

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

FOMICYT®, 40 mg/mL, prašak za rastvor za infuziju

INN: fosfomicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar rastvora za infuziju sadrži 40 mg fosfomicina (u obliku fosfomicin-natrijuma).

FOMICYT, prašak za rastvor za infuziju, 10 x 2 g:

Jedna bočica sa 2,69 g praška sadrži 2,64 g fosfomicin-natrijuma, što odgovara 2 g fosfomicina i 0,64 g natrijuma, za rastvaranje u 50 mL rastvora.

FOMICYT, prašak za rastvor za infuziju, 10 x 4 g:

Jedna bočica sa 5,38 g praška sadrži 5,28 g fosfomicin-natrijuma, što odgovara 4 g fosfomicina i 1,28 g natrijuma, za rastvaranje u 100 mL rastvora.

FOMICYT, prašak za rastvor za infuziju, 10 x 8 g:

Jedna bočica sa 10,76 g praška sadrži 10,56 g fosfomicin-natrijuma, što odgovara 8 g fosfomicina i 2,56 g natrijuma, za rastvaranje u 200 mL rastvora.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za infuziju.

Prašak bele do krem boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapeutske indikacije

Lek FOMICYT je indikovano kod svih starosnih grupa za lečenje sledećih infekcija kada se smatra da nije prikladna upotreba antibakterijskih lekova koji se obično preporučuju za njihovo početno lečenje (videti odeljke 4.2, 4.4 i 5.1):

- komplikovane infekcije urinarnog trakta
- infektivni endokarditis
- infekcije kostiju i zglobova
- intrahospitalna pneumonija, uključujući pneumoniju povezanu sa mehaničkom ventilacijom
- komplikovane infekcije kože i mekog tkiva
- bakterijski meningitis
- komplikovane intraabdominalne infekcije
- bakterijemija koja se javlja u vezi sa, ili se sumnja da je povezana sa bilo kojom od gore navedenih infekcija

Treba uzeti u obzir zvanične smernice o odgovarajućoj upotrebi antibakterijskih lekova.

4.2. Doziranje i način primene

Dnevna doza fosfomicina se određuje na osnovu indikacije, ozbiljnosti i mesta infekcije, osetljivosti patogena na fosfomicin i funkcije bubrega. Kod dece se takođe određuje uzrastom i telesnom masom.

Odrasli i adolescenti (≥ 12 godina) (≥ 40 kg):

U Tabeli 1 date su opšte smernice za doziranje kod odraslih i adolescenata sa procenjenim klirensom kreatinina > 80 mL/min:

Tabela 1 – doziranje kod odraslih i adolescenata sa CrCl > 80 mL/min

Indikacija	Dnevna doza
Komplikovana infekcija urinarnog trakta	12–24 g ^a u 2–3 podeljene doze
Infektivni endokarditis	12–24 g ^a u 2–3 podeljene doze
Infekcije kostiju i zglobova	12–24 g ^a u 2–3 podeljene doze
Intrahospitalna pneumonija, uključujući pneumoniju povezanu sa mehaničkom ventilacijom	12–24 g ^a u 2–3 podeljene doze
komplikovane infekcije kože i mekog tkiva	12–24 g ^a u 2–3 podeljene doze
bakterijski meningitis	16–24 g ^a u 3–4 podeljene doze
komplikovane intraabdominalne infekcije	12–24 g ^a u 2–3 podeljene doze
bakteriemija koja se javlja u vezi sa, ili se sumnja da je povezana sa bilo kojom od gore navedenih infekcija	12–24 g ^a u 2–3 podeljene doze

Pojedinačne doze ne smeju biti veće od 8 g.

^a Režim velikih doza u 3 podeljene doze treba da se koristi kod teških infekcija za koje se očekuje ili se zna da su uzrokovane manje osetljivim bakterijama.

Podaci o bezbednosti su ograničeni, posebno za doze veće od 16 g na dan. Savetuje se poseban oprez kada se propisuju ove doze.

Trajanje lečenja

Za određivanje trajanja lečenja treba uzeti u obzir vrstu infekcije, ozbiljnost infekcije kao i klinički odgovor pacijenta.

