SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Fomicyt 40 mg/ml prašak za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine za infuziju sadrži 40 mg fosfomicina.

Jedna bočica s 2,69 g praška sadrži 2,64 g dinatrij fosfomicina, što odgovara 2 g fosfomicina i 0,64 g natrija, za otopinu u 50 ml otapala.

Jedna bočica s 5,38 g praška sadrži 5,28 g dinatrij fosfomicina, što odgovara 4 g fosfomicina i 1,28 g natrija, za otopinu u 100 ml otapala.

Jedna bočica s 10,76 g praška sadrži 10,56 g dinatrij fosfomicina, što odgovara 8 g fosfomicina i 2,56 g natrija, za otopinu u 200 ml otapala.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju.

Bijeli do žućkasto-bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Fomicyt je indiciran u svim dobnim skupinama za liječenje niže navedenih infekcija kada se primjena antibakterijskih lijekova koji se obično preporučuju za njihovo početno liječenje smatra neprikladnom (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1):

- komplicirane infekcije mokraćnog sustava
- infektivni endokarditis
- infekcije kostiju i zglobova
- bolnička pneumonija, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom
- komplicirana infekcija kože i mekog tkiva
- bakterijski meningitis
- komplicirane intraabdominalne infekcije
- bakterijemija koja se javlja povezano s bilo kojom od gore navedenih infekcija, ili na koju se sumnja da je povezana s bilo kojom od gore navedenih infekcija

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o odgovarajućoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

<u>Doziranje</u>

H A L M E D
03 - 09 - 2024
O D O B R E N O

Dnevna doza fosfomicina određuje se na temelju indikacije, težine i mjesta infekcije, osjetljivosti patogena na fosfomicin i bubrežne funkcije. U djece se određuje i prema dobi i tjelesnoj težini.

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

Opće smjernice za doziranje za odrasle i adolescente s procijenjenim klirensom kreatinina > 80 ml/min su sljedeće:

Tablica 1 – Doziranje u odraslih i adolescenata s CrCl > 80 ml/min

Indikacija	**Dnevna doza**
Komplicirana infekcija mokraćnog sustava	12 – 24 g [a] u 2 – 3 podijeljene doze
Infektivni endokarditis	12 – 24 g [a] u 2 – 3 podijeljene doze
Infekcije kostiju i zglobova	12 – 24 g [a] u 2 – 3 podijeljene doze
Bolnička pneumonija, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom	12 – 24 g [a] u 2 – 3 podijeljene doze
Komplicirane infekcije kože i mekog tkiva	12 – 24 g [a] u 2 – 3 podijeljene doze
Bakterijski meningitis	16 – 24 g [a] u 3 – 4 podijeljene doze
Komplicirane intraabdominalne infekcije	12 – 24 g [a] u 2 – 3 podijeljene doze
Bakterijemija koja se javlja u povezano sa ili se sumnja da je povezana s bilo kojom od gore navedenih infekcija	12 – 24 g [a] u 2 – 3 podijeljene doze

Pojedinačne doze ne smiju prelaziti 8 g.
[a] Režim s visokom dozom podijeljenom u 3 doze potrebno je primijeniti kod teških infekcija za koje se očekuje ili za koje se zna da su uzrokovane manje osjetljivim bakterijama. Podaci o sigurnosti primjene, posebno za doze više od 16 g/dan, su ograničeni. Savjetuje se poseban oprez kada se propisuju takve doze.

Trajanje liječenja

Pri određivanju trajanja liječenja treba uzeti u obzir vrstu infekcije, težinu infekcije, kao i klinički odgovor bolesnika.

Stariji bolesnici

Preporučene doze za odrasle trebaju se primjenjivati u starijih bolesnika. Savjetuje se oprez pri razmatranju primjene viših doza preporučenog raspona (vidjeti također preporuke za doziranje u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega).

