

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, ilk basamak tedavisi için yaygın olarak önerilen antibakteriyel ajanların kullanılmasının uygun olmadığı durumlarda aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde tüm yaş gruplarında endikedir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1):

- Komplike idrar yolu enfeksiyonları
- Enfektif endokardit
- Kemik ve eklem enfeksiyonları
- Ventilatör ilişkili pnömoni dahil hastane kaynaklı pnömoni
- Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
- Bakteriyel menenjit
- Komplike intra abdominal enfeksiyonlar
- Yukarıda listelenen enfeksiyonlardan herhangi biriyle ilişkili olarak ortaya çıkan veya bunlarla ilişkili olduğundan şüphelenilen bakteriyemi

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımına ilişkin resmi kılavuz dikkate alınmalıdır.

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:

Tahmini kreatinin klirensi > 80 ml / dk olan yetişkinler ve adolesanlar için genel doz talimatları aşağıdaki gibidir:

Endikasyon	Günlük doz
Komplike üriner sistem enfeksiyonları	12-24 ^a g 2-3'e bölünmüş dozlar halinde
Enfektif endokardit	12-24 g ^a 2-3'e bölünmüş dozlar halinde
Kemik ve eklem enfeksiyonları	12-24 g ^a 2-3'e bölünmüş dozlar halinde
Ventilatörle ilişkili pnömoni dahil hastane kaynaklı pnömoni	12-24 g ^a 2-3'e bölünmüş dozlar halinde
Komplike cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları	12-24 g ^a 2-3'e bölünmüş dozlar halinde
Bakteriyel menenjit	16-24 g ^a 3-4'e bölünmüş dozlar halinde
Komplike intra-abdominal enfeksiyonlar	12-24 g ^a 2-3'e bölünmüş dozlar halinde
Yukarıda listelenen enfeksiyonlardan herhangi biriyle ilişkili olarak ortaya çıkan veya bunlarla ilişkili olduğundan şüphelenilen bakteriyemi	12-24 g ^a 2-3'e bölünmüş dozlar halinde

Bireysel dozlar 8 g'yi geçmemelidir.

^a Üçe 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 içerisine yapılan enjeksiyonlara tercih edilmelidir, bu sayede 24 saat boyunca hassas suşların MİK değerinden yüksek serum düzeyleri elde edilmesi ve korunması 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 güvenilirlik 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.

Tahmini kreatinin klirensi < 40 ml / dk olan hastalar için genel doz talimatları aşağıdaki gibidir:

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, Cockroft ve Gault formülüne göre hesaplandığı üzere 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).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Doz önerileri sınırlı verilere dayanmaktadır.

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

Çocuklarda fosfomisin 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:

Yaşlı hastalarda yetişkinler için önerilen dozlar kullanılmalıdır. Önerilen aralığın üst sınırındaki dozların kullanımı durumunda dikkatli olunması önerilir (ayrıca böbrek yetmezliği olan hastalar için doz önerilerine bakınız).

4.3. Kontrendikasyonlar

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Direnç için seçme riski ve kombinasyon tedavisinin gerekliliği**

İn-vitro olarak fosfomisinin dirençli mutantları hızla seçtiği bulunmuştur. Ayrıca, intravenöz fosfomisinin tek başına kullanımı, klinik çalışmalarda direnç seçimi ile ilişkilendirilmiştir. Mümkün olduğunda direnç seçme riskini azaltmak için fosfomisinin kombine antibakteriyel bir ilaç rejiminin bir parçası olarak uygulanması önerilir.

Klinik verilerin sınırlamaları

Listelenen endikasyonlardan bazılarının tedavisi için intravenöz fosfomisin kullanımını destekleyen klinik veriler, yeterli randomize kontrollü çalışmaların olmaması nedeniyle sınırlıdır. Ayrıca, çeşitli doz rejimleri kullanılmış ve tek intravenöz doz rejimi, klinik deney verileriyle güçlü bir şekilde desteklenmemiştir. Fosfomisin, yalnızca ilk basamak tedavisi için yaygın olarak önerilen antibakteriyel ajanların kullanılmasının uygun olmadığı düşünülen durumlarda listelenen endikasyonların tedavisi için önerilir.

Hipersensitivite reaksiyonları

Fosfomisin tedavisi sırasında ciddi ve ara sıra fatal hipersensitivite reaksiyonları (anafilaksi ve anafilaktik şok dahil) oluşabilir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8). Eğer böyle reaksiyonlar oluşursa, fosfomisin tedavisi hemen kesilmeli ve uygun acil önlemler başlatılmalıdır.