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata treba primeniti preporučene doze za odrasle. Savetuje se oprez kada se razmatra upotreba doza na višim granicama preporučenog opsega (videti i preporuke o doziranju za pacijente sa oštećenom funkcijom bubrega).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata koji su u okviru procenjenog klirensa kreatinina između 40–80 mL/min nije potrebno prilagoditi dozu. Međutim, u ovim slučajevima treba biti oprezan, posebno ako se razmatraju doze na višoj granici preporučenog opsega.

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega doza fosfomicina se mora prilagoditi stepenu oštećenja bubrega.

Titracija doze treba da se zasniva na vrednosti klirensa kreatinina.

Tabela 2 pokazuje preporučena prilagođavanja doze za pacijente sa CrCL manjim od 40 mL/min:

Tabela 2 – Prilagođavanje doza za pacijente sa CrCL manjim od 40 mL/min

CL _{CR} pacijent	CL _{CR} pacijent/CL _{CR} normalno	Preporučena dnevna doza ^a
40 mL/min	0,333	70% (u 2-3 podeljene doze)
30 mL/min	0,250	60% (u 2-3 podeljene doze)
20 mL/min	0,167	40% (u 2-3 podeljene doze)
10 mL/min	0,083	20% (u 1-2 podeljene doze)

^a Doza je izražena kao proporcija doze koja bi se smatrala odgovarajućom da je bubrežna funkcija pacijenta normalna izračunato prema *Cockcroft-Gault* formuli.

Prvu dozu (početnu dozu) treba povećati za 100%, ali ne sme preći 8 g.

Pacijenti koji su podvrgnuti bubrežnoj zamenskoj terapiji

Pacijenti koji su podvrgnuti hroničnoj intermitentnoj dijalizi (svakih 48 sati) treba da dobiju 2 g fosfomicina na kraju svake sesije dijalize.

Tokom kontinuirane veno-venske hemofiltracije (engl. *continuous veno-venous hemofiltration*, CVVHF nakon razblaživanja), fosfomicin se efikasno eliminiše. Pacijentima koji su podvrgnuti CVVHF nakon razblaživanja neće biti potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavanje doze.

Pedijatrijska populacija

Preporučene doze su zasnovane na veoma ograničenim podacima.

Novorođenčad, odojčad i deca < 12 godina (< 40 kg)

Doziranje fosfomicina kod dece treba da bude zasnovano na starosti i telesnoj masi (TM):

Tabela 3 – Doziranje kod dece i novorođenčadi

Starost/telesna masa	Dnevna doza
Prevrmeno rođene bebe (starost ^a < 40 sedmica)	100 mg/kg TM u 2 podeljene doze
Novorođenčad (starost ^a 40-44 sedmica)	200 mg/kg TM u 3 podeljene doze
Odojčad od 1-12 meseci (do 10 kg TM)	200-300 ^b mg/kg TM u 3 podeljene doze
Odojčad i deca starosti 1 ≤ 12 godina (10 ≤ 40 kg TM)	200-400 ^b mg/kg TM u 3-4 podeljene doze

^a Zbir gestacijske i postnatalne starosti

^b Režim visokih doza može se uzeti u obzir kod teških infekcija i/ili ozbiljnih infekcija (kao što je meningitis), posebno kada je poznato, ili se sumnja, da su uzrokovane organizmima sa umerenom osetljivošću.

Ne mogu se dati preporuke o dozi za decu sa oštećenjem funkcije bubrega.

Način primene

Lek FOMICYT je namenjen za intravensku upotrebu.

Trajanje infuzije treba da bude najmanje 15 minuta za pakovanje od 2 g, najmanje 30 minuta za pakovanje od 4 g i najmanje 60 minuta za pakovanje od 8 g.

Pošto može doći do štetnih dejstava usled nenamerne intraarterijske primene lekova koji nisu posebno preporučeni za intraarterijalnu terapiju, neophodno je postarati se da se fosfomicin primenjuje samo u venu.