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s procijenjenim klirensom kreatinina 40 – 80 ml/min. Međutim, u tim slučajevima je potreban oprez, osobito ako se razmatra primjena viših doza preporučenog raspona.

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega doza fosfomicina mora se prilagoditi stupnju oštećenja funkcije bubrega.

H A L M E D
03 - 09 - 2024
O D O B R E N O

Titracija doze treba se temeljiti na vrijednostima klirensa kreatinina.

Tablica 2 prikazuje preporučene prilagodbe doze u bolesnika s CrCl manjim od 40 ml/min:

Tablica 2 – Prilagodbe doze za bolesnike s CrCl manjim od 40 ml/min

$CL_{CR\ bolesnik}$	$CL_{CR\ bolesnik}/CL_{CR\ normalno}$	Preporučena dnevna doza[a]
40 ml/min	0,333	70 % (u 2-3 podijeljene doze)
30 ml/min	0,250	60 % (u 2-3 podijeljene doze)
20 ml/min	0,167	40 % (u 2-3 podijeljene doze)
10 ml/min	0,083	20 % (u 1-2 podijeljene doze)

[a] Doza je izražena kao udio doze koja bi se smatrala odgovarajućom da je bubrežna funkcija bolesnika normalna, izračunato prema Cockcroft-Gaultovoj formuli.

Prva doza (udarna doza) treba biti povećana za 100 %, ali ne smije prelaziti 8 g.

Bolesnici na bubrežnoj nadomjesnoj terapiji

Bolesnici na kroničnoj intermitentnoj dijalizi (svakih 48 sati) trebaju primiti 2 g fosfomicina na kraju svake dijalize.

Tijekom kontinuirane veno-venske hemofiltracije (postdilucijski CVVHF, engl. *continuous veno-venous hemofiltration*) fosfomicin se učinkovito eliminira. Bolesnici na postdilucijskom CVVHF-u ne zahtijevaju prilagodbu doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija

Preporuke za doziranje temelje se na vrlo ograničenim podacima.

Novorođenčad, dojenčad i djeca u dobi od < 12 godina (< 40 kg)

Doza fosfomicina u djece treba se temeljiti na dobi i tjelesnoj težini:

Tablica 3 – Doziranje u djece i novorođenčadi

Dob/tjelesna težina	Dnevna doza
Nedonoščad (dob [a] < 40 tjedana)	100 mg/kg tjelesne težine u 2 podijeljene doze
Novorođenčad (dob [a] 40-44 tjedna)	200 mg/kg tjelesne težine u 3 podijeljene doze
Dojenčad 1-12 mjeseci (do 10 kg tjelesne težine)	200-300 [b] mg/kg tjelesne težine u 3 podijeljene doze
Djeca u dobi od 1 ≤ 12 godina (10 ≤ 40 kg tjelesne težine)	200-400 [b] mg/kg tjelesne težine u 3-4 podijeljene doze

[a] Zbroj gestacijske i postnatalne dobi

HALMED
03 - 09 - 2024
ODOBRENO

[b] Liječenje visokim dozama može se razmotriti kod teških infekcija i/ili ozbiljnih infekcija (kao što je meningitis), posebno kada se zna ili se sumnja da su uzrok mikroorganizmi s umjerenom osjetljivošću.

Nije moguće dati preporuke za doziranje u djece s oštećenjem funkcije bubrega.

Način primjene

Fomicyt je namijenjen za intravensku primjenu.

Infuzija treba trajati najmanje 15 minuta za veličinu pakiranja od 2 g, najmanje 30 minuta za veličinu pakiranja od 4 g te najmanje 60 minuta za veličinu pakiranja od 8 g.

