

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FOSİT 4 g IV perfüzyon için liyofilize toz içeren flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 4 g fosfomisine eşdeğer, 5,272 g fosfomisin sodyum içerir. Her 1 mL çözelti 200 mg fosfomisine eşdeğer 263,6 mg fosfomisin sodyum içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için bkz. 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Perfüzyon için liyofilize toz içeren flakon
Beyaz veya beyaza yakın, çok higroskopik toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Fosfomisin erişkinlerde ve yenidoğanlar dahil çocuklarda aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

- Osteomiyelit
- Komplike idrar yolu enfeksiyonları
- Hastane kökenli alt solunum yolu enfeksiyonları
- Bakteriyel menenjit
- Yukarıda listelenen enfeksiyonlardan herhangi biriyle ilişkili olarak ortaya çıkan veya bunlarla ilişkili olduğundan şüphelenilen bakteriyemi.

Fosfomisin, yukarıda belirtilen enfeksiyonların primer tedavisi için önerilen antibakteriyel ajanların kullanılmasının uygun olmadığı veya bu antibakteriyel ajanlar yetersiz kaldığı durumlarda kullanılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Günlük fosfomisin dozu, endikasyona, enfeksiyon şiddetine, enfeksiyon bölgesine, patojenlerin fosfomisine duyarlılığına ve böbrek fonksiyonuna bağlı olarak belirlenir. Çocuklarda ayrıca yaş ve vücut ağırlığı da göz önüne alınmalıdır.

≥ 12 yaş (> 40 kg) olan adolesanlar ve yetişkinler:

Fosfomisin öncelikli olarak renal yoldan değişime uğramadan atılır. Tahmini kreatinin klirensi >80 ml/dk olan erişkinler için genel doz talimatları aşağıdaki gibidir:

Endikasyon	Günlük doz miktarı
Osteomiyelit	12-24 g ^a 2-3'e bölünmüş dozlar halinde
Komplike üriner sistem enfeksiyonları	12-16 g 2-3'e bölünmüş dozlar halinde
Hastane kökenli alt solunum yolu enfeksiyonları	12-24 g ^a 2-3'e bölünmüş dozlar halinde
Bakteriyel menenjit	16-24 g ^a 3-4'e bölünmüş dozlar halinde

Bireysel dozlar 8 g'yi geçmemelidir.

^a Üç bölünmüş yüksek doz rejimi, daha az duyarlı bakterilerin neden olması beklenen veya bilinen ciddi enfeksiyonlarda kullanılmalıdır.

16 g'dan yüksek doz kullanımı gereken durumlar için güvenlik verileri sınırlıdır. Bu dozlar reçete edildiğinde tedavi esnasında özel dikkat gösterilmesi önerilir.

Uygulama şekli:

İntravenöz yolla uygulanır. Toz halindeki FOSİT 4 g ile ampul içindeki 20 ml enjeksiyonluk su karıştırılarak çözelti hazırlanır. Fosfomisin su içerisinde hazırlanışı ekzotermik bir reaksiyondur ve flakonda hafif bir ısınmaya yol açar.

Hazırlanan bu çözelti 200 ml'lik % 0.9 sodyum klorür ya da % 5 glukoz infüzyon çözeltisine aktarılır. 1 saatlik süre içinde uygulanır. Bu şekilde yapılan yavaş infüzyonlar, kanül içerisinde yapılan enjeksiyonlara tercih edilmelidir, bu sayede 24 saat boyunca hassas suşların MİK değerinden yüksek serum düzeyleri elde edilmesi ve koruması sağlanır.

Yalnızca berrak çözeltiler kullanılmalıdır.

Hasar verici etkiler, intra-arteriyel tedavi için spesifik olarak önerilmeyen ürünlerin yanlış intra-arteriyel uygulanmasından kaynaklanabileceğinden, fosfomisin sadece ven içine uygulanmasını sağlamak çok önemlidir.

İnfüzyon çözeltisinin hazırlanması için bkz. Bölüm 6.6.

Tedavi süresi

Tedavi süresinde, enfeksiyonun türü, enfeksiyonun şiddeti ve hastanın klinik yanıtı hesaba katılmalıdır. Tedavi süresine karar verirken ilgili terapötik kılavuzlara uyulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalar için doz önerileri farmakokinetik modelleme ve sınırlı klinik verilere dayanmaktadır; bu hasta grubunda güvenlik ve etkinlik henüz klinik araştırmalarda değerlendirilmemiştir.