Za uputstva o rekonstituciji i razblaživanju leka pre primene, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Rizik pri odabiru naspram rezistencije i potreba za kombinovanom terapijom

Utvrđeno je da fosfomicin *in vitro* brzo selektuje rezistentne mutante. Takođe, upotreba samo intravenskog fosfomicina bila je povezana sa selekcijom rezistencije u kliničkim studijama. Kad god je moguće, preporučuje se da se fosfomicin primenjuje kao deo kombinovanog režima antibakterijskih lekova kako bi se smanjio rizik od selekcije rezistencije.

Ograničenja kliničkih podataka

Klinički podaci koji podržavaju upotrebu intravenskog fosfomicina za lečenje nekih od navedenih indikacija ograničeni su nedostatkom adekvatnih randomizovanih kontrolisanih studija. Štaviše, primenjivani su različiti režimi doziranja i nijedan režim pojedinačne intravenske doze nije izrazito podržan podacima kliničkih ispitivanja. Preporučuje se da se fosfomicin odabere za lečenje navedenih indikacija samo kada se smatra neprikladnom upotreba antibakterijskih lekova koji se obično preporučuju za njihovo početno lečenje.

Reakcije preosetljivosti

Ozbiljne i povremeno smrtonosne reakcije preosetljivosti, uključujući anafilaksu i anafilaktički šok, mogu se javiti tokom lečenja fosfomicinom (videti odeljke 4.3 i 4.8). Ukoliko dođe do takvih reakcija, lečenje fosfomicinom se mora odmah obustaviti i moraju se preduzeti adekvatne mere hitne terapije.

Dijareja povezana sa bakterijom *Clostridioides difficile*

Prijavljeni su kolitis povezan sa bakterijom *Clostridioides difficile* i pseudomembranozni kolitis prilikom primene fosfomicina i mogu biti u rasponu ozbiljnosti od blagog do opasnog po život (videti odeljak 4.8). Stoga je važno uzeti u obzir ovu dijagnozu kod pacijenata koji imaju dijareju tokom ili nakon primene fosfomicina. Treba razmotriti prekid terapije fosfomicinom i primenu specifičnog lečenja bakterije *Clostridioides difficile*. Ne treba davati lekove koji inhibiraju peristaltiku.

Koncentracije natrijuma i kalijuma i rizik od preopterećenja natrijumom

Koncentracije natrijuma i kalijuma treba redovno pratiti kod pacijenata koji primaju fosfomicin, posebno tokom produžene terapije. S obzirom na visok sadržaj natrijuma (0,32 grama) po gramu fosfomicina, rizik od hipernatremije i preopterećenja tečnošću treba proceniti pre početka lečenja, posebno kod pacijenata sa istorijom kongestivne srčane insuficijencije ili pratećih komorbiditeta kao što su nefrotski sindrom, ciroza jetre, hipertenzija, hiperaldosteronizam, plućni edem ili hipoalbuminemija, kao i kod novorođenčadi pod restrikcijom natrijuma. Tokom lečenja preporučuje se dijeta sa niskim sadržajem soli. Može se razmotriti i povećanje dužine infuzije i/ili smanjenje pojedinačne doze (uz češću primenu). Fosfomicin može smanjiti koncentracije kalijuma u serumu ili plazmi, stoga uvek treba razmotriti suplementaciju kalijuma.

Hematološke reakcije (uključujući agranulocitozu)

Kod pacijenata koji su primali fosfomicin intravenozno, pojavile su se hematološke reakcije uključujući neutropeniju ili agranulocitozu (videti odeljak 4.8). Zbog toga je potrebno pratiti broj leukocita u redovnim intervalima, i ako se pojave takve reakcije, treba započeti adekvatno lečenje.