Budući da nehotična intraarterijska primjena lijekova koji nisu namijenjeni specifično za intraarterijsku primjenu može uzrokovati oštećenja, neophodno je osigurati da se fosfomicin primjenjuje samo u vene.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Rizik od selekcije rezistentnih mutanata i potreba za kombiniranom terapijom

In vitro je utvrđeno da fosfomicin brzo dovodi do selekcije rezistentnih mutanata. Također, intravenska primjena fosfomicina u monoterapiji povezana je s rezistencijom u kliničkim ispitivanjima. Kad god je to moguće, preporučuje se primjena fosfomicina u sklopu kombiniranog antibakterijskog režima liječenja kako bi se smanjio rizik od selekcije rezistentnih mutanata.

Ograničenja kliničkih podataka

Klinički podaci koji podupiru intravensku primjenu fosfomicina za liječenje nekih od navedenih indikacija ograničeni su nedostatkom odgovarajućih randomiziranih kontroliranih ispitivanja. Nadalje, korišteni su različiti režimi doziranja i niti jedan režim intravenskog doziranja nije snažno potkrijepljen podacima iz kliničkih ispitivanja. Preporučuje se da se fosfomicin odabere za liječenje navedenih indikacija samo ako se primjena antibakterijskih lijekova koji se obično preporučuju za njihovo početno liječenje smatra neprikladnom.

Reakcije preosjetljivosti

Ozbiljne i ponekad smrtonosne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju i anafilaktički šok, mogu se javiti tijekom liječenja fosfomicinom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8). Ako se takve reakcije pojave, liječenje fosfomicinom mora se odmah prekinuti te se moraju započeti odgovarajuće mjere hitnog liječenja.

Proljev povezan s *Clostridioides difficile*

Kolitis i pseudomembranozni kolitis povezani s *Clostridioides difficile* prijavljeni su prilikom liječenja fosfomicinom i po težini mogu varirati od blagih do opasnih po život (vidjeti dio 4.8). Stoga je važno da se u bolesnika koji imaju proljev tijekom ili nakon primjene fosfomicina uzme u obzir ova dijagnoza. Potrebno je razmotriti prekid terapije fosfomicinom i primjenu specifičnog liječenja za *Clostridioides difficile*. Ne smiju se davati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

HALMED
03 - 09 - 2024
ODOBRENO

Razine natrija i kalija i rizik od preopterećenja natrijem

Potrebno je redovito nadzirati razine natrija i kalija u bolesnika koji primaju fosfomicin, posebno tijekom duljeg liječenja. S obzirom na visoki sadržaj natrija (0,32 grama) po gramu fosfomicina, potrebno je procijeniti rizik od hipernatrijemije i preopterećenja tekućinom prije početka liječenja, osobito u bolesnika s anamnezom kongestivnog zatajenja srca ili postojećih komorbiditeta kao što su nefrotski sindrom, ciroza jetre, hipertenzija, hiperaldosteronizam, plućni edem ili hipoalbuminemija, kao i u novorođenčadi s ograničenjem unosa natrija. Tijekom liječenja se preporučuje prehrana s niskim udjelom natrija. Može se razmotriti i povećanje trajanja infuzije i/ili smanjenje pojedinačne doze (s učestalijom primjenom). Fosfomicin može smanjiti razine kalija u serumu ili plazmi, stoga uvijek treba razmotriti nadoknadu kalija.

Hematološke reakcije (uključujući agranulocitozu)

U bolesnika koji primaju fosfomicin intravenski javile su se hematološke reakcije, uključujući neutropeniju ili agranulocitozu (vidjeti dio 4.8). Stoga se broj leukocita treba nadzirati u redovitim intervalima, a ako se pojave takve reakcije, potrebno je započeti odgovarajuće medicinsko liječenje.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega potrebno je prilagoditi dozu prema stupnju insuficijencije bubrega (vidjeti dio 4.2).