Tahmini kreatinin klirensi 40-80 ml/dakika arasında olan hastalarda doz azaltımının gerekli olup olmadığı belirsizdir. Bu durumdaki hastalarda özellikle de üst sınırdaki dozlar tercih edildiğinde dikkatli olunması önerilir.

Bozulmuş renal fonksiyonu olan hastalarda, fosfomisin dozu, böbrek yetmezliği derecesine göre ayarlanmalıdır.

Fosfomisin doz titrasyonu, kreatinin klirensi değerlerine göre yapılmalıdır.

Yetişkinlerde, kreatinin klirensi Cockcroft ve Gault formülüne göre hesaplanabilir:

$$\text{Erkeklerdeki kreatinin klirensi (CL}_{\text{CR}}) \text{ [ml/dk]} = \frac{(140 - \text{yaş [yıl]}) \times \text{vücut ağırlığı [kg]}}{72 \times \text{serum kreatinini [mg/dl]}}$$

Kadınlarda CL_{CR}'yi hesaplamak için, bu formülün sonucu 0.85 ile çarpılır.

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar için doz tablosu:

CL _{CR} hasta	CL _{CR} hasta / CL _{CR} normal	Günlük doz rejimi ^a
40 ml/dk	0.333	% 70 (2-3'e bölünmüş dozlar halinde)
30 ml/dk	0.250	% 60 (2-3'e bölünmüş dozlar halinde)
20 ml/dk	0.167	% 40 (2-3'e bölünmüş dozlar halinde)
10 ml/dk	0.083	% 20 (1-2'e bölünmüş dozlar halinde)

^a Doz, normal böbrek fonksiyonu olan hastalar için uygun görülen dozun bir kısmı olarak ifade edilmiştir.

Birinci doz %100'e (yükleme dozu) arttırılabilir ancak 8 g'ı geçmemelidir.

Böbrek replasman tedavisi gören hastalar

Kronik diyaliz hastalarına (her 48 saatte bir) diyaliz seansının sonunda 2 g fosfomisin verilmelidir.

Sürekli veno-venöz hemofiltrasyon (seyreltme sonrası CVVHF) sırasında, fosfomisin etkili bir şekilde ortadan kaldırılır. Seyreltmeden sonra CVVHF uygulanan hastalar doz ayarlamasına gerek duymaz (bkz. Bölüm 5.2).

Seyreltmeden önce CVVHF veya diğer renal replasman tedavileri uygulanan hastalarda intravenöz fosfomisin için klinik veri yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalar için özel bir doz ayarlaması henüz bildirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Doz önerileri sınırlı verilere dayanmaktadır.

Yenidoğanlar, bebekler ve 12 yaş altı çocuklar (<40 kg)

Çocuklarda fosfomisinin dozu, yaş ve vücut ağırlığına (VA) dayanmalıdır:

Yaş/ağırlık	Günlük doz
Prematüre yenidoğan (yaş ^a <40 hafta)	100 mg/kg VA 2'ye bölünmüş dozlar halinde
Yenidoğan (yaş ^a 40-44 hafta)	200 mg/kg VA 3'e bölünmüş dozlar halinde
Bebekler 1-12 ay (10 kg VA'na kadar)	200-300 ^b mg/kg VA 3'e bölünmüş dozlar halinde
1-12 yaş arasındaki bebekler ve çocuklar (10-40 kg VA)	200-400 ^b mg/kg VA 3-4'e bölünmüş dozlar halinde

^a Gestasyonel + doğum sonrası yaş.

^b Yüksek doz rejimi, özellikle orta duyarlı organizmaların neden olduğu bilinen veya şüphelenildiği ciddi enfeksiyonlar ve/veya ağır enfeksiyonlar (menenjit gibi) için düşünülmelidir.

Böbrek yetmezliği olan çocuklar için doz önerileri yoktur.

Geriatrik popülasyon: Fosfomisin sodyum, böbrekler yoluyla atılmaktadır. Yaşlı hastalarda genellikle böbrek fonksiyonları azalmış olduğu için FOSİT dikkatle kullanılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Fosfomisine ve/veya ilacın diğer bileşenlerine karşı aşırı duyarlılığı olabilen hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tedavi altındaki patojenlerin kalan duyarlılıkları dikkate alınarak intravenöz fosfomisininle beraber başka antibakteriyel ajanın uygulamasında dikkatli olunmalıdır. Monoterapi olarak kullanıldığında intravenöz fosfomisine karşı direnç gelişiminin daha yüksek olup olmadığı bilinmediğinden, direnç oluşumunu önlemek için diğer antibakteriyellerle birlikte uygulama da ayrıca göz önünde bulundurulmalıdır.