Oštećenje funkcije bubrega

Dozu je potrebno prilagoditi kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega prema stepenu bubrežne insuficijencije (videti odeljak 4.2).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

Ovaj lek sadrži 14 mmol (320 mg) natrijuma na 1 g fosfomicina (odnosno 1,32 g fosfomicin-natrijuma), što odgovara 16% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma, prema preporukama SZO za odraslu osobu. Jedna bočica od 2 g fosfomicina sadrži 28 mmol (640 mg) natrijuma, jedna bočica od 4 g fosfomicina sadrži 56 mmol (1280 mg) natrijuma, a jedna bočica od 8 g fosfomicina sadrži 112 mmol (2560 mg) natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Specifični problemi koji se odnose na promenu INR-a:

Kod pacijenata koji su primali antibiotsku terapiju prijavljeni su brojni slučajevi povećane aktivnosti oralnih antikoagulanasa. Faktori rizika uključuju težinu infekcije ili zapaljenja, starost pacijenta i loše opšte zdravstveno stanje. U ovim okolnostima, teško je odrediti u kojoj meri sama infekcija ili njeno lečenje igraju ulogu u neravnoteži INR-a. Međutim, određene grupe antibiotika imaju veći uticaj, posebno: fluorohinoloni, makrolidi, ciklini, kotrimoksazol i određeni cefalosporini.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća:

Nema podataka o upotrebi intravenski primenjenog fosfomicina kod trudnica. Fosfomicin prolazi kroz placentu. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3). Fosfomicin se stoga ne sme propisivati trudnicama, osim ako je korist veća od rizika.

Dojenje:

Nakon primene fosfomicina, male količine su nađene u majčinom mleku. Dostupni su samo ograničeni podaci o upotrebi fosfomicina tokom dojenja, stoga se primena ovog leka ne preporučuje kao prvi izbor za žene koje doje, posebno ako doje prevremeno rođenu bebu ili novorođenče. Nije dokazan nikakav specifičan rizik za dete koje doji, međutim, kao i kod drugih antibiotika, treba uzeti u obzir potencijalni rizik od promena crevne flore odojčadi.

Plodnost:

Nema dostupnih podataka za ljude. Kod mužjaka i ženki pacova, oralna primena fosfomicina do 1000 mg/kg po danu nije uticala na plodnost (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama

Nisu sprovedene posebne studije, ali pacijente treba obavestiti da se mogu javiti konfuzija i astenija. Ovo može uticati na sposobnost nekih pacijenata da upravljaju vozilima i rukuju mašinama (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešća prijavljena neželjena dejstva tokom lečenja su eritematozna erupcija kože, poremećaj ravnoteže jona (videti odeljak 4.4), reakcije na mestu primene, disgeustija i gastrointestinalni poremećaji. Druga važna neželjena dejstva uključuju anafilaktički šok, kolitis povezan sa upotrebom antibiotika i smanjenje broja belih krvnih zrnaca (videti odeljak 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjena dejstva su navedena prema sistemima organa i učestalosti u skladu sa sledećom klasifikacijom:

Veoma često: $\geq 1/10$

Često : $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Povremeno: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

Retko: $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$

Veoma retko: $< 1/10000$

Nepoznato: ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka

U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su prikazana prema opadajućoj ozbiljnosti.

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena dejstva
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Nepoznato	Agranulocitoza (prolazna), leukopenija, trombocitopenija, neutropenija
Poremećaji imunskog sistema	Veoma retko	Anafilaktičke reakcije uključujući anafilaktički šok i preosetljivost (videti odeljak 4.4)
Poremećaji nervnog sistema	Često	Disgeustija
	Povremeno	Glavobolja
Ispitivanja	Često	Hipernatremija, hipokalemija* (videti odeljak 4.4)
Gastrointestinalni poremećaji	Povremeno	Mučnina, povraćanje, dijareja
	Nepoznato	Kolitis povezan sa antibioticima (videti odeljak 4.4)
Hepatobilijarni poremećaji	Povremeno	Povećana vrednost alkalne fosfataze u krvi (prolazno), povećane vrednosti transaminaze (ALT, AST), povećana vrednost GGT
	Nepoznato	Hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Eritematozna erupcija
	Povremeno	Osip
	Nepoznato	Angioedem, pruritus, urtikarija
Opšti poremećaji i promene na mestu primene	Često	Flebitis na mestu primene injekcije
	Povremeno	Astenija

* videti odeljak u nastavku „Opis odabranih neželjenih reakcija“

Opis odabranih neželjenih reakcija:

Hipokalemija može dovesti do difuznih simptoma kao što su slabost, umor ili edem i/ili trzaji mišića. Teški oblici mogu izazvati hiporefleksiju i srčanu aritmiju. Hipernatremija može izazvati žeđ, hipertenziju i znakove preopterećenja tečnošću kao što je edem (videti odeljak 4.4). Teški oblici mogu izazvati konfuziju, hiperrefleksiju, epileptične napade i komu.