Pomoćne tvari
1 g fosfomicina (što odgovara 1,32 g dinatrij fosfomicina) sadrži 14 mmol (320 mg) natrija, što odgovara 16 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija za odraslu osobu koji preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija. Jedna bočica s 2 g fosfomicina sadrži 28 mmol (640 mg) natrija, jedna bočica s 4 g fosfomicina sadrži 56 mmol (1280 mg) natrija, a jedna bočica s 8 g fosfomicina sadrži 111 mmol (2560 mg) natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Specifični problemi koji se odnose na neravnotežu u vrijednosti INR-a

U bolesnika koji su primali antibiotsku terapiju prijavljeni su brojni slučajevi povećane aktivnosti oralnih antikoagulansa. Izgleda da u čimbenike rizika spadaju težina infekcije ili upale, dob bolesnika i opće zdravstveno stanje. U tim okolnostima teško je utvrditi u kojoj mjeri sama infekcija ili njeno liječenje imaju ulogu u neravnoteži vrijednosti INR-a. Međutim, određene skupine antibiotika imaju veći utjecaj, posebno: fluorokinoloni, makrolidi, ciklini, kotrimoksazol i određeni cefalosporini.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o intravenskoj primjeni fosfomicina u trudnica. Fosfomicin prolazi kroz placentu. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Fosfomicin se stoga ne smije propisivati trudnicama, osim ako je korist veća od rizika.

Dojenje

Nakon primjene fosfomicina, u majčinom mlijeku pronađene su male količine fosfomicina. Dostupni su samo ograničeni podaci o primjeni fosfomicina tijekom dojenja, stoga se ovo

HALMED
03 - 09 - 2024
ODOBRENO

liječenje ne preporučuje kao prvi izbor kod dojilja, pogotovo ako se doji nedonošče ili novorođenče. Nije dokazan specifičan rizik za dojenče, međutim, kao i kod drugih antibiotika, potrebno je uzeti u obzir potencijalni rizik od promjena crijevne flore kod dojenčadi.

Plodnost

Nema dostupnih podataka u ljudi. U mužjaka i ženki štakora oralna primjena fosfomicina do 1000 mg/kg/dan nije štetno djelovala na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena specifična ispitivanja, ali bolesnike je potrebno obavijestiti da su zabilježene konfuzija i astenija. To u nekih bolesnika može utjecati na njihovu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja su eritematozna kožna erupcija, poremećaji ravnoteže iona (vidjeti dio 4.4), reakcije na mjestu primjene, disgeuzija i gastrointestinalne smetnje. Druge važne nuspojave uključuju anafilaktički šok, kolitis povezan s antibioticima i smanjenje broja bijelih krvnih stanica (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su navedene prema organskim sustavima i učestalosti u skladu sa sljedećom klasifikacijom:

Vrlo često: ≥1/10
Često: ≥1/100 i <1/10
Manje često: ≥1/1000 i <1/100
Rijetko: ≥1/10 000 i <1/1000
Vrlo rijetko: <1/10 000
Nepoznato: ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	**Učestalost**	**Nuspojava**
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Nepoznato	agranulocitoza (prolazna), leukopenija, trombocitopenija, neutropenija
Poremećaji imunološkog sustava	Vrlo rijetko	anafilaktičke reakcije, uključujući anafilaktički šok i preosjetljivost (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji živčanog sustava	Često	disgeuzija
	Manje često	glavobolja
Pretrage	Često	hipernatremija, hipokalemija*

HALMED
03 - 09 - 2024
ODOBRENO

		(vidjeti dio 4.4)
Poremećaji probavnog sustava	Manje često	mučnina, povraćanje, proljev
	Nepoznato	kolitis povezan s antibioticima (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji jetre i žuči	Manje često	povišena alkalna fosfataza u krvi (prolazno), povišene transaminaze (ALT, AST), povišen gama-GT
	Nepoznato	hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	eritematozna erupcija
	Manje često	osip
	Nepoznato	angioedem, svrbež, urtikarija,
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	flebitis na mjestu primjene injekcije
	Manje često	astenija

* vidjeti dio u nastavku (Opis odabranih nuspojava)

Opis odabranih nuspojava

Hipokalemija može rezultirati difuznim simptomima kao što su slabost, umor ili edem i/ili trzanje mišića. Teški oblici mogu uzrokovati hiporefleksiju i srčanu aritmiju. Hipernatremija može biti povezana sa žeđi, hipertenzijom i znakovima preopterećenja tekućinom kao što je edem (vidjeti dio 4.4). Teški oblici mogu uzrokovati konfuziju, hiperrefleksiju, napadaje i komu.

Pedijatrijska populacija

Za pedijatrijsku populaciju dostupni su ograničeni podaci o sigurnosti primjene. Može se očekivati da će učestalost, vrsta i težina nuspojava biti slični onima u odrasloj populaciji.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Iskustvo u pogledu predoziranja fosfomicinom je ograničeno. Slučajevi hipotonije, somnolencije, poremećaja elektrolita, trombocitopenije i hipoprotrombinemije prijavljeni su uz parenteralnu primjenu fosfomicina. U slučaju predoziranja bolesnika se mora nadzirati (osobito razine elektrolita u plazmi/serumu), a liječenje treba biti simptomatsko i potporno. Preporučuje se rehidracija za poticanje eliminacije djelatne tvari putem urina. Fosfomicin se učinkovito uklanja iz tijela hemodijalizom uz srednju vrijednost poluvijeka eliminacije od približno 4 sata.

HALMED
03 - 09 - 2024
ODOBRENO

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antibakterijski lijekovi za sistemsku primjenu; drugi antibakterijski lijekovi

ATK oznaka: J01XX01

Mehanizam djelovanja

Fosfomicin iskazuje baktericidni učinak na proliferirajuće patogene sprječavanjem enzimatske sinteze stanične stijenke bakterije. Fosfomicin inhibira prvu fazu intracelularne sinteze stanične stijenke bakterije blokiranjem sinteze peptidoglikana.

Fosfomicin se aktivno transportira u stanicu bakterije putem dva različita transportna sustava (sn-glicerol-3-fosfatnog i heksoza-6 transportnog sustava).

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Ograničeni podaci ukazuju na to da fosfomicin djeluje na način ovisan o vremenu.

Mehanizam rezistencije

Glavni mehanizam rezistencije je kromosomska mutacija koja uzrokuje alteraciju bakterijskih transportnih sustava fosfomicina. Daljnji mehanizmi rezistencije, koju nose plazmidi ili transpozoni, uzrokuju enzimatsku inaktivaciju fosfomicina tako što vežu tu molekulu za glutation odnosno cijepaju vezu ugljik-fosfor u molekuli fosfomicina.

Križna rezistencija

Nije poznata križna rezistencija između fosfomicina i drugih skupina antibiotika.

Granične vrijednosti pri ispitivanju osjetljivosti

Interpretacijske kriterije za ispitivanje osjetljivosti za MIK (minimalnu inhibitornu koncentraciju) utvrdio je Europski odbor za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobna sredstva (EUCAST) za intravenski fosfomicin, a navedeni su ovdje:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije za pojedine vrste može varirati s obzirom na geografski položaj i vrijeme. Stoga su potrebni lokalni podaci o situaciji u pogledu rezistencije, osobito kako bi se osiguralo odgovarajuće liječenje teških infekcija.

Informacije u nastavku navedene su samo kao približna procjena vjerojatnosti osjetljivosti mikroorganizma na fosfomicin.

Uobičajeno osjetljive vrste
Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi
Staphylococcus aureus
Aerobni gram-negativni mikroorganizmi
Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Neisseria meningitidis

HALMED
03 - 09 - 2024
ODOBRENO

Salmonella enterica
Anaerobni mikroorganizmi
Fusobacterium spp.
Peptococcus spp.
Peptostreptococcus spp.
Vrste u kojih stečena rezistencija može predstavljati problem
Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi
Staphylococcus epidermidis
Streptococcus pneumoniae
Enterococcus spp.
Aerobni gram-negativni mikroorganizmi
Enterobacter cloacae
Klebsiella aerogenes
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens
Anaerobni gram-pozitivni mikroorganizmi
Clostridioides spp.
Vrste s urođenom rezistencijom
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 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika

Jednokratna intravenska infuzija od 4 g i 8 g fosfomicina u mladih zdravih muškaraca rezultirala je maksimalnim koncentracijama u serumu (C_{max}) od približno 200 odnosno 400 µg/ml. Poluvijek u serumu iznosio je otprilike 2 sata. U starijih i/ili kritično bolesnih ispitanika i ispitanica jedna intravenska doza od 8 g fosfomicina rezultirala je srednjom vrijednošću C_{max} od približno 350 – 380 µg/ml i poluvijekom u plazmi od približno 3,6 – 3,8 h.

H A L M E D
03 - 09 - 2024
O D O B R E N O

Distribucija

Prividni volumen distribucije fosfomicina iznosi približno 0,30 l/kg tjelesne težine. Fosfomicin se dobro distribuira u tkiva. Visoke koncentracije postižu se u očima, kostima, sekretu iz rane, mišićima, koži, potkožju, plućima i žuči. U bolesnika s upalom moždanih ovojnica, koncentracije u cerebrospinalnom likvoru postižu približno 20 – 50 % odgovarajuće koncentracije u serumu. Fosfomicin prolazi kroz placentalnu barijeru. Male količine pronađene su u majčinom mlijeku (oko 8 % koncentracije u serumu). Vezanje za proteine plazme je zanemarivo.

Metabolizam

Fosfomicin se ne metabolizira u jetri i ne prolazi enterohepatičku cirkulaciju. Stoga se ne očekuje akumulacija u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre.

Eliminacija

80 – 90 % količine fosfomicina primijenjenog zdravim odraslim osobama eliminira se putem bubrega u roku od 12 sati nakon jednokratne intravenske primjene. Mala količina antibiotika nađena je u fecesu (0,075 %). Fosfomicin se ne metabolizira, tj. biološki djelatni spoj se eliminira. U bolesnika s normalnom ili blago do umjereno oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina ≥ 40 ml/min), približno 50 – 60 % ukupne doze izluči se u prva 3–4 sata.

Linearnost

Fosfomicin pokazuje linearno farmakokinetičko ponašanje nakon intravenske infuzije terapijskih doza.

Posebne populacije

Dostupni su vrlo ograničeni podaci za posebne populacije.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu samo na temelju dobi. Međutim, potrebno je procijeniti bubrežnu funkciju i smanjiti dozu ako postoji dokaz o oštećenju funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika fosfomicina u djece i adolescenata u dobi od 3 do 15 godina, kao i u terminske novorođenčadi s normalnom funkcijom bubrega općenito je slična onoj u zdravih odraslih ispitanika. Međutim, u zdrave novorođenčadi i dojenčadi do 12 mjeseci, brzina glomerularne filtracije fiziološki je smanjena u odnosu na stariju djecu i odrasle. To je povezano s produljenjem poluvijeka eliminacije fosfomicina ovisno o stadiju sazrijevanja bubrega.

Bubrežna insuficijencija

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, poluvijek eliminacije povećava se proporcionalno stupnju bubrežne insuficijencije. Bolesnici s vrijednostima klirensa kreatinina od 40 ml/min ili manje zahtijevaju prilagodbu doze (također vidjeti dio 4.2 „Oštećenje funkcije bubrega" za dodatne podatke).

U ispitivanju u kojem je sudjelovalo 12 bolesnika na CVVHF-u bili su upotrebljeni uobičajeni filtri od polietilen sulfona za hemofiltraciju s površinom membrane od 1,2 m^2 i srednja vrijednost brzine ultrafiltracije od 25 ml/min. U takvim kliničkim uvjetima, srednje

HALMED
03 - 09 - 2024
ODOBRENO

vrijednosti klirensa plazme i poluvijeka eliminacije u plazmi iznosile su 100 ml/min, odnosno 12 h.