1 g fosfomisin (1.32 g disodyum fosfomin'e eşdeğer) 14 mmol (320 mg) sodyum ihtiva eder. 1 g fosfomisin içeren bir flakon, 14 mmol (320 mg), 4 g fosfomisin içeren bir flakon 56 mmol (1280 mg) sodyum içerir. Fosfomisin kullanımıyla ilişkili yüksek sodyum yükü serum veya plazmada potasyum seviyelerinin azalmasına neden olabilir. Bu nedenle fosfomisin tedavisi sırasında düşük sodyum diyeti önerilir. Bazı durumlarda potasyumun ikame edilmesi de gerekli olabilir. Serum elektrolit seviyeleri ve su dengesi de tedavi sırasında izlenmelidir. Kalp yetmezliği, hipertansiyon, hiperaldosteronizm, hipernatremi veya pulmoner ödem bulunan hastalarda fosfomisin kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Akut, potansiyel olarak hayatı tehdit eden aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktik şok) çok seyrek vakalarda ortaya çıkabilir. İlk belirtilerde (terleme, bulantı, siyanoz dahil) fosfomisin infüzyonu hemen kesilmelidir. Hastanın damar yolu açık bırakılmalıdır. Hastanın klinik durumuna bağlı olarak uygun acil önlemlerin hemen başlatılması gerekir.

Antibakteriyel ajanlarla ilişkili kolit ve psödomembranöz kolit, fosfomisin de dahil olmak üzere hemen hemen tüm antibakteriyel ajanlarla bildirilmiştir. Bu yan etki hafif veya hayatı tehdit eden şiddette değişiklik gösterebilir. Bu nedenle, fosfomisin uygulaması sırasında veya sonrasında diyare ile başvuran hastalarda bu tanıyı göz önüne almak önemlidir. Fosfomisin tedavisinin kesilmesi ve *Clostridium difficile* tedavisinin uygulanması düşünülmelidir. Kolit şüphesi olan hastalara peristaltik hareketleri inhibe eden tıbbi ürünler verilmemelidir.

Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi ≤ 40 ml / dak), fosfomisinin eliminasyonu önemli derecede yavaşlatılır. Böbrek yetmezliğinde doz titrasyonu için “özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler” bölümüne bakınız.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Fosfomisin ile ilaç-ilacı etkileşimi çalışması yapılmamıştır. Bugüne kadar, fosfomisin ve diğer ajanlar (ilaçlar, uyarıcılar veya gıda maddeleri) arasında klinik olarak anlamlı farmakolojik etkileşimler bildirilmemiştir.

Diğer antibiyotiklerle kombinasyon

In vitro testler, fosfomisinin penisilin, ampisilin, sefazolin ve karbapen sınıfı bir β -laktam antibiyotik ile kombinasyonunun aditif sinerjik bir etki oluşturduğu göstermiştir. Stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde fosfomisinin çoğu anti-stafilokoksik (linezolid, kinpristin/daflopristin, moksifloksasin) ajan ile kombinasyonu için de aynı durum geçerlidir. Ancak fosfomisin'in aminoglikozitlerle kombinasyonunda aditif bir etkinin olduğu gözlenmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri yoktur.

Gebelik dönemi

Fosfomisin için gebelik dönemine ilişkin klinik veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları hamilelik, embriyonal / fetal gelişim, doğum veya postnatal gelişim açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etkileri göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3). Bu nedenle, fosfomisin, yararı riskten ağır basmadıkça hamile kadınlara reçete edilmemelidir.

Laktasyon dönemi

Fosfomisinin az miktarda anne sütüne geçtiği bilinmektedir; tedbir olarak ve yenidoğanlarla ilgili kesin çalışmalar bulunmaması nedeniyle, tedavi süresince emzirme önerilmez.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Üreme yeteneği üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bazen, ürün doğru şekilde uygulansa bile, makineleri kullanma ve araç kullanma yeteneğini zayıflatan yan etkiler oluşabilir (ayrıca bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers reaksiyonlar sıklık aralıklarına göre gruplanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), sıklığı bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Aplastik anemi, eosinofili

Bilinmiyor: Agranülositoz, granülositopeni, lökopeni, pansitopeni, trombositopeni, nötropeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anafilaktik şok (bkz. Bölüm 4.4)

Beslenme ve metabolizma hastalıkları

Yaygın olmayan: İştah azalması, hipernatremi ve/veya hipokalemi (bkz. Bölüm 4.4),
ödem

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Disguzi, baş ağrısı

Göz hastalıkları

Çok seyrek: Görme bozukluğu

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Vertigo

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Taşikardi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Dispne

Bilinmiyor: Astım krizi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Öğürme, mide ağrısı

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma, diyare

Bilinmiyor: Psödomembranöz kolit (bkz. Bölüm 4.4)

Hepatobilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Kanda alkalın fosfataz, aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz artışı (geçici)

Çok seyrek: Yağlı karaciğer (fosfominin kesilmesinden sonra tamamen düzelir)

Bilinmiyor: Hepatit, kolestatik hepatit, ikterus

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Raş

Bilinmiyor: Anjiyoödem, yüzde ödem, prurit, ürtiker

Genel bozuklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Enjeksiyon yerinde flebit

Yaygın olmayan: Yorgunluk

Seçilmiş yan etkilerin tanımlanması

Hipokalemi, halsizlik, yorgunluk ya da ödem ve/veya kaslarda seğirme gibi difüz semptomlarla sonuçlanabilir. Hipernatremi, hipertansiyon ve ödem gibi sıvı yüklenmesi belirtileri ile ilişkili olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyondan elde edilen güvenlik verileri sınırlıdır. Advers etkilerin sıklığı, tipi ve ciddiyetinin yetişkin popülasyona benzer olacağı beklenebilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Bugüne kadar, klinik açıdan belirgin intoleransları olan kaza sonucu oluşan doz aşımı vakası bildirilmemiştir. Doz aşımı olduğuna inanılıyorsa, hasta izlenmeli (özellikle plazma / serum elektrolit seviyeleri için) ve semptomatik olarak tedavi edilmelidir. Fosfomisin, yaklaşık 4 saatlik bir ortalama eliminasyon yarı ömrü ile hemodiyaliz yoluyla vücuttan etkin bir şekilde temizlenir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu : Sistemik kullanılan antibakteriyeller

ATC kodu : J01XX01

Etki mekanizması:

Fosfomisin, bakteriyel hücre duvarının enzimatik sentezini önleyerek patojenler üzerinde bakterisidal etki gösterir. Fosfomisin peptidoglikan sentezini bloke ederek hücre içi bakteri hücre duvar sentezinin ilk aşamasını engeller.

Fosfomisin iki farklı nakil sistemi (sn-gliserol-3-fosfat ve heksoz-6 taşıma sistemleri) vasıtasıyla aktif olarak bakteri hücrelerine taşınır.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkisi:

Sınırlı veriler fosfomisinin muhtemelen zamana bağlı bir şekilde hareket ettiğini göstermektedir.

Direnç mekanizması:

Ana direnç mekanizması, fosfomisinin bakteriyel nakil sistemlerinin değişmesine neden olan kromozomal mutasyonlardır. Direnç plasmid veya transpozonlar aracılığıyla gelişir. Bunlar fosfomisin molekülü içerisindeki glutatyon molekülüne bağlanarak ya da fosfomisin molekülündeki karbon-fosfor bağlarını ayırarak fosfomisinin enzimatik inaktivasyonuna neden olurlar.

Çapraz direnç:

Fosfomisin'in etki mekanizması diğer tüm antibiyotiklerden farklıdır. Bu nedenle fosfomisin genel olarak metisiline dirençli stafilokok, vankomisine dirençli enterokok, penisilin ve eritromisine dirençli streptokok ve çoklu direnci olan *Pseudomonas*'ın klinik izolatlarına karşı *in vitro* olarak aktif bulunmuştur.

Fosfomisin'in antimikrobiyal spektrumu (*in vitro*):

Veriler, mikroorganizmaların fosfomisine duyarlılık olasılığını öngörmektedir. İntravenöz fosfomisin için, Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Test Komitesi tarafından tespit edilen duyarlılık/kırılma noktaları aşağıdaki gibidir (EUCAST duyarlılık/kırılma noktaları tablosu 5.0, 2015)

Türler	Duyarlılık	Direnç
Enterobacteriaceae	≤ 32 mg/l	> 32 mg/l
Staphylococcus spp.	≤ 32 mg/l	> 32 mg/l

Bazı bireysel türlerin kazanılmış direnç prevalansı coğrafi olarak ve zamanla değişebilir. Bu nedenle, özellikle şiddetli enfeksiyonların uygun bir şekilde tedavi edilmesini sağlamak için direnç durumu hakkında yerel bilgiler gerekli olabilir.

