

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fomicyt 40 mg/ml pulbere pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml de soluție perfuzabilă conține fosfomicină 40 mg.

Fiecare flacon cu 2,69 g de pulbere conține fosfomicină disodică 2,64 g, echivalent cu fosfomicină 2 g și sodiu 0,64 g, pentru diluare în 50 ml de solvent.

Fiecare flacon cu 5,38 g de pulbere conține fosfomicină disodică 5,28 g, echivalent cu fosfomicină 4 g și sodiu 1,28 g, pentru diluare în 100 ml de solvent.

Fiecare flacon cu 10,76 g de pulbere conține fosfomicină disodică 10,56 g, echivalent cu fosfomicină 8 g și sodiu 2,56 g, pentru diluare în 200 ml de solvent.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere de culoare albă până la crem.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Fomicyt este indicat la toate grupele de vârstă pentru tratamentul următoarelor infecții, atunci când este considerată neadecvată utilizarea medicamentelor antibacteriene care sunt recomandate în mod obișnuit pentru tratamentul inițial al acestora (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1):

- infecții complicate ale tractului urinar
- endocardită infecțioasă
- infecții osoase și articulare
- pneumonie dobândită în spital, inclusiv pneumonie asociată ventilației mecanice
- infecție complicată a pielii și țesuturilor moi
- meningită bacteriană
- infecții intra-abdominale complicate
- bacteriemie care apare în asociere cu vreuna dintre infecțiile menționate mai sus sau despre care se suspectează că este asociată cu vreuna dintre acestea

Trebuie să se ia în considerare recomandările oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza zilnică de fosfomicină este stabilită pe baza indicației, a severității și locului infecției, a sensibilității agentului (agenților patogen(i) la fosfomicină și a funcției renale. La copii, aceasta este stabilită și în funcție de vârstă și greutatea corporală.

Adulți și adolescenți (≥ 12 ani) (≥ 40 kg):

Recomandările generale privind dozele pentru adulți și adolescenți cu un clearance estimat al creatininei > 80 ml/minut sunt după cum urmează:

Tabelul 1 – dozele la adulți și adolescenți cu ClCr >80 ml/minut

Indicație	Doză zilnică
Infecție complicată a tractului urinar	12–24 g ^a în 2–3 doze fracționate
Endocardită infecțioasă	12–24 g ^a în 2–3 doze fracționate
Infecții osoase și articulare	12–24 g ^a în 2–3 doze fracționate
Pneumonie dobândită în spital, inclusiv pneumonie asociată ventilației mecanice	12–24 g ^a în 2–3 doze fracționate
Infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi	12–24 g ^a în 2–3 doze fracționate
Meningită bacteriană	16–24 g ^a în 3–4 doze fracționate
Infecții intra-abdominale complicate	12–24 g ^a în 2–3 doze fracționate
Bacteriemie care apare în asociere cu vreuna dintre infecțiile menționate mai sus sau despre care se suspectează că este asociată cu vreuna dintre acestea	12–24 g ^a în 2–3 doze fracționate

Dozele individuale trebuie să nu depășească 8 g.

^a Schema cu doze mari în 3 doze fracționate trebuie utilizată în infecții severe despre care se anticipează sau se cunoaște că sunt provocate de bacterii mai puțin sensibile.

Există date limitate privind siguranța, în special pentru dozele care depășesc 16 g/zi. Se recomandă o atenție specială atunci când sunt prescrise astfel de doze.

Durata tratamentului

Durata tratamentului trebuie să ia în considerare tipul infecției, severitatea infecției, precum și răspunsul clinic al pacientului.

Pacienți vârstnici

La pacienții vârstnici trebuie utilizate dozele recomandate pentru adulți. Se recomandă prudență atunci când se ia în considerare utilizarea dozelor dinspre limita superioară a intervalului recomandat (vezi și recomandările privind dozele la pacienții cu funcție renală afectată).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu clearance-ul estimat al creatininei între 40–80 ml/minut. Totuși, trebuie să se procedeze cu atenție în aceste cazuri, în special dacă sunt luate în considerare dozele dinspre limita superioară a intervalului recomandat.