Insuficijencija jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s insuficijencijom jetre jer farmakokinetika fosfomicina ostaje nepromijenjena u ovoj skupini bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti.

Nisu dostupni podaci o karcinogenosti za fosfomicin.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

sukcinatna kiselina.

6.2 Inkompatibilnosti

Iako nisu pronađene kemijske/farmaceutske inkompatibilnosti, otopine lijeka Fomicyt ne smiju se miješati s drugim parenteralnim preparatima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost konačne razrijeđene otopine u primjeni koja je pripremljena u aseptičkim uvjetima iznosi 24 sata na temperaturi od 25 °C ako je zaštićena od svjetlosti.

S mikrobiološkog gledišta, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi smjeli iznositi dulje od 24 na temperaturi od 2 do 8 °C, osim ako je priprema provedena u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja otopine za infuziju lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočice od prozirnog stakla tipa I, s gumenim čepom (bromobutilna guma) i „pull-off“ zatvaračem.
Bočice sadrže:

- 2 g (u bočici od 30 ml) lijeka Fomicyt, u pakiranjima od 10 bočica
- 4 g (u bočici od 30 ml) lijeka Fomicyt, u pakiranjima od 10 bočica

H A L M E D
03 - 09 - 2024
O D O B R E N O

- ili 8 g (u bočici od 50 ml) lijeka Fomicyt, u pakiranjima od 1 ili 10 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu primjenu.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Priprema otopine za infuziju

Prije primjene, lijek Fomicyt se mora rekonstituirati i razrijediti.
Kao otapalo za rekonstituciju i razrjeđivanje mogu se koristiti voda za injekcije i 5 %-tna otopina glukoze (50 mg/ml) za infuziju ili 10 %-tna otopina glukoze (100 mg/ml) za infuziju. Otapala koja sadrže natrijev klorid ne smiju se upotrebljavati (vidjeti dio 4.4).

Rekonstitucija

Prije rekonstitucije protresite bočicu kako bi rastresli prašak. Rekonstituirajte sadržaj bočice od 2 g ili 4 g s 20 ml, a sadržaj bočice od 8 g s 40 ml otapala. Dobro protresite kako bi se prašak otopio. Dok se prašak otapa, dolazi do blagog zagrijavanja.
Oprez: Ovako pripremljena otopina nije za izravnu infuziju. Izvucite svu otopinu iz originalne bočice. Prenesite izvučenu otopinu u vrećicu za infuziju ili drugi pogodni spremnik za infuziju radi daljnjeg razrjeđivanja na sljedeći način.

Razrjeđivanje

Prenesite rekonstituirani sadržaj **bočica od 2 g** u spremnik za infuziju s dodatnih **30 ml** otapala.
Prenesite rekonstituirani sadržaj **bočica od 4 g** u spremnik za infuziju s dodatnih **80 ml** otapala.
Prenesite rekonstituirani sadržaj **bočica od 8 g** u spremnik za infuziju s dodatnih **160 ml** otapala.

Dobivena otopina za infuziju je bistra i bezbojna do blago žućkasta.

Vrijednost istisnog volumena

Vrijednost istisnog volumena za otopine iznosi 1 ml za veličinu pakiranja od 2 g, 2 ml za veličinu pakiranja od 4 g i 4 ml za veličinu pakiranja od 8 g.

Ovi volumeni odgovaraju povećanju volumena za 2 %. To se mora uzeti u obzir kad se ne primjenjuje cijeli volumen konačne razrijeđene otopine.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-658151977

H A L M E D
03 - 09 - 2024
O D O B R E N O

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

07.03.2017./10.01.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

14.08.2024.

H A L M E D
03 - 09 - 2024
O D O B R E N O