Pedijatrijska populacija

Za pedijatrijsku populaciju dostupne su ograničene informacije o bezbednosti. Može se očekivati da će učestalost, vrsta i težina neželjenih dejstava biti slični kao u odrasloj populaciji.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Iskustvo u vezi sa predoziranjem fosfomicinom je ograničeno. Pri parenteralnoj primeni fosfomicina prijavljeni su slučajevi hipotonije, somnolencije, poremećaja elektrolita, trombocitopenije i hipoprotrombinemije. U slučaju predoziranja, potrebno je pratiti pacijenta (naročito koncentracije elektrolita u plazmi/serumu), a lečenje treba da bude simptomatsko i potporno. Preporučuje se rehidracija kako bi se podstakla eliminacija aktivne supstance putem urina. Fosfomicin se efikasno eliminiše iz tela hemodijalizom sa srednjim poluvremenom eliminacije od približno 4 sata.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapeutska grupa: Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu; ostali antibakterijski lekovi
ATC šifra: J01XX01

Mehanizam dejstva

Fosfomicin ima baktericidno dejstvo na proliferaciju patogena sprečavanjem enzimske sinteze ćelijskog zida bakterije. Fosfomicin inhibira prvu fazu intracelularne sinteze bakterijskog ćelijskog zida blokiranjem sinteze peptidoglikana.

Fosfomicin se aktivno transportuje u bakterijsku ćeliju preko dva različita transportna sistema (sn-glicerol-3-fosfat i heksoza-6 transportni sistemi).

Farmakokinetički/farmakodinamski odnos

Ograničeni podaci ukazuju da fosfomicin najverovatnije deluje na način koji zavisi od vremena.

Mehanizam rezistencije

Glavni mehanizam rezistencije je hromozomska mutacija koja izaziva promenu bakterijskih transportnih sistema fosfomicina. Dalji mehanizmi rezistencije, koji se prenose putem plazmida ili transpozona, uzrokuju enzimsku inaktivaciju fosfomicina vezivanjem molekula za glutation, odnosno cepanjem veze ugljenik-fosfor u molekulu fosfomicina.

Unakrsna rezistencija

Unakrsna rezistencija između fosfomicina i drugih klasa antibiotika nije poznata.

Granična vrednost ispitivanja osetljivosti

Granične vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) koje je utvrdila Evropska komisija za ispitivanje osetljivosti na antimikrobne lekove su sledeće (engl. *The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST tabela graničnih vrednosti, verzija 10):

Bakterija	Osetljivo	Rezistentno
<i>Enterobacterales</i>	≤ 32 mg/L	> 32 mg/L
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 32 mg/L	> 32 mg/L

Osetljivost

Prevalenca stečene rezistencije pojedinih vrsta može varirati geografski i tokom vremena. Lokalne informacije o rezistenciji su stoga neophodne, posebno kako bi se obezbedilo odgovarajuće lečenje teških infekcija.

Informacije u nastavku daju samo približne smernice o verovatnoći da li će mikroorganizam biti osetljiv na fosfomicin ili ne.

Često osetljive vrste

Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi

Staphylococcus aureus

Aerobni gram-negativni mikroorganizmi

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Neisseria meningitidis

Salmonella enterica

Anaerobni mikroorganizmi

Fusobacterium spp.

Peptococcus spp.

Peptostreptococcus spp.

Vrste kod kojih stečena rezistencija može biti problem

Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi

Staphylococcus epidermidis

Streptococcus pneumoniae

Enterococcus spp.