La pacienții cu funcție renală afectată, doza de fosfomicină trebuie ajustată în funcție de gradul de insuficiență renală.

Titrarea dozei trebuie să se bazeze pe valorile clearance-ului creatininei.

Tabelul 2 prezintă ajustările recomandate ale dozei pentru pacienții cu ClCr mai mic de 40 ml/minut:

Tabelul 2 – Ajustări ale dozei pentru pacienții cu ClCr mai mic de 40 ml/minut

Cl _{CR} pacient	Cl _{CR} pacient/Cl _{CR} normal	Doza zilnică recomandată ^a
40 ml/minut	0,333	70% (în 2–3 doze fracționate)
30 ml/minut	0,250	60% (în 2–3 doze fracționate)
20 ml/minut	0,167	40% (în 2–3 doze fracționate)
10 ml/minut	0,083	20% (în 1–2 doze fracționate)

^a Doza este exprimată ca procent din doza care ar fi fost considerată adecvată dacă funcția renală a pacientului, calculată conform formulei Cockcroft-Gault, ar fi fost normală.

Prima doză (doza de încărcare) trebuie crescută cu 100%, dar trebuie să nu depășească 8 g.

Pacienți cărora li se administrează terapie de substituție renală

Pacienților care efectuează dializă intermitentă cronică (o dată la 48 de ore) trebuie să li se administreze 2 g de fosfomicină la sfârșitul fiecărei ședințe de dializă.

În timpul hemofiltrării veno-venoase continue (CVVHF postdiluare), fosfomicina este eliminată în mod eficace. La pacienții cărora li se efectuează CVVHF postdiluare nu va fi necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Recomandările privind dozele se bazează pe date foarte limitate.

Nou-născuți, sugari și copii cu vârsta < 12 ani (< 40 kg)

Doza de fosfomicină la copii trebuie să se bazeze pe vârstă și greutatea corporală (GC):

Tabelul 3 – Dozele la copii și nou-născuți

Vârstă/greutate	Doză zilnică
Nou-născuți prematuri (vârsta ^a <40 săptămâni)	100 mg/kg GC în 2 doze fracționate
Nou-născuți (vârsta ^a 40-44 săptămâni)	200 mg/kg GC în 3 doze fracționate
Sugari 1-12 luni (GC până la 10 kg)	200-300 ^b mg/kg GC în 3 doze fracționate
Sugari și copii cu vârsta cuprinsă între 1≤12 ani (GC 10≤40 kg)	200-400 ^b mg/kg GC în 3-4 doze fracționate

^a Suma vârstei gestaționale și postnatale

^b Schema cu doze mari poate fi luată în considerare pentru infecții severe și/sau infecții grave (cum ar fi meningita), în special atunci se cunoaște sau se suspectează că sunt provocate de organisme cu sensibilitate moderată.

Nu se pot face recomandări privind dozele pentru copiii cu insuficiență renală.

Mod de administrare

Fomicyt este destinat administrării intravenoase.

Durata perfuziei trebuie să fie de cel puțin 15 minute pentru mărimea ambalajului de 2 g, cel puțin 30 de minute pentru mărimea ambalajului de 4 g și cel puțin 60 de minute pentru mărimea ambalajului de 8 g.

Deoarece administrarea intra-arterială accidentală a medicamentelor care nu sunt recomandate în mod expres pentru terapie intra-arterială poate avea efecte dăunătoare, este esențial să se asigure faptul că fosfomicina este administrată numai în vene.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Riscul de selectare din punct de vedere al rezistenței și necesitatea tratamentului în asociere

In vitro, s-a constatat că fosfomicina duce la selecția rapidă a mutațiilor rezistenți. De asemenea, administrarea intravenoasă a fosfomicinei în monoterapie a fost asociată cu apariția rezistenței în studiile clinice. Ori de câte ori este posibil, se recomandă ca fosfomicina să fie administrată în cadrul unei scheme de tratament cu o asociere de medicamente antibacteriene, pentru a reduce riscul de apariție a rezistenței.