Clostridioides difficile ile ilişkili diyare

Clostridioides difficile ile ilişkili kolit ve psödomembranöz kolit, fosfomisin ile bildirilmiştir ve hafif veya hayatı tehdit eden şiddette değişiklik gösterebilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu nedenle, fosfomisin uygulaması sırasında veya sonrasında diyare ile başvuran hastalarda bu tanıyı göz önüne almak önemlidir. Fosfomisin tedavisinin kesilmesi ve *Clostridium difficile* için spesifik tedavinin uygulanması düşünülmelidir. Peristaltik hareketleri inhibe eden tıbbi ürünler verilmemelidir.

Sodyum ve potasyum düzeyleri ve aşırı sodyum yüklenmesi riski

Sodyum ve potasyum düzeyleri, fosfomisin tedavisi alan hastalarda, özellikle uzun dönem tedavi sırasında düzenli olarak izlenmelidir. Fosfomisin gramı başına yüksek miktarda sodyum (0,32 g) içerir, hiponatremi riski ve aşırı sıvı yüklenmesi, sodyum kısıtlaması olan yenidoğanlarda olduğu gibi özellikle konjestif kalp yetmezliği geçmişi olan hastalarda ya da nefrotik sendrom, karaciğer sirozu, hipertansiyon, hiperaldosteronizm, pulmoner ödem ya da hipoalbuminemi gibi altta yatan komobiditesi olan hastalarda tedaviye başlanmadan önce değerlendirilmelidir. Fosfomisin tedavisi sırasında düşük sodyum diyeti önerilir. Ayrıca, infüzyon süresinin uzatılması ve/veya başlangıç dozunun azaltılması dikkate alınmalıdır. Fosfomisin, serum veya plazma potasyum düzeylerini düşürebilir, bu nedenle potasyum desteği her zaman düşünülmelidir.

Hematolojik reaksiyonlar (agranülositoz dahil)

İntravenöz fosfomisin alan hastalarda nötropeni veya agranülositoz dahil hematolojik reaksiyonlar meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu nedenle lökosit sayımı düzenli aralıklarla izlenmeli ve bu tür reaksiyonlar meydana gelirse yeterli tıbbi tedavi başlatılmalıdır.

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, böbrek yetmezliğinin derecesine göre doz ayarlanı (bkz. Bölüm 4.2).

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.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

INR dengesizliği ile alakalı özel durumlar

Antibiyotik tedavisi alan hastalarda çok sayıda artmış oral antikoagülan aktivite vakası bildirilmiştir. Enfeksiyon veya enflamasyonun şiddeti, hastanın yaşı ve genel sağlık durumu risk faktörleri olarak görünmektedir. Bu koşullar altında, enfeksiyonun kendisinin veya tedavisinin INR dengesizliğinde ne ölçüde rol oynadığını belirlemek zordur. Bununla birlikte, özellikle: florokinolonlar, makrolidler, siklinler, kotrimoksazol ve bazı sefalosporinler gibi belirli antibiyotik sınıfları INR dengesizliği maruziyeti ile daha fazla ilgilidir.

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

Fosfomisin uygulandıktan sonra anne sütüne düşük miktarlarda geçtiği bilinmektedir. Emzirme sırasında fosfomisin kullanımı ile ilgili çok az bilgi mevcuttur, bu nedenle bu tedavi, özellikle prematüre veya yeni doğmuş bir bebek emziriliyorsa, emziren bir kadın için ilk seçenek olarak önerilmemektedir. Anne sütüyle beslenen çocuklar için özel bir risk gösterilmemiştir, ancak diğer antibiyotiklerde olduğu gibi bebeğin bağırsak florasında potansiyel bir değişiklik riski dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilitite

İnsanlardaki veriler bulunmamaktadır. Erkek ve dişi ratlarda günlük kilogram başına 1000 mg'a kadar fosfomisin dozunun oral uygulanması fertilitiyi azaltmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Spesifik çalışma yapılmamıştır, ancak hastalara konfüzyon ve asteni durumlarının rapor edildiği konusunda bilgi verilmelidir. Bu durum, bazı hastaların araç ve makine kullanma becerilerini etkileyebilir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlik profilinin özeti

Tedavi sırasında çok yaygın olarak bildirilen advers reaksiyonlar, eritemli deri döküntüsü, iyon dengesizliği (bkz. Bölüm 4.4), enjeksiyon yeri reaksiyonları, disguzi ve gastrointestinal bozukluklardır. Diğer önemli advers reaksiyonlar, anafilaktik şok, antibiyotiklere bağlı kolit ve beyaz kan hücre sayılarında azalmayı içerir (bkz. Bölüm 4.4).

