskarnetu sodowego sześciowodnego z kości.

W Tabeli 5 przedstawiono parametry farmakokinetyczne, które zostały określone dla początkowej terapii zakażeń CMV u pacjentów z AIDS przy podawaniu foskarnetu sodowego sześciowodnego dwa i trzy razy na dobę.

Tabela 5

Parametr	Dawka 60 mg/kg masy ciała 3 razy na dobę co 8 godzin*	Dawka 90 mg/kg masy ciała 3 razy na dobę co 12 godzin*
C- _{max} w równowadze dystrybucji (μM)	589 ± 192 (24)	623 ± 132 (19)
C- _{min} w równowadze dystrybucji (μM)	114 ± 91 (14)	63 ± 57 (17)
Objętość dystrybucji (l/kg)	0,41 ± 0,13 (12)	0,52 ± 0,20 (18)
Okres półtrwania w osoczu (godz.)	4,0 ± 2,0 (24)	3,3 ± 1,4 (18)
Klirens całkowity (l/godz.)	6,2 ± 2,1 (24)	7,1 ± 2,7 (18)
Klirens nerkowy (l/godz.)	5,6 ± 1,9 (5)	6,4 ± 2,5 (13)
Stosunek płyn mózgowo-rdzeniowy/osocze	0,69 ± 0,19 (9)**	0,66 ± 0,11 (5)***

* Średnia ± odchylenie standardowe (liczba badanych pacjentów) dla każdego parametru

** 50 mg/kg masy ciała co 8 godzin przez 28 dni, próbki pobierano 3 godziny po zakończeniu jednogodzinnej infuzji

*** 90 mg/kg masy ciała co 12 godzin przez 28 dni, próbki pobierano 1 godzinę po zakończeniu dwugodzinnej infuzji

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność przewlekła

Badania dotyczące toksyczności przewlekłej wykazały, że nerki i kości są organami docelowymi dla efektów toksycznych.

Zaniki kanalików obserwowano u psów i szczurów po podaniu dużej dawki dożylniej (15 i 180 mg/kg masy ciała) foskarnetu sodowego sześciowodnego. Mechanizm działania w kontekście uszkodzenia nerek jest obecnie nieznan.

Zmiany osteologiczne opisano jako zwiększoną aktywność osteoklastów i resorpcję kości. Około 20% podanej dawki leku jest wchłaniane do kości i chrząstki, a odkładanie się jest bardziej nasilone u zwierząt młodych i rosnących. Efekt ten zaobserwowano tylko u psów. Jednym z wyjaśnień tych zmian może być fakt, że sześciowodna sól sodowa foskarnetu jest włączana do hydroksyapatytu ze względu na jego strukturalne podobieństwo do fosforanu.

Badania autoradiograficzne wykazały, że sześciowodna sól sodowa foskarnetu ma wyraźne powinowactwo do tkanki kostnej. Badania dotyczące regeneracji wykazały, że zmiany kostne są odwracalne. Wykazano, że sześciowodna sól sodowa foskarnetu wpływa na rozwój szkliwa zębów u myszy i szczurów. Nie badano wpływu tego złożu na rozwój szkieletu.

Innymi niezbyt częstymi objawami były zmniejszone stężenie hemoglobiny i zaburzenie amelogenezy siekaczy u szczurów (badanie 6-miesięczne).

Rakotwórczość

Potencjał rakotwórczy foskarnetu sodowego sześciowodnego badano u myszy i szczurów po podaniu doustnym (odpowiednio: 250 i 500 mg/kg masy ciała). Nie odnotowano oznak działania rakotwórczego ani u myszy, ani u szczurów.

Ze względu na właściwości foskarnetu sodowego sześciowodnego hamujące polimerazę DNA i związaną z tym genotoksyczność w wysokich stężeniach, nie można wykluczyć potencjalnego działania rakotwórczego długotrwałej terapii infuzyjnej sześciowodną solą sodową foskarnetu w dużych dawkach.

Mutagenność

W przypadku foskarnetu sodowego sześciowodnego przeprowadzono następujące badania mutagenności:

Test Ames, test chłoniaka myszy, test SCE i test aberracji chromosomowych w komórkach CHO, test transformacji komórkowej i test micronucleus u myszy.

Sześciowodna sól sodowa foskarnetu nie wykazała działania genotoksycznego w teście Ames, w teście chłoniaka myszy oraz w oznaczeniu SCE w komórkach CHO. Stwierdzono, że częstość występowania aberracji chromosomowych w komórkach CHO wzrastała przy wysokich stężeniach foskarnetu (3,3 mmol/l bez i 10 mmol/l z aktywacją metaboliczną). Sześciowodna sól sodowa foskarnetu była również aktywna w teście transformacji komórkowej.