Aerobni gram-negativni mikroorganizmi

Enterobacter cloacae

Klebsiella aerogenes

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumonia

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Anaerobni gram-pozitivni mikroorganizmi

Clostridium spp.

Inherentno rezistentne vrste

Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus pyogenes

Aerobni gram-negativni mikroorganizmi

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobni gram-negativni mikroorganizmi

Bacteroides spp.

Ostali mikroorganizmi

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycoplasma spp.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika

Jedna intravenska infuzija od 4 g i 8 g fosfomicina kod mladih zdravih muškaraca dovela je do maksimalnih koncentracija u serumu ($C_{\max}$) od približno 200, odnosno 400 mikrograma/mL. Poluvreme eliminacije u serumu bilo je približno 2 sata. Kod starijih i/ili kritično bolesnih muških i ženskih ispitanika, pojedinačne intravenske doze od 8 g fosfomicina su dovele do srednjeg $C_{\max}$ i poluvremena u plazmi od približno 350–380 mikrograma/mL i 3,6–3,8 sati.

Distribucija

Prividni volumen distribucije fosfomicina je približno 0,30 L/kg telesne mase. Fosfomicin se dobro distribuira u tkivima. Visoke koncentracije se postižu u očima, kostima, sekretu iz rane, mišićima, koži, potkožju, plućima i žuči. Kod pacijenata sa zapaljenjem moždanih opni, koncentracije u cerebrospinalnoj tečnosti dostižu približno 20-50% odgovarajućih koncentracija u serumu. Fosfomicin prolazi placentnu barijeru. Male količine su nađene u majčinom mleku (oko 8% koncentracije u serumu). Vezivanje za proteine plazme je zanemarljivo.

Biotransformacija

Fosfomicin se ne metaboliše u jetri i ne prolazi kroz enterohepatičnu cirkulaciju. Stoga se ne očekuje akumulacija kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

Eliminacija

80–90% količine fosfomicina primenjenog kod zdravih odraslih osoba eliminiše se putem bubrega u roku od 12 sati nakon jedne intravenske primene. Mala količina antibiotika se nalazi u fecesu (0,075%). Fosfomicin se ne metaboliše, odnosno eliminiše se biološki aktivno jedinjenje. Kod pacijenata sa normalnom ili blago do umereno oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina ≥ 40 mL/min), približno 50-60% ukupne doze se izlučuje u prva 3-4 sata.

Linearnost

Fosfomicin pokazuje linearno farmakokinetičko ponašanje nakon intravenske infuzije terapijski korišćenih doza.

Posebne populacije

Za posebne populacije dostupni su veoma ograničeni podaci

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze samo na osnovu starosti. Međutim, treba proceniti funkciju bubrega i smanjiti dozu ako postoji dokaz o oštećenju funkcije bubrega (videti odeljak 4.2).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika fosfomicina kod dece i adolescenata uzrasta od 3 do 15 godina, kao i kod novorođenčadi sa normalnom funkcijom bubrega, generalno je slična farmakokinetici kod zdravih odraslih osoba. Međutim, kod novorođenčadi zdravih bubrega i odojčadi do 12 meseci, stopa glomerularne filtracije je fiziološki smanjena u poređenju sa starijom decom i odraslima. Ovo je povezano sa produženjem poluvremena eliminacije fosfomicina u zavisnosti od faze sazrevanja bubrega.

Insuficijencija bubrega

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, poluvreme eliminacije se povećava proporcionalno stepenu bubrežne insuficijencije. Za pacijente sa vrednostima klirensa kreatinina od 40 mL/min ili manje potrebno je prilagoditi dozu (videti odeljak 4.2. „Oštećenje funkcije bubrega“ za više detalja).

U studiji u kojoj je ispitivano 12 pacijenata pod CVVHF korišćeni su uobičajeni polietilen sulfon hemofilteri sa površinom membrane od 1,2 m² i srednjom brzinom ultrafiltracije od 25 mL/min. U ovom kliničkom okruženju, srednje vrednosti klirensa iz plazme i poluvremena eliminacije u plazmi bile su 100 mL/min, odnosno 12 časova.