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

Bilinmiyor: Agranülositoz (geçici), lökopeni, trombositopeni, nötropeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anafilaktik şok dahil anafilaktik reaksiyonlar ve hipersensitivite (bkz. Bölüm 4.4)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Disguzi

Yaygın olmayan: Baş ağrısı

Araştırmalar

Yaygın: Hipernatremi, hipokalemi* (bkz. Bölüm 4.4)

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma, diyare

Bilinmiyor: Antibiyotik ilişkili kolit (bkz. Bölüm 4.4)

Hepatobilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Kanda alkalik fosfataz artışı (geçici), transaminaz artışı (ALAT, ASAT), gamma-GT artışı

Bilinmiyor: Hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Eritemli döküntü

Yaygın olmayan: Raş

Bilinmiyor: Anjiyoödem, prurit, ürtiker

Genel bozuklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Enjeksiyon yerinde flebit

Yaygın olmayan: Yorgunluk (asteni)

* Aşağıdaki bölüme bakınız (seçilmiş yan etkilerin tanımı)

Seçilmiş yan etkilerin tanımlanması

Hipokalemi, halsizlik, yorgunluk ya da ödem ve/veya kaslarda seğirme gibi difüz semptomlarla sonuçlanabilir. Ciddi formları, hiporefleksi ve kardiyak artimiye neden olabilir. Hipernatremi, susama, hipertansiyon ve ödem gibi sıvı yüklenmesi belirtileri ile ilişkili olabilir (bkz. Bölüm 4.4). Ciddi formlar, konfüzyon, hiperrefleksi, nöbet ve koma'ya neden olabilir.

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

Fosfomisin doz aşımına ilişkin deneyim sınırlıdır. Fosfomisin parenteral kullanımı ile hipotoni, uyku hali, elektrolit bozuklukları, trombositopeni ve hipoprotrombinemi vakaları bildirilmiştir. Doz aşımı durumunda, hasta izlenmeli (özellikle plazma / serum elektrolit seviyeleri için) ve tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Aktif maddenin idrarla atılmasını desteklemek için rehidrasyon önerilir. Fosfomisin vücuttan hemodiyaliz yoluyla etkin bir şekilde atılır ve ortalama eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 4 saattir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu:Sistemik kullanım için antienfektifler, diğer 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, fosfomisin bakteriyel nakil sistemlerinin değişmesine neden olan kromozomal mutasyonlardır. Direnç plasmid veya transpozonlar aracılığıyla gelişir. Bunlar fosfomisin molekülünde glutatyon molekülüne bağlanarak ya da fosfomisin molekülündeki karbon-fosfor bağlarını ayırarak fosfomisin enzimatik inaktivasyonuna neden olurlar.

Çapraz direnç:

Fosfomisin ve diğer antibiyotik sınıfları arasındaki çapraz direnç bilinmemektedir.

Duyarlılık kırılma noktası testi:

Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Test Komitesi tarafından tespit edilen minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC) duyarlılık/kırılma noktaları aşağıdaki gibidir (EUCAST duyarlılık/kırılma noktaları tablosu, versiyon 10)

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

Duyarlılık:

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 bilgiler, mikroorganizmanın fosfomisine duyarlı olup olmayacağı konusunda sadece yaklaşık bir rehberlik sağlar.

Genellikle duyarlı türler
Aerobik Gram pozitif mikroorganizmalar
<i>Staphylococcus aureus</i>
Aerobik Gram negatif mikroorganizmalar
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Salmonella enterica</i>
Anaerobik mikroorganizmalar
<i>Fusobacterium spp.</i>

<i>Peptococcus</i> spp.
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
Kazanılmış direnç ile karşılaşılabilir türler
Aerobik Gram pozitif mikroorganizmalar
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Enterococcus</i> spp.
Aerobik Gram negatif mikroorganizmalar
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Klebsiella aerogenes</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *
<i>Serratia marcescens</i>
Anaerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar
<i>Clostridium</i> spp.
Doğal dirençli türler
Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobik Gram negatif mikroorganizmalar
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobik Gram negatif mikroorganizmalar
<i>Bacteroides</i> spp.
Diğer Mikroorganizmalar
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

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 12 saat içinde renal yoldan elimine edilir. Feçeste az miktarda antibiyotik bulunur (%0,075). Fosfomisin metabolize edilmez, yani biyolojik olarak aktif bileşik elimine edilir. Normal veya hafif ila orta derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi ≥ 40 ml/dak), toplam 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.

Geriyatrik 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 fosfomisin'in 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 fosfomisin'in farmakokinetiği bu hasta grubundan etkilenmez.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri:

Klinik olmayan veriler, geleneksel güvenlik farmakolojisi, tekrar doz toksisitesi, genotoksosite veya üreme toksisitesi çalışmalarına göre insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Fosfomisin için karsinogenisite verileri bulunmamaktadır.

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 çözeltisinde 24 saat süreyle stabildir.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

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 ampulün 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