Fosfomisin'in *in vitro* etki spektrumu ve direnç:

Aşağıdaki tablo EUCAST'a göre duyarlılık/kırılma noktasına dayanmaktadır ve onaylanan endikasyonlarla ilgili mikroorganizmaları içermektedir.

Genellikle duyarlı türler
Aerobik Gram pozitif mikroorganizmalar
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Aerobik Gram negatif mikroorganizmalar
<i>Citrobacter spp.</i>
<i>Edwardsiella spp.</i>
<i>Enterobacter cancerogenus</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Neisseria spp.</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus penneri</i>
<i>Providencia rettgeri</i>

Anaerobik mikroorganizmalar
<i>Peptococcus spp.</i>
<i>Peptostreptococcus spp.</i>
Kazanılmış direnç ile karşılaşılacak türler
Gram pozitif mikroorganizmalar
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
Gram negatif mikroorganizmalar
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus inconstans</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Doğal dirençli türler
Gram-negatif mikroorganizmalar
<i>Morganella morganii</i>
Anaerobik mikroorganizmalar
<i>Bacteroides spp.</i>

Fizyolojik olarak önemli, patojenik olmayan anaerobik türler olan *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium*, fosfomisine duyarlı değildir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Genç sağlıklı erkeklerde tek bir intravenöz 4 g ve 8 g fosfomisin infüzyonu sırasıyla yaklaşık 200 ve 400 µg/ml maksimum serum konsantrasyonlarına (C_{maks}) neden olmuştur. Serum yarı ömrü yaklaşık 2 saattir. Yaşlı ve/veya kritik olarak hasta olan erkek ve kadın deneklerde, tek intravenöz 8 g fosfomisin dozu, plazmada sırasıyla yaklaşık 350–380 µg/ml ve 3,6–3,8 saatlik ortalama C_{maks} ve yarı ömürleri ile sonuçlanmıştır.

Dağılım:

Fosfomisin dağılım hacmi yaklaşık 0,30 l/kg vücut ağırlığıdır. Fosfomisin dokulara iyi dağılır. Yüksek konsantrasyonlara gözlerde, kemiklerde, yara salgılarında, kas yapısında, kütiste, subkütiste, akciğerlerde ve safrada ulaşır. İltihaplı meninks hastalarında beyin omurilik sıvısı konsantrasyonları ilgili serum seviyelerinin yaklaşık %20-50'sidir. Fosfomisin plasenta bariyerini geçer, insan sütünde düşük miktarlarda bulunmuştur (serum konsantrasyonlarının yaklaşık %8'i). Plazma proteinlerine bağlanması ihmal edilebilir düzeydedir.

Biyotransformasyon:

Fosfomisin karaciğer tarafından metabolize edilmez ve enterohepatik dolaşıma girmez. Bu nedenle karaciğer yetmezliği olan hastalarda birikim beklenmez.

Eliminasyon:

Sağlıklı yetişkinlere uygulanan fosfomisin miktarının %80-90'ı, tek bir intravenöz uygulamadan sonra 10 saat içinde böbreklerden elimine edilir. Fosfomisin metabolize edilmez, yani biyolojik olarak aktif bileşik elimine edilir. Normal veya hafif ile orta derecede bozulmuş böbrek fonksiyonu olan hastalarda (kreatinin klirensi ≥ 40 ml / dak), genel dozun yaklaşık % 50-60'ı ilk 3-4 saat içinde atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Fosfomisin, terapötik olarak kullanılan dozların intravenöz infüzyonundan sonra doğrusal farmakokinetik davranış gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Özel popülasyonlar

Özel popülasyonlarda çok sınırlı veriler mevcuttur.

Geriatrik popülasyon

Tek başına yaşa göre doz ayarlaması gerekli değildir. Bununla birlikte böbrek fonksiyonu değerlendirilmeli ve böbrek yetmezliği bulguları varsa doz azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Pediyatrik popülasyon

3-15 yaş arasındaki çocuklarda ve adolesanlarda fosfomisinin farmakokinetiği normal renal fonksiyonlu term yenidoğanlarda genel olarak sağlıklı erişkin bireylerle benzerdir. Bununla birlikte, renal fonksiyonu normal yenidoğanlarda ve 12 aya kadar bebeklerde, glomerüler filtrasyon hızı, daha büyük çocuklar ve ile karşılaştırıldığında fizyolojik olarak daha azdır. Bu, renal olgunlaşma evresine bağlı olarak fosfomisinin eliminasyon yarı ömrünün uzaması beklenir.

Böbrek yetmezliği

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, eliminasyon yarılanma ömrü böbrek yetmezliği derecesiyle orantılı olarak artar. Kreatinin klirensi değeri 40 ml/dk veya daha düşük olan hastalarda doz ayarlamaları gereklidir (ayrıca bkz. Bölüm 4.2. "Böbrek yetmezliği doz titrasyonu").

Sürekli veno-venöz hemofiltrasyon (CVVHF) altında 12 hastayı araştıran bir çalışmada 1.2 m² membran yüzeyi ve 25 ml/dk ortalama ultrafiltrasyon hızı olan klasik polietilen sülfon hemofiller kullanılmıştır. Bu klinik ortamda, plazmada plazma klirensi ve eliminasyon yarı ömrünün ortalama değerleri sırasıyla 100 ml/dk ve 12 saat olmuştur (ilave bilgiler için bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur çünkü fosfomisinin farmakokinetiği bu hasta grubundan etkilenmez.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri:

Akut ve kronik toksisite

Sıçanlar, köpekler, tavşanlar ve maymunlarda 6 aya kadar tekrarlanan uygulamalardan sonra fosfomisin toksisitesi değerlendirilmiştir. Fosfomisin (> 500 mg/kg/gün) yüksek intra-peritoneal dozlarda sıçanlarda, solunum durması, tetanik kramplar, anemi, kan protein seviyelerinin azalması, serum kolestrol düzeyinin yükselmesi ve kan glukozunun azalmasına neden olmuştur. Ayrıca, köpekler ve maymunlarda sırasıyla 250 mg/kg/gün ve 500 mg/kg/gün'den daha yüksek dozlarda intravenöz fosfomisin uygulaması sonrasında bağırsak florasındaki değişikliklere bağlı olarak ishal gelişmiştir. Tavşanlarda 1 ay boyunca intravenöz 400 mg/kg/gün dozunda toksisite gözlemlenmemiştir.

Üreme toksisitesi

Doğurganlık

Erkek ve dişi sıçanlarda test edilen maksimum dozda, 1400 mg/kg/güne kadar tekrarlanan uygulama (faringeal tüp yoluyla) sonrasında azalmış doğurganlık gözlenmiştir.

Teratojenite

Fosfomisin farelere, sıçanlara ve tavşanlara, faringeal tüp vasıtasıyla sırasıyla 2x120 mg/kg/gün, 1400 mg/kg/gün ve 420 mg/kg/gün olmak üzere maksimum dozlarda veya farelere ve tavşanlara 55,3 mg/kg/gün ve 250 mg/kg/gün olarak uygulanmıştır. Sonuç olarak embriyotoksik veya teratojenik etkilere rastlanmamıştır.

Perinatal ve postnatal toksisite

Sıçanlarda bir faringeal tüp vasıtasıyla 2800 mg/kg/gün maksimum doz uygulanmıştır. Fetal, perinatal ve postnatal toksisite bulgularına rastlanmamıştır.

Mutajenik etki

Fosfomisinin alkilleyici kapasitesini ve mutajenik etkisini test etmek için *in vitro* testler yapılmıştır. Testlere fosfomisin alkilleyici etki göstermemiştir. Ames testinde 1600 ug/ml'ye kadar fosfomisine maruz bırakılan *Salmonella typhimurium* (Sıçan karaciğeri homojenatı eklenmiş ve eklenmemiş olan TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 ve TA 1538) test suşlarında hiçbir mutajenik etki görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Süksinik asit

Enjeksiyonluk su

Çözücü Ampul

6.2. Geçimsizlikler

Bulunan herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Fosfomisin çözeltisi % 0,9'luk sodyum klorür ve % 5'lik glukoz çözeltilerinde 24 saat süreyle stabildir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

FOSİT 4 g, fosfomisin sodyum içeren 20 mm gri liyofilize tıpa ve 20 mm flip-off'lu alüminyum kapak ile kapatılmış 20 ml'lik 1 adet renksiz cam flakon ve 1 adet 20 ml enjeksiyonluk çözücü su ihtiva eden ampülün olduğu ambalajlarda sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

KOÇAK FARMA İLAÇ VE KİMYA SANAYİ A.Ş.

Mahmutbey Mah. 2477. Sok. No:23

Bağcılar / İSTANBUL

Tel. : 0212 410 39 50

Faks. : 0212 447 61 65

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2017/420

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:16.06.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