W teście micronucleus z zastosowaniem foskarnetu sodowego sześciowodnego w dawce 175 mg/kg masy ciała podawanej drogą dożylną, nie stwierdzono statystycznie istotnego wzrostu liczby polichromatycznych erytrocytów z mikrojądrami, ale stwierdzono je przy maksymalnej tolerowanej dawce 350 mg foskarnetu sodowego sześciowodnego/kg masy ciała podawanej drogą dożylną.

Wyniki tych badań wskazują na potencjał genotoksyczny tej substancji w wysokich dawkach.

Toksyczność dla procesów rozrodu

Badania teratogenności przeprowadzone na szczurach i królikach wykazały zwiększenie częstości występowania nieprawidłowości szkieletowych po podaniu foskarnetu sodowego sześciowodnego. Badania płodności na szczurach oraz badania około- i poporodowe na szczurach nie wykazały żadnych działań niepożądanych, które można by przypisać foskarnetu sodowego sześciowodnego. W tych badaniach sześciowodna sól sodowa foskarnetu podawana drogą podskórną w dawkach do 75 lub 150 mg/kg masy ciała.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Kwas solny, rozcieńczony (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Produkt leczniczy Fosarnet sodium hexahydrate Tillomed jest niezgodny z roztworem glukozy $\geq 30\%$, octanem Ringera, amfoterycyną B, solą sodową acyklowiru, gancyklowirem, izetionianem pentamidyny, trimetoprimem-sulfametoksazolem i chlorowodorkiem wankomycyny. Produkt leczniczy Fosarnet sodium hexahydrate Tillomed nie jest również kompatybilny z roztworami elektrolitów, które zawierają kationy dwuwartościowe, takie jak Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} . Nie zaleca się jednoczesnego podawania innych leków w tej samej linii.

Produktu leczniczego Foscarnet sodium hexahydrate Tillomed nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi przez tę samą kaniulę infuzyjną.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3. Okres ważności

Nieotwarty:

2 lata

Po otwarciu:

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile sposób otwierania nie wyklucza ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za ustalenie okresu i warunków przechowywania produktu podczas stosowania odpowiada użytkownik.

Po rozcieńczeniu:

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność użytkową przez 36 godzin w temperaturze 2–8°C i 20–25°C, po rozcieńczeniu roztworu od 24 mg/mL do 12 mg/mL foskarnetu sodowego sześciowodnego w workach PVC.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i zwykle czas ten nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Foscarnet sodium hexahydrate Tillomed nie powinien być przechowywany w temperaturze poniżej 8°C, w niższych temperaturach może nastąpić precypitacja. Osad utrzymuje się, nawet jeśli roztwór do infuzji zostanie zamrożony i ponownie rozmrożony.

Produkt leczniczy Foscarnet sodium hexahydrate Tillomed można ponownie przygotować do użycia, jeśli był przypadkowo przechowywany w warunkach chłodniczych lub jeśli roztwór do infuzji został wystawiony na działanie temperatur poniżej zera. Butelkę należy następnie kilkakrotnie energicznie wstrząsnąć i przechowywać w temperaturze pokojowej przez 4 godziny, aż do całkowitego rozpuszczenia osadu.

Warunki przechowywania po rozcieńczeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

250 mL roztworu do infuzji w butelce z bezbarwnego szkła typu I z korkiem z gumy bromobutyłowej z aluminiowym kapslem i plastikowym uszczelnieniem typu flip-off w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 1 butelka i 10 butelek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Każda butelka produktu leczniczego Foscarnet sodium hexahydrate Tillomed powinna być używana tylko do leczenia jednego pacjenta podczas jednej infuzji.

W przypadku podania do żył obwodowych, roztwór należy przed podaniem rozcieńczyć od 24 mg/mL foskarnetu sodowego sześciowodnego do 12 mg/mL foskarnetu sodowego sześciowodnego za pomocą roztworu glukozy 50 mg/mL (5%) lub roztworu chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%).

Indywidualnie dozowane dawki produktu leczniczego Foscarnet sodium hexahydrate Tillomed powinny zostać aseptycznie przeniesione do plastikowych worków infuzyjnych (worki PVC) przez aptekę szpitalną i rozcieńczone równymi częściami roztworu chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) lub roztworu glukozy 50 mg/mL (5%).

Przypadkowy kontakt foskarnetu sodowego sześciowodnego ze skórą i oczami może spowodować miejscowe podrażnienie i pieczenie. Zanieczyszczony obszar należy spłukać dużą ilością wody.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstrasse 5/5a
12529 Schönefeld
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO