CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

InfectoFos, 40 mg/ml, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu do infuzji zawiera 40 mg fosfomycyny.

Każda butelka z 2,69 g proszku zawiera 2,64 g fosfomycyny sodowej, co odpowiada 2 g fosfomycyny i 0,64 g sodu, w przypadku roztworu w 50 ml rozpuszczalnika.

Każda butelka z 5,38 g proszku zawiera 5,28 g fosfomycyny sodowej, co odpowiada 4 g fosfomycyny i 1,28 g sodu, w przypadku roztworu w 100 ml rozpuszczalnika.

Każda butelka z 10,76 g proszku zawiera 10,56 g fosfomycyny sodowej, co odpowiada 8 g fosfomycyny i 2,56 g sodu, w przypadku roztworu w 200 ml rozpuszczalnika.

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Biały lub kremowy proszek.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

InfectoFos jest wskazany do stosowania we wszystkich grupach wiekowych w leczeniu poniższych zakażeń, jeżeli zostanie uznane, że stosowanie produktów przeciwbakteryjnych często zalecanych jako lek pierwszego rzutu jest nieodpowiednie (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1):

- powikłane zakażenia dróg moczowych;
- infekcyjne zapalenie wsierdzia;
- zakażenia kości i stawów;
- szpitalne zapalenie płuc, w tym zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną;
- powikłane zakażenie skóry i tkanek miękkich;
- bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych;
- powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne;
- bakteriemia występująca w związku z którymkolwiek z wyżej wymienionych zakażeń albo bakteriemia, w przypadku której podejrzewa się taki związek;

Należy uwzględniać oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania produktów przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

<u>Dawkowanie</u>

Dawkę dobową fosfomycyny określa się na podstawie wskazania, stopnia nasilenia i miejsca zakażenia, wrażliwości patogenów na fosfomycynę i czynności nerek. U dzieci określa się ją również według wieku i masy ciała.

Dorośli i młodzież (wiek ≥12 lat) (≥40 kg):

Ogólne wytyczne dotyczące dawki u osób dorosłych i młodzieży z szacunkowym klirensem kreatyniny > 80 ml/min są następujące:

Tabela 1 – dawkowanie u osób dorosłych i młodzieży z wartością klirensu kreatyniny > 80 ml/min

Wskazanie	**Dawka dobowa**
Powikłane zakażenie dróg moczowych	12–24 [a] g w 2–3 dawkach podzielonych
Infekcyjne zapalenie wsierdzia	12–24 [a] g w 2–3 dawkach podzielonych
Zakażenia kości i stawów	12–24 [a] g w 2–3 dawkach podzielonych
Szpitalne zapalenie płuc, w tym zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną	12–24 [a] g w 2–3 dawkach podzielonych
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	12–24 [a] g w 2–3 dawkach podzielonych
Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	16–24 [a] g w 3–4 dawkach podzielonych
Powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne	12–24 [a] g w 2–3 dawkach podzielonych
Bakteriemia występująca w związku z którymkolwiek z wyżej wymienionych zakażeń albo bakteriemia, w przypadku której podejrzewa się taki związek	12–24 [a] g w 2–3 dawkach podzielonych

Poszczególne dawki nie mogą przekraczać 8 g.
[a] Schemat wysokodawkowy, obejmujący trzy dawki podzielone, należy zastosować w przypadku ciężkich zakażeń, co do których oczekuje się albo wiadomo, że zostały wywołane przez mniej wrażliwe bakterie.
Dane dotyczące bezpieczeństwa, w szczególności w przypadku dawek przekraczających 16 g/dobę, są ograniczone. Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności w przypadku przepisywania takich dawek.

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia powinien uwzględniać rodzaj zakażenia, stopień nasilenia zakażenia, a także odpowiedź kliniczną pacjenta.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku należy stosować dawki zalecane dla osób dorosłych. Zaleca się zachowanie ostrożności przy rozważaniu stosowania dawek zbliżonych do górnej granicy zalecanego zakresu (patrz również zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z szacunkowym klirensem kreatyniny od 40 do 80 ml/min. Jednak w tych przypadkach należy zachować ostrożność, szczególnie w przypadku rozważania dawek zbliżonych do górnej granicy zalecanego zakresu.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy dostosować dawkę fosfomycyny do stopnia zaburzenia czynności nerek.

Dawkę należy dostosowywać w oparciu o wartości klirensu kreatyniny.

W Tabeli 2 przedstawiono zalecany sposób dostosowania dawki u pacjentów z wartością CrCl poniżej 40 ml/min:

Tabela 2 – Przedstawiono zalecany sposób dostosowania dawki u pacjentów z wartością CrCl poniżej 40 ml/min

$CL_{CR\ pacjenta}$	$CL_{CR\ pacjenta}/CL_{CR\ prawidłowy}$	Zalecana dawka dobowa[a]
40 ml/min	0,333	70% (w 2–3 dawkach podzielonych)
30 ml/min	0,250	60% (w 2–3 dawkach podzielonych)
20 ml/min	0,167	40% (w 2–3 dawkach podzielonych)
10 ml/min	0,083	20% (w 1-2 dawkach podzielonych)

[a] Dawka jest wyrażona jako odsetek dawki, którą uznano by za odpowiednią, gdyby czynność nerek pacjenta obliczona według wzoru Cockcrofta-Gaulta była prawidłowa.

Pierwszą dawkę (dawkę nasycającą) należy zwiększyć o 100%, lecz nie może ona przekraczać 8 g.

Pacjenci poddawani terapii nerkozastępczej

Pacjenci poddawani przewlekłym dializom przerywanym (co 48 godzin) powinni otrzymywać 2 g fosfomycyny po zakończeniu każdej sesji dializy.

Fosfomycyna jest skutecznie eliminowana w trakcie ciągłej żylno-żylnej hemofiltracji (continuous veno-venous hemofiltration, CVVHF z postdylucją). W przypadku pacjentów poddawanych CVVHF z postdylucją nie jest wymagane dostosowywanie dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

Zalecenia dotyczące dawki opierają się na bardzo ograniczonych danych.

<u>Noworodki, niemowlęta i dzieci w wieku <12 lat (<40 kg)</u>

Dawkowanie fosfomycyny u dzieci powinno być oparte na wieku i masie ciała (m.c.):

Tabela 3 – Dawkowanie u dzieci i noworodków

Wiek/masa ciała	Dawka dobowa

Wcześniaki (wiek [a] <40 tygodni)	100 mg/kg m.c. w dwóch dawkach podzielonych
Noworodki (wiek [a] 40–44 tygodnie)	200 mg/kg m.c. w trzech dawkach podzielonych
Niemowlęta w wieku 1–12 miesięcy (maksymalna m.c. do 10 kg)	200–300 [b] mg/kg m.c. w trzech dawkach podzielonych
Niemowlęta i dzieci w wieku od 1 do ≤12 lat (m.c. od 10 do ≤40 kg)	200–400 [b] mg/kg m.c. w 3–4 dawkach podzielonych

[a] Suma wieku ciążowego i pourodzeniowego
[b] Schemat wysokodawkowy można rozważyć w przypadku ciężkich lub poważnych zakażeń (takich jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych), w szczególności jeżeli wiadomo albo podejrzewa się, że zostały one wywołane przez organizmy o umiarkowanej wrażliwości.

Brak zaleceń dotyczących dawki u dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

Sposób podawania

InfectoFos jest przeznaczony do podania dożylnego.

Czas trwania infuzji powinien wynosić co najmniej 15 minut w przypadku opakowania wielkości 2 g, co najmniej 30 minut w przypadku opakowania wielkości 4 g oraz co najmniej 60 minut w przypadku opakowania wielkości 8 g.

Ponieważ niezamierzone podanie dotętnicze produktów niezalecanych konkretnie do podania dotętniczego może wywołać szkodliwe skutki, bardzo ważne jest podawanie fosfomycyny wyłącznie dożylnie.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

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

Ryzyko selekcji w kierunku oporności i konieczność stosowania leczenia skojarzonego

Stwierdzono, że fosfomycyna powoduje szybką selekcję mutantów opornych w warunkach *in vitro*. Ponadto w badaniach klinicznych powiązano stosowanie fosfomycyny podawanej dożylnie w monoterapii z selekcją oporności. Gdy tylko jest to możliwe, zaleca się podawanie fosfomycyny w ramach schematu skojarzonego leczenia przeciwbakteryjnego w celu zmniejszenia ryzyka selekcji w kierunku oporności.

Ograniczenia dotyczące danych klinicznych

Dane kliniczne na poparcie stosowania fosfomycyny podawanej dożylnie w leczeniu niektórych z wymienionych wskazań są ograniczone z powodu braku odpowiednich badań randomizowanych z grupą kontrolną. Ponadto stosowano różne schematy dawkowania, a dane z badań klinicznych nie przemawiają zdecydowanie za żadnym konkretnym schematem dawkowania dożylnego. Zaleca się wybieranie fosfomycyny w celu leczenia wymienionych

wskazań, wyłącznie jeżeli uznano, że zastosowanie produktów przeciwbakteryjnych często zalecanych do leczenia wstępnego jest nieodpowiednie.

Reakcje nadwrażliwości

Podczas leczenia fosfomycyną mogą wystąpić ciężkie, a czasami śmiertelne reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja i wstrząs anafilaktyczny (patrz punkty 4.3 i 4.8). W przypadku wystąpienia takich reakcji należy natychmiast przerwać leczenie fosfomycyną i podjąć odpowiednie działania doraźne.

Biegunka wywołana przez *Clostridioides difficile*

Podczas stosowania fosfomycyny zgłaszano przypadki zapalenia jelita grubego i rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego wywołane przez *Clostridioides difficile* o nasileniu od łagodnego do zagrażającego życiu (patrz punkt 4.8). W związku z tym ważne jest rozważenie tego rozpoznania u pacjentów, u których w trakcie podawania fosfomycyny albo po zakończeniu leczenia wystąpi biegunka. Należy rozważyć przerwanie leczenia fosfomycyną i zastosowanie odpowiedniego leczenia zakażenia *Clostridioides difficile*. Nie należy stosować produktów leczniczych hamujących perystaltykę.

Stężenia sodu i potasu oraz ryzyko przeładowania sodem

Należy regularnie monitorować stężenia sodu u pacjentów przyjmujących fosfomycynę, szczególnie w przypadku długotrwałego leczenia. Ze względu na wysoką zawartość sodu (0,32 g) na gram fosfomycyny przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić ryzyko wystąpienia hipernatremii i przewodnienia, szczególnie u pacjentów ze stwierdzoną w wywiadzie zastoinową niewydolnością serca albo z chorobami współistniejącymi, takimi jak zespół nerczycowy, marskość wątroby, nadciśnienie, hiperaldosteronizm, obrzęk płuc albo hipoalbuminemia, a także u noworodków, w przypadku których konieczne jest ograniczenie spożycia sodu. Podczas leczenia zalecana jest dieta niskosodowa. Można również rozważyć wydłużenie czasu trwania infuzji lub zmniejszenie pojedynczej dawki (i częstsze podawanie dawek). Fosfomycyna może spowodować obniżenie stężenia potasu w surowicy albo osoczu, zatem zawsze należy rozważyć suplementację potasu.

Reakcje hematologiczne (w tym agranulocytoza)

U pacjentów przyjmujących fosfomycynę drogą dożylną występowały reakcje hematologiczne, w tym neutropenia albo agranulocytoza (patrz punkt 4.8). Należy zatem monitorować liczbę leukocytów w regularnych odstępach czasu, a w przypadku wystąpienia takich reakcji należy rozpocząć odpowiednie leczenie.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy dostosować dawkę do stopnia niewydolności nerek (patrz punkt 4.2).

Substancje pomocnicze
1 g fosfomycyny (co odpowiada 1,32 g fosfomycyny sodowej) zawiera 14 mmol (320 mg) sodu, co odpowiada 16% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Jedna butelka z 2 g fosfomycyny zawiera 28 mmol (640 mg) sodu, jedna butelka z 4 g fosfomycyny zawiera 56 mmol (1280 mg) sodu i jedna butelka z 8 g fosfomycyny zawiera 111 mmol (2560 mg) sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczególne obawy dotyczące zaburzenia równowagi INR:

U pacjentów leczonych antybiotykami zgłaszano liczne przypadki zwiększonej aktywności doustnych leków przeciwzakrzepowych. Czynnikami ryzyka wydają się być stopień nasilenia zakażenia albo stanu zapalnego, wiek pacjenta i ogólny stan zdrowia. W tych okolicznościach trudno ustalić, w jakim stopniu samo zakażenie albo jego leczenie ma znaczenie dla zaburzenia równowagi INR. Jednak określone klasy antybiotyków mają większy wpływ, w szczególności: fluorochinolony, makrolidy, cykliny, kotrimoksazol i niektóre cefalosporyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:

Brak danych dotyczących stosowania fosfomycyny podawanej dożylnie u kobiet w ciąży. Fosfomycyna przenika przez łożysko. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie należy zatem przepisywać fosfomycyny kobietom w ciąży, chyba że korzyści przewyższają ryzyko.

Karmienie piersią:

Po podaniu fosfomycyny stwierdzano występowanie niewielkich jej ilości w mleku kobiecym. Dostępnych są niewiele informacji dotyczących stosowania fosfomycyny w trakcie karmienia piersią, dlatego też lek ten nie jest zalecany jako lek pierwszego wyboru w przypadku kobiety karmiącej piersią, szczególnie jeśli karmi ona piersią wcześniaka albo noworodka. Nie wykazano istnienia żadnego szczególnego zagrożenia dla dziecka karmionego piersią, jednak tak jak w przypadku każdego innego antybiotyku należy wziąć pod uwagę potencjalne ryzyko zmian we florze jelitowej niemowlęcia.

Płodność:

Nie są dostępne żadne dane dotyczące ludzi. Fosfomycyna podawana doustnie samcom i samicom szczurów w dawce wynoszącej maksymalnie 1000 mg/kg/dobę nie powodowała upośledzenia płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie prowadzono konkretnych badań na ten temat, ale należy poinformować pacjentów, że zgłaszano przypadki splątania i osłabienia. Może to wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn w przypadku niektórych pacjentów (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi podczas leczenia są rumieniowe wykwity skórne, zaburzenia równowagi jonowej (patrz punkt 4.4), reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zaburzenia smaku i zaburzenia przewodu pokarmowego. Do innych istotnych działań niepożądanych należą wstrząs anafilaktyczny, poantybiotykowe zapalenie jelita grubego i obniżenie liczby krwinek białych (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały zestawione według klasyfikacji układów narządów i częstości występowania według następującej konwencji:

bardzo często: ≥1/10
często: ≥1/100 do <1/10
niezbyt często: ≥1/1 000 do <1/100
rzadko: ≥1/10 000 do <1/1 000
bardzo rzadko: <1/10 000
nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działanie niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieznana	Agranulocytoza (przemijająca), leukopenia, trombocytopenia, neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny i nadwrażliwość (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zaburzenia smaku
	Niezbyt często	Ból głowy
Badania diagnostyczne	Często	Hipernatremia, hipokaliemia* (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Nudności, wymioty, biegunka
	Nieznana	Poantybiotykowe zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zwiększenie poziomu fosfatazy zasadowej we krwi (przemijające), podwyższony poziom transaminaz (ALAT, ASPAT), podwyższony poziom gamma-glutamylotransferazy
	Nieznana	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wykwity rumieniowe
	Niezbyt często	Wysypka
	Nieznana	Obrzęk naczynioruchowy, świąd, pokrzywka

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Astenia

* patrz punkt poniżej (Opis wybranych działań niepożądanych)

Opis wybranych działań niepożądanych:

Hipokaliemia może wywoływać objawy uogólnione takie jak osłabienie, zmęczenie albo obrzęk i (lub) skurcze mięśni. Ciężkie postacie mogą powodować osłabienie odruchów i zaburzenia rytmu serca. Hipernatremia może być związana z pragnieniem, nadciśnieniem i objawami przedmiotowymi przewodnienia, takimi jak obrzęk (patrz punkt 4.4). Ciężkie postacie mogą powodować splątanie, hiperrefleksję, napady drgawkowe i śpiączkę.

Dzieci i młodzież

Dostępne są ograniczone informacje dotyczące bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży. Można spodziewać się, że częstość występowania, rodzaj i stopień nasilenia działań niepożądanych są podobne, jak w populacji osób dorosłych.

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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia dotyczące przedawkowania fosfomycyny są ograniczone. Po pozajelitowym podaniu fosfomycyny zgłaszano przypadki hipotonii, senności, zaburzeń równowagi elektrolitowej, małopłytkowości i hipoprotrombinemii. W przypadku przedawkowania należy monitorować pacjenta (szczególnie pod kątem stężeń elektrolitów w osoczu/surowicy krwi) oraz zastosować leczenie objawowe i wspomagające. Zaleca się nawadnianie organizmu w celu zwiększenia wydalania substancji czynnej z moczem. Fosfomycyna jest skutecznie wydalana z organizmu na drodze hemodializy, ze średnim okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym około czterech godzin.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbakteryjne stosowane ogólnie; inne leki przeciwbakteryjne

Kod ATC: J01XX01

Mechanizm działania

Fosfomycyna wywiera działanie bakteriobójcze na namnażające się drobnoustroje

chorobotwórcze poprzez zapobieganie syntezie enzymatycznej ściany komórkowej bakterii. Fosfomycyna hamuje pierwszy etap wewnątrzkomórkowej syntezy ściany komórkowej bakterii poprzez hamowanie syntezy peptydoglikanu.

Fosfomycyna jest aktywnie transportowana do komórki bakterii z wykorzystaniem dwóch różnych systemów transportu (systemy transportu sn-glicerolo-3-fosforanu i heksozy-6).

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Ograniczone dostępne dane wskazują, że działanie fosfomycyny jest zależne od czasu.

Mechanizm oporności

Główny mechanizm oporności stanowi mutacja chromosomowa, powodująca zmianę w systemach transportu fosfomycyny przez bakterie. Dodatkowe mechanizmy oporności, oparte na plazmidach albo transpozonach, powodują odpowiednio inaktywację enzymatyczną fosfomycyny poprzez wiązanie jej cząsteczki z glutationem albo rozpad wiązania węgiel-fosfor w cząsteczce fosfomycyny.

Oporność krzyżowa

Nie są znane przypadki wykształcenia się oporności krzyżowej między fosfomycyną a innymi klasami antybiotyków.

Wartości graniczne oznaczania lekowrażliwości

Wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego (minimum inhibitory concentration, MIC) określone przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (wartości graniczne EUCAST, tabela, wersja 10):

Gatunki	**wrażliwe**	**oporne**
Enterobacterales	≤32 mg/l	>32 mg/l
Staphylococcus spp.	≤32 mg/l	>32 mg/l

Wrażliwość

Występowanie oporności nabytej u poszczególnych gatunków może być zróżnicowane geograficznie i zmieniać się w czasie. Niezbędne jest więc gromadzenie informacji na poziomie lokalnym na temat oporności, w szczególności w celu zapewnienia odpowiedniego leczenia ciężkich zakażeń.

Poniższe informacje stanowią jedynie przybliżone wskazówki dotyczące prawdopodobieństwa wrażliwości danego mikroorganizmu na fosfomycynę.

Gatunki powszechnie wrażliwe
Gram-dodatnie drobnoustroje tlenowe
Staphylococcus aureus
Gram-ujemne drobnoustroje tlenowe
Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
Escherichia coli

Haemophilus influenzae
Neisseria meningitidis
Salmonella enterica
Drobnoustroje beztlenowe
Fusobacterium spp.
Peptococcus spp.
Peptostreptococcus spp.
Gatunki, których oporność nabyta może stanowić problem
Gram-dodatnie drobnoustroje tlenowe
Staphylococcus epidermidis
Streptococcus pneumoniae
Enterococcus spp.
Gram-ujemne drobnoustroje tlenowe
Enterobacter cloacae
Klebsiella aerogenes
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens
Gram-dodatnie drobnoustroje beztlenowe
Clostridium spp.
Szczepy o oporności pierwotnej
Gram-dodatnie drobnoustroje tlenowe
Staphylococcus saprophyticus
Streptococcus pyogenes
Gram-ujemne drobnoustroje tlenowe
Legionella pneumophila
Morganella morganii
Stenotrophomonas maltophilia
Gram-ujemne drobnoustroje beztlenowe
Bacteroides spp.
Inne drobnoustroje
Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka

Po podaniu zdrowym, młodym mężczyznom pojedynczej infuzji dożylnej w dawce 4 g i 8 g fosfomycyny uzyskano maksymalne stężenia w surowicy (C_{max}) wynoszące odpowiednio około 200 i 400 µg/ml. Okres półtrwania w surowicy wynosił około dwóch godzin. Po podaniu osobom w starszym wieku lub uczestnikom i uczestniczkom w stanie krytycznym pojedynczych dawek dożylnych 8 g fosfomycyny uzyskano średnią wartość C_{max} i okresy półtrwania w osoczu odpowiednio na poziomie około 350–380 µg/ml oraz 3,6–3,8 godzin.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji fosfomycyny to około 0,30 l/kg masy ciała. Fosfomycyna jest

dobrze dystrybuowana do tkanek. Wysokie stężenia występują w gałkach ocznych, kościach, wysięku z ran, mięśniach, skórze, tkance podskórnej, płucach i żółci. U pacjentów z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym osiąga około 20–50% wartości odpowiednich stężeń w surowicy. Fosfomycyna przenika przez barierę łożyska. Niskie stężenia wykryto również w ludzkim mleku (około 8% wartości stężenia w surowicy). Wiązanie z białkami osocza jest minimalne.

Metabolizm

Fosfomycyna nie jest metabolizowana w wątrobie i nie bierze udziału w krążeniu wątrobowo-jelitowym. Nie oczekuje się zatem kumulacji u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Eliminacja

80–90% fosfomycyny podanej zdrowym osobom dorosłym jest wydalana przez nerki w ciągu 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki dożylnej. Niewielkie stężenie antybiotyku wykryto w kale (0,075%). Fosfomycyna nie jest metabolizowana tj. wydalana jest biologicznie czynna substancja. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek albo z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego (klirens kreatyniny ≥40 ml/min), około 50–60% łącznej dawki jest wydalane w ciągu pierwszych 3–4 godzin.

Liniowość

Fosfomycyna wykazuje liniową farmakokinetykę po podaniu infuzji dożylnej dawek terapeutycznych.

Szczególne grupy pacjentów

Dostępna jest bardzo ograniczona ilość danych dotyczących szczególnych grup pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki wyłącznie na podstawie wieku. Należy jednak ocenić czynność nerek i zmniejszyć dawkę w przypadku stwierdzenia zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka fosfomycyny u dzieci i młodzieży w wieku 3–15 lat, jak również u noworodków bez zaburzeń czynności nerek, z zasady odpowiada farmakokinetyce fosfomycyny u zdrowych dorosłych uczestników. U niemowląt w wieku do 12 miesięcy i noworodków bez zaburzeń czynności nerek współczynnik przesączania kłębuszkowego jest jednak fizjologicznie obniżony w porównaniu do starszych dzieci i dorosłych. Wiąże się to z wydłużonym okresem półtrwania fosfomycyny w fazie eliminacji zależnym od stopnia dojrzałości nerek.

Niewydolność nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek okres półtrwania w fazie eliminacji wydłuża się proporcjonalnie do stopnia niewydolności nerek. Pacjenci z klirensem kreatyniny wynoszącym 40 ml/min. albo niższym wymagają dostosowania dawki (więcej informacji w Punkcie 4.2 „Zaburzenia czynności nerek”).

W badaniu z udziałem 12 pacjentów poddawanych CVVHF zastosowano tradycyjnyną polisulfonową błonę dializacyjną o powierzchni 1,2 m^2 i średnim współczynnikiem

ultrafiltracji 25 ml/min. W tych warunkach klinicznych wartości średnie klirensu osoczowego i okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu wynosiły odpowiednio 100 ml/min. i 12 godzin.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawki w przypadku pacjentów z niewydolnością wątroby nie jest wymagane z uwagi na to, że farmakokinetyka fosfomycyny nie ulega zmianie w tej grupie pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Brak jest dostępnych danych dotyczących rakotwórczego działania fosfomycyny.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas bursztynowy.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Chociaż nie wykazano niezgodności chemicznych i (lub) farmaceutycznych, nie mieszać roztworów produktu InfectoFos z innymi produktami pozajelitowymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

4 lata.

Wykazano chemiczną i fizyczną trwałość przygotowanego w warunkach aseptycznych gotowego rozcieńczonego roztworu przez 24 godziny w temperaturze 25 °C w przypadku ochrony przed światłem.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór należy natychmiast użyć. Jeśli nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiedzialna jest osoba podająca lek. Czas przechowywania roztworu nie powinien przekraczać 24 godzin w temp. 2ºC - 8ºC (lodówka), o ile roztwór przygotowano w kontrolowanych i potwierdzonych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania roztworu do infuzji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z bezbarwnego szkła typu I z korkiem z gumy bromobutylowej i aluminiowym wieczkiem typu *pull-off*, zawierające

- 2 g (w butelce 30 ml), każde opakowanie zawiera 10 butelek,
- 4 g (w butelce 30 ml), każde opakowanie zawiera 10 butelek,
- 8 g (w butelce 50 ml), każde opakowanie zawiera 1 lub 10 butelek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Tylko do jednorazowego użycia.

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

Przygotowanie roztworu do infuzji

Produkt leczniczy InfectoFos należy rozpuścić i rozcieńczyć przed podawanie. Jako rozpuszczalnik do rozpuszczenia i rozcieńczenia można stosować wodę do wstrzykiwań i 5 % roztwór glukozy do infuzji (50 mg/ml) lub 10 % roztwór glukozy do infuzji (100 mg/ml). Nie wolno stosować roztworów zawierających chlorek sodu (patrz punkt 4.4).

Rozpuszczenie

Wstrząsnąć fiolkę przed rozpuszczeniem, aby rozluźnić proszek. Rozpuścić zawartość fiolki 2 g lub 4 g z 20 ml, a zawartość fiolki 8 g z 40 ml rozpuszczalnika. W celu rozpuszczenia silnie wstrząsnąć. Podczas rozpuszczania proszku następuje niewielkie podwyższenie temperatury.
Uwaga: Ten pośredni roztwór nie jest przeznaczony do bezpośredniej infuzji. Pobrać cały roztwór z oryginalnej fiolki. Przenieść pobrany roztwór do worka infuzyjnego lub innego odpowiedniego pojemnika do infuzji w celu dalszego rozcieńczenia, jak podano poniżej.

Rozcieńczenie

Przenieść rozpuszczoną zawartość **fiolki 2 g** do pojemnika do infuzji zawierającego dodatkowe **30 ml** rozpuszczalnika.
Przenieść rozpuszczoną zawartość **fiolki 4 g** do pojemnika do infuzji zawierającego dodatkowe **80 ml** rozpuszczalnika.
Przenieść rozpuszczoną zawartość **fiolki 8 g** do pojemnika do infuzji zawierającego dodatkowe **160 ml** rozpuszczalnika.

Otrzymany roztwór do infuzji jest przejrzysty i bezbarwny lub lekko żółtawy.

Wartość przesunięcia

Wartości przesunięcia dla roztworów to 1 ml w przypadku wielkości opakowania 2 g, 2 ml w przypadku wielkości opakowania 4 g i 4 ml w przypadku wielkości opakowania 8 g.

Objętości te odpowiadają zwiększeniu objętości o 2%. Należy to uwzględnić w przypadku nieużywania całej objętości gotowego rozcieńczonego roztworu.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH

Von-Humboldt-Str. 1
64646 Heppenheim
Niemcy

8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23243

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

01.06.2016 r. / 07.01.2020

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27-03-2021.