Limitările datelor clinice

Datele clinice care susțin administrarea intravenoasă a fosfomicinei pentru tratamentul unora dintre indicațiile menționate este limitată de lipsa unor studii randomizate controlate adecvate. Mai mult, au fost utilizate diferite scheme de administrare și nicio schemă de administrare intravenoasă nu a fost susținută puternic de datele din studiile clinice. Se recomandă ca fosfomicina să fie selectată pentru tratarea indicațiilor menționate numai atunci când este considerată neadecvată utilizarea medicamentelor antibacteriene care sunt recomandate în mod obișnuit pentru tratamentul inițial.

Reacții de hipersensibilitate

În timpul tratamentului cu fosfomicină pot apărea reacții de hipersensibilitate grave și ocazional letale, incluzând anafilaxie și șoc anafilactic (vezi pct. 4.3 și 4.8). Dacă apar astfel de reacții, tratamentul cu fosfomicină trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiate măsuri de urgență adecvate.

Diareea asociată *Clostridioides difficile*

La utilizarea fosfomicinei s-au raportat colită asociată *Clostridioides difficile* și colită pseudomembranoasă, care pot varia ca severitate de la o formă ușoară până la una care pune în pericol viața (vezi pct. 4.8). Prin urmare, este important să se ia în considerare acest diagnostic la pacienții care prezintă diaree în timpul sau ulterior administrării fosfomicinei. Trebuie luate în considerare întreruperea tratamentului cu fosfomicină și administrarea unui tratament specific pentru *Clostridioides difficile*. Nu trebuie administrate medicamente care inhibă peristaltismul.

Nivelurile de sodiu și potasiu și riscul de supraîncărcare cu sodiu

Nivelurile de sodiu și potasiu trebuie monitorizate regulat la pacienții cărora li se administrează fosfomicină, în special în timpul tratamentului prelungit. Având în vedere conținutul ridicat de sodiu (0,32 grame) per gram de fosfomicină, înainte de începerea tratamentului trebuie evaluat riscul de hipernatremie și supraîncărcare lichidiană, în special la pacienții cu istoric de insuficiență cardiacă congestivă sau comorbidități subiacente, cum ar fi sindromul nefrotic, ciroza hepatică, hipertensiunea

arterială, hiperaldosteronismul, edemul pulmonar sau hipoalbuminemia, precum și la nou-născuții cu restricție de sodiu. În timpul tratamentului, se recomandă un regim alimentar sărac în sodiu. De asemenea, poate fi luată în considerare o creștere a duratei perfuziei și/sau o reducere a dozei individuale (cu administrare mai frecventă). Fosfomicina poate scădea nivelurile de potasiu din ser sau plasmă, prin urmare, trebuie luată întotdeauna în considerare suplimentarea cu potasiu.

Reacții hematologice (inclusiv agranulocitoză)

La pacienții cărora li se administrează fosfomicină intravenos au apărut reacții hematologice, inclusiv neutropenie sau agranulocitoză (vezi pct. 4.8). Prin urmare, numărul de leucocite trebuie monitorizat la intervale regulate și, dacă apar astfel de reacții, trebuie inițiat un tratament medical adecvat.