Insuficijencija jetre

Ne postoji potreba za prilagođavanjem doze kod pacijenata sa insuficijencijom jetre jer farmakokinetika fosfomicina ostaje nepromenjena u ovoj grupi pacijenata.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Za fosfomicin nisu dostupni podaci o karcinogenosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Sukcinska kiselina.

6.2. Inkompatibilnost

Iako nisu pronađene hemijske/farmaceutske inkompatibilnosti, rastvor leka FOMICYT ne treba mešati zajedno sa drugim parenteralnim preparatima, osim onih navedenih u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

4 godine.

Hemijska i fizička stabilnost rastvora nakon rekonstitucije/razblaživanja u aseptičnim uslovima pokazana je tokom 24 sata na 25°C ako je zaštićen od svetlosti.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, lek se mora upotrebiti odmah. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika i obično ne bi smeli biti duži od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako se priprema nije odvijala u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju leka

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije/razblaživanja, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bezbojna staklena bočica, 30 mL (2 g i 4 g) odnosno 50 mL (8 g), kvaliteta Ph.Eur tip I. Staklene bočice su zatvorene čepom od bromobutil gume, kvaliteta Ph.Eur. Gumeni čepovi mogu biti crvene ili sive boje. Preko gumenih čepova se nalazi aluminijumska kapica sa *pull off* sistemom.

Sadržaj pakovanja:

- 2 g fosfomicina (u bočici od 30 mL) u složivoj kartonskoj kutiji sa 10 bočica ili
- 4 g fosfomicina (u bočici od 30 mL) u složivoj kartonskoj kutiji sa 10 bočica ili
- 8 g fosfomicina (u bočici od 50 mL) u složivoj kartonskoj kutiji sa 10 bočica

i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Samo za jednokratnu upotrebu.

Priprema rastvora za infuziju

Lek FOMICYT mora biti rekonstituisan i razblažen pre primene.

Voda za injekcije i infuzija glukoze od 50 mg/mL (5%) ili infuzija glukoze od 100 mg/mL (10%) mogu se koristiti kao rastvarač za rekonstituciju i razblaživanje. Ne smeju se koristiti rastvarači koji sadrže natrijum-hlorid (videti odeljak 4.4).

Rekonstitucija

Protresite bočicu pre rekonstitucije kako biste oslobodili prah. Rekonstituišite bočice od 2 g ili 4 g sa 20 mL, a bočicu od 8 g sa 40 mL rastvarača. Dobro protresite kako bi se prašak rastvorio. Kada se prah rastvori, javlja se blago zagrevanje.

Opres: Ovaj intermedijarni rastvor ne služi za direktnu infuziju. Potpuno izvucite rastvor iz originalne bočice. Prebacite izvučeni rastvor u kesu za infuziju ili drugu odgovarajuću posudu za infuziju radi daljeg razblaživanja na sledeći način.

Razblaživanje

Prebacite rekonstituisani sadržaj **bočice od 2 g** u sud za infuziju sa još **30 mL** rastvarača.

Prebacite rekonstituisani sadržaj **bočice od 4 g** u sud za infuziju sa još **80 mL** rastvarača.
Prebacite rekonstituisani sadržaj **bočice od 8 g** u sud za infuziju sa još **160 mL** rastvarača.

Dobijeni rastvor za infuziju je bistar i bezbojan do blago žućkast.

Vrednosti istisnutog volumena

Vrednosti istisnutog volumena za rastvore su 1 mL za pakovanje od 2 g, 2 mL za pakovanje od 4 g i 4 mL za pakovanje od 8 g.

Ovi volumeni odgovaraju povećanju zapremine od 2%. Ovo se mora uzeti u obzir kada se ne koristi cela zapremina konačnog razblaženog rastvora.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

CORAPHARM D.O.O.,
Filipa Kljajića 37, Sombor

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

FOMICYT, prašak za rastvor za infuziju, 10 x 2 g: 000461407 2023

FOMICYT, prašak za rastvor za infuziju, 10 x 4 g: 000461408 2023

FOMICYT, prašak za rastvor za infuziju, 10 x 8 g: 000461409 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 19.06.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2024.