Insuficiență renală

La pacienții cu funcție renală afectată, doza trebuie ajustată conform gradului de insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

Excipienți

1 g fosfomicină (echivalent cu fosfomicină disodică 1,32 g) conține sodiu 14 mmol (320 mg), echivalent cu 16% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult. Un flacon cu 2 g fosfomicină conține sodiu 28 mmol (640 mg), un flacon cu 4 g fosfomicină conține sodiu 56 mmol (1280 mg) și un flacon cu 8 g fosfomicină conține sodiu 111 mmol (2560 mg).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Preocupări specifice privind dezechilibrul INR:

Au fost raportate numeroase cazuri de activitate anticoagulantă orală crescută la pacienții cărora li se administrează antibioterapie. Factorii de risc par să fie reprezentați de severitatea infecției sau a inflamației, vârsta pacientului și starea generală de sănătate. În aceste circumstanțe, este dificil de stabilit în ce măsură infecția în sine sau tratamentul acesteia joacă un rol în dezechilibrul INR. Cu toate acestea, anumite clase de antibiotice sunt mai implicate, în special: fluorochinolonele, macrolidele, ciclilinele, cotrimoxazolul și anumite cefalosporine.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina:

Datele provenite din utilizarea fosfomicinei administrate intravenos la femeile gravide sunt inexistente. Fosfomicina traversează placenta. Studiile la animal nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Prin urmare, fosfomicina nu trebuie prescrisă femeilor gravide, decât dacă beneficiul depășește riscul.

Alăptarea:

După administrarea de fosfomicină, s-a constatat prezența acesteia în cantități mici în laptele uman. Sunt disponibile puține informații despre utilizarea fosfomicinei în timpul alăptării, prin urmare acest tratament nu este recomandat ca primă opțiune pentru o femeie care alăptează, în special dacă alăptează un copil prematur sau nou-născut. Nu s-a demonstrat niciun risc specific pentru un copil alăptat, însă, la fel ca în cazul oricăror alte antibiotice, se va lua în considerare un risc potențial de modificare a florei intestinale la sugari.

Fertilitatea:

Nu sunt disponibile date la om. La masculii și femeile de șobolan, administrarea orală de fosfomicină până la 1000 mg/kg și zi nu a afectat fertilitatea (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii specifice, dar pacienții trebuie informați că au fost raportate confuzie și astenie. Acest lucru poate afecta capacitatea unora dintre pacienți de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului sunt erupția cutanată eritematoasă, dezechilibrele electrolitice (vezi pct. 4.4), reacțiile la locul injecției, disgeuzia și tulburările gastro-intestinale. Alte reacții adverse importante includ șocul anafilactic, colita asociată antibioticelor și scăderi ale numărului de leucocite din sânge (vezi pct. 4.4).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate și sisteme ale corpului și enumerate în funcție de frecvență, utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente: $\geq 1/10$

Frecvente: ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente: $\geq 1/1.000$ și $< 1/100$

Rare: $\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$

Foarte rare: $< 1/10.000$

Cu frecvență necunoscută: care nu poate fi estimată din datele disponibile

În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravității.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacția adversă
Tulburări hematologice și limfatice	Cu frecvență necunoscută	Agranulocitoză (tranzitorie), leucopenie, trombocitopenie, neutropenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte rare	Reacții anafilactice, inclusiv șoc anafilactic și hipersensibilitate (vezi pct. 4.4)
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Disgeuzie
	Mai puțin frecvente	Cefalee
Investigații diagnostice	Frecvente	Hipernatremie, hipokaliemie* (vezi pct. 4.4)
Tulburări gastro-intestinale	Mai puțin frecvente	Greață, vărsături, diaree
	Cu frecvență necunoscută	Colită asociată antibioticelor (vezi pct. 4.4)
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Creștere a fosfatazei alcaline (tranzitorie), creștere a transaminazelor (ALAT, ASAT), creștere a gamma-GT

	Cu frecvență necunoscută	Hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupecie eritematoasă
	Mai puțin frecvente	Erupecie cutanată tranzitorie
	Cu frecvență necunoscută	Angioedem, prurit, urticarie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Flebită la locul injecției
	Mai puțin frecvente	Astenie

* vezi punctul de mai jos (Descrierea reacțiilor adverse selectate)

Descrierea reacțiilor adverse selectate:

Hipokaliemia poate duce la simptome difuze, cum ar fi slăbiciune, oboseală sau edem și/sau spasme musculare. Formele severe pot provoca hiporeflexie și aritmie cardiacă. Hipernatremia poate fi asociată cu sete, hipertensiune arterială și semne de supraîncărcare lichidiană, cum ar fi edemul (vezi pct. 4.4). Formele severe pot provoca confuzie, hiperreflexie, convulsii și comă.

Copii și adolescenți

Sunt disponibile informații limitate privind siguranța provenite de la pacienți copii și adolescenți. Se anticipează că frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse sunt similare cu cele de la pacienții adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare:

Agencția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Experiența cu privire la supradozajul cu fosfomicină este limitată. Au fost raportate cazuri de hipotonie, somnolență, tulburări ale electroliților, trombocitopenie și hipoprotrombinemie la utilizarea parenterală a fosfomicinei. În eventualitatea unei supradoze, pacientul trebuie monitorizat (în special în ceea ce privește nivelurile plasmatice/serice de electroliți), iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere. Se recomandă rehidratarea pentru a promova eliminarea urinară a substanței active. Fosfomicina este eliminată eficient din organism prin hemodializă, cu un timp mediu de înjumătățire prin eliminare de aproximativ 4 ore.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antibacteriene pentru utilizare sistemică; Alte antibacteriene

Codul ATC: J01XX01

Mecanism de acțiune

Fosfomicina exercită un efect bactericid asupra patogenilor proliferanți, prin împiedicarea sintezei enzimatică a peretelui celular bacterian. Fosfomicina inhibă prima etapă a sintezei la nivelul peretelui intracelular al celulelor bacteriene prin blocarea sintezei peptidoglicanului.

Fosfomicina este transportată activ în celula bacteriană prin două sisteme de transport diferite (sistemele de transport sn-glicerol-3-fosfat și hexoză-6).

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Date limitate indică faptul că fosfomicina acționează într-o manieră dependentă de timp.

Mecanism de rezistență

Mecanismul principal de rezistență este o mutație cromozomială care provoacă modificarea sistemelor de transport bacterian al fosfomicinei. Mecanisme suplimentare de rezistență, prin intermediul plasmidelor sau transpozonilor, provoacă inactivarea enzimatică a fosfomicinei prin legarea moleculei la glutation sau respectiv prin clivajul legăturii carbon-fosfor în molecula de fosfomicină.

Rezistență încrucișată

Nu se cunoaște existența unei rezistențe încrucișate între fosfomicină și alte clase de antibiotice.

Valorile critice pentru testarea sensibilității

Valorile critice ale concentrației inhibitorii minime (CIM) stabilite de Comitetul European pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene sunt după cum urmează (tabelul cu valori critice EUCAST versiunea 10):

Specii	sensibile	rezistente
<i>Enterobacterales</i>	≤ 32 mg/l	> 32 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 32 mg/l	> 32 mg/l

Sensibilitate

Prevalența rezistenței dobândite a speciilor individuale poate varia geografic și în timp. Prin urmare, sunt necesare informații locale despre situația rezistenței, în special pentru a asigura tratamentul adecvat al infecțiilor severe.

Informațiile de mai jos furnizează doar niște orientări aproximative cu privire la probabilitatea ca un microorganism să fie sensibil la fosfomicină sau nu.

Specii sensibile în mod normal

Microorganisme gram-pozitive aerobe

Staphylococcus aureus

Microorganisme gram-negative aerobe

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Neisseria meningitidis

Salmonella enterica

Microorganisme anaerobe

Fusobacterium spp.

Peptococcus spp.

Peptostreptococcus spp.

Specii la care rezistența dobândită poate fi o problemă

Microorganismele gram-pozitive aerobe

Staphylococcus epidermidis

Streptococcus pneumoniae

Enterococcus spp.

Microorganismele gram-negative aerobe

Enterobacter cloacae

Klebsiella aerogenes

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Microorganismele gram-pozitive anaerobe

Clostridium spp.

Specii inerent rezistente

Microorganismele gram-pozitive aerobe

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus pyogenes

Microorganismele gram-negative aerobe

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Stenotrophomonas maltophilia

Microorganismele gram-negative anaerobe

Bacteroides spp.

Alte microorganismele

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycoplasma spp.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetică

O perfuzie intravenoasă unică de 4 g și 8 g de fosfomicină la bărbați sănătoși tineri au dus la concentrații serice maxime (C_{max}) de aproximativ 200 $\mu\text{g/ml}$ și respectiv 400 $\mu\text{g/ml}$. Timpul de înjumătățire serică a fost de aproximativ 2 ore. La subiecții de sex masculin și feminin în vârstă și/sau bolnavi în stare critică, doze intravenoase unice de 8 g de fosfomicină au dus la valori medii ale C_{max} și ale timpilor de înjumătățire plasmatică de aproximativ 350–380 $\mu\text{g/ml}$ și respectiv 3,6–3,8 ore.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție al fosfomicinei este de aproximativ 0,30 l/kg de greutate corporală. Fosfomicina este distribuită bine în țesuturi. Concentrații mari sunt atinse la nivel de ochi, oase, secreții ale plăgilor, musculatură, cutis, subcutis, plămâni și bilă. La pacienții cu meninge inflamate, concentrațiile din lichidul cefalorahidian ating aproximativ 20–50% din nivelurile serice corespunzătoare. Fosfomicina traversează bariera placentară. În laptele uman s-a constatat prezența unor cantități mici (aproximativ 8% din concentrațiile serice). Legarea la proteinele plasmatică este neglijabilă.

Metabolizare

Fosfomicina nu este metabolizată de ficat și nu este supusă circulației enterohepatice. Prin urmare, nu se anticipează acumularea la pacienții cu insuficiență hepatică.

Eliminare

80–90% din cantitatea de fosfomicină administrată adulților sănătoși este eliminată renal în interval de 12 ore după o administrare intravenoasă unică. O cantitate mică din antibiotic se găsește în materiile fecale (0,075%). Fosfomicina nu este metabolizată, adică compusul activ biologic este eliminat. La pacienții cu funcție renală normală sau afectată ușor până la moderat (clearance-ul creatininei \geq 40 ml/minut), aproximativ 50–60% din doza totală este excretată în primele 3-4 ore.

Liniaritate

Fosfomicina prezintă un comportament farmacocinetic liniar după perfuzia intravenoasă cu dozele terapeutice utilizate.

Grupe speciale de pacienți

Sunt disponibile date foarte limitate la grupe speciale de pacienți.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei exclusiv pe baza vârstei. Cu toate acestea, trebuie evaluată funcția renală, iar doza trebuie redusă dacă există dovezi de insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Farmacocinetica fosfomicinei la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 15 ani, precum și la nou-născuții la termen cu funcție renală normală, este în general similară cu cea observată la subiecții adulți sănătoși. Cu toate acestea, la nou-născuții și sugarii cu vârsta până la 12 luni cu funcție renală normală, rata de filtrare glomerulară este mai mică fiziologic în comparație cu copiii mai mari și cu adulții. Aceasta este asociată cu o prelungire a timpului de înjumătățire prin eliminare al fosfomicinei în funcție de stadiul maturizării renale.

Insuficiență renală

La pacienții cu funcție renală afectată, timpul de înjumătățire prin eliminare este crescut proporțional cu gradul de insuficiență renală. Pacienții cu valori ale clearance-ului creatininei de 40 ml/minut sau mai mici necesită ajustări ale dozei (vezi și pct. 4.2. „Insuficiență renală” pentru detalii suplimentare).

Într-un studiu care a investigat 12 pacienți supuși CVVHF s-au utilizat hemofiltre uzuale din polietilen-sulfonă, cu o suprafață a membranei de 1,2 m² și o rată medie de ultrafiltrare de 25 ml/minut. În acest context clinic, valorile medii ale clearance-ului plasmatic și ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare au fost de 100 ml/minut și respectiv 12 ore.

Insuficiență hepatică

Nu există cerințe privind ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică, deoarece farmacocinetica fosfomicinei rămâne neafectată în această grupă de pacienți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea sau toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Nu sunt disponibile date privind carcinogenitatea pentru fosfomicină.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid succinic

6.2 Incompatibilități

Cu toate că nu au fost observate incompatibilități chimice/farmaceutice, soluția perfuzabilă Fomicyt nu trebuie amestecată cu alte preparate parenterale, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

Stabilitatea chimică și fizică în uz a soluției diluate finale, preparate în condiții aseptice, a fost demonstrată timp de 24 ore, la temperatura de 25°C, dacă soluția este protejată de lumină.

Din punct de vedere microbiologic, soluția trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, perioadele și condițiile de păstrare în uz, înainte de utilizare, constituie responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la temperaturi de 2-8°C, cu excepția cazului în care prepararea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare ale soluției perfuzabile, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din sticlă transparentă de tip I cu dop din cauciuc (cauciuc bromobutilic) și capac fără filet cu bandă de desigilare.

Conținând:

- 2 g (în flacon de 30 ml) în ambalaje de 10 flacoane fiecare.
- 4 g (în flacon de 30 ml) în ambalaje de 10 flacoane fiecare.
- sau 8 g (în flacon de 50 ml), în ambalaje de 1 sau 10 flacoane fiecare.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pentru o singură utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Prepararea soluției perfuzabile

Fomicyt trebuie reconstituit și diluat înainte de administrare. Ca solvent pentru reconstituire și diluare se poate utiliza apă pentru preparate injectabile și soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 100 mg/ml (10%). Nu trebuie să se utilizeze solvenți care conțin clorură de sodiu (vezi pct. 4.4).

Reconstituire

Se agită flaconul înainte de reconstituire, pentru a distribui pulberea. Pulberea din flacoanele cu 2 g sau 4 g se reconstituie cu 20 ml de solvent, iar pulberea din flaconul cu 8 g se reconstituie cu 40 ml de solvent. Se agită bine pentru a se dizolva. În momentul în care pulberea este dizolvată, soluția se încălzește ușor.

Atenție: Această soluție intermediară nu este destinată perfuzării directe. Se extrage complet soluția din flaconul original. Se transferă soluția extrasă într-o pungă de perfuzie sau alt recipient adecvat pentru perfuzie pentru diluare ulterioară după cum urmează.

Diluare

Se transferă conținutul reconstituit din **flacoanele de 2 g** într-un recipient pentru perfuzie cu o cantitate suplimentară de **30 ml** de solvent.

Se transferă conținutul reconstituit din **flacoanele de 4 g** într-un recipient pentru perfuzie cu o cantitate suplimentară de **80 ml** de solvent.

Se transferă conținutul reconstituit din **flacoanele de 8 g** într-un recipient pentru perfuzie cu o cantitate suplimentară de **160 ml** de solvent.

Soluția perfuzabilă rezultată este limpede și incoloră până la ușor gălbuie.

Volum suplimentar rezultat după diluare

Volum suplimentar rezultat după diluare este de 1 ml pentru flaconul de 2 g, de 2 ml pentru flaconul de 4 g și de 4 ml pentru flaconul de 8 g.

Aceste volume suplimentare sunt echivalente cu o creștere cu 2% a volumului. Acest lucru trebuie avut în vedere atunci când nu se utilizează întregul volum de soluție diluată finală.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Str. 1
64646 Heppenheim
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13034/2020/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Februarie 2020Autorizare

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2022