

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Фосфомицин-ТФ, 2,0 г, порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фосфомицин.

Каждый флакон содержит фосфомицин (в виде фосфомицина натрия) – 2,0 г.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Белый или почти белый порошок.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1 Показания к применению

Фосфомицин-ТФ показан для применения у пациентов всех возрастных групп в случаях, когда антибактериальные препараты, обычно рекомендуемые для первоначальной терапии перечисленных ниже инфекций, демонстрируют неэффективность или их применение считается нецелесообразным:

- осложненные инфекции мочевыводящих путей;
- инфекционный эндокардит;
- инфекции костей и суставов;
- нозокомиальная пневмония, включая вентилятор-ассоциированную пневмонию;
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей;
- бактериальный менингит;
- осложненные интраабдоминальные инфекции;
- бактериемия, связанная или возможно связанная с любым из вышеперечисленных заболеваний.

Следует учитывать официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных препаратов.

#### 4.2 Режим дозирования и способ применения

##### Режим дозирования

Суточную дозу Фосфомицина-ТФ устанавливают в зависимости от показаний, степени тяжести заболевания и локализации патологического процесса, чувствительности патогена (-ов), возраста и состояния функции почек пациента. У детей также учитывается возраст и масса тела.

*Взрослые и дети  $\geq 12$  лет ( $\geq 40$  кг)*

Общие рекомендации по дозированию для взрослых и подростков с расчетным клиренсом креатинина  $>80$  мл/мин даны в таблице 1.

Таблица 1. Рекомендации по дозированию для взрослых и детей при клиренсе креатинина  $>80$  мл/мин

Показание	Суточная доза
Осложненные инфекции мочевыводящих путей	12-24 г <sup>а</sup> в 2-3 приема
Инфекционный эндокардит	12-24 г <sup>а</sup> в 2-3 приема



Показание	Суточная доза
Инфекции костей и суставов	12-24 г <sup>а</sup> в 2-3 приема
Нозокомиальная пневмония, включая вентилятор-ассоциированную пневмонию	12-24 г <sup>а</sup> в 2-3 приема
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей	12-24 г <sup>а</sup> в 2-3 приема
Бактериальный менингит	16-24 г <sup>а</sup> в 3-4 приема
Осложненные интраабдоминальные инфекции	12-24 г <sup>а</sup> в 2-3 приема
Бактериемия, связанная или возможно связанная с любой из вышеперечисленных инфекций	12-24 г <sup>а</sup> в 2-3 приема

Разовая доза не должна превышать 8 г.

<sup>а</sup> Режим высоких доз в 3 приема следует применять при тяжелых инфекциях, которые, как известно, вызваны менее чувствительными микроорганизмами.

**Данные о безопасности применения высоких доз, в частности доз, превышающих 16 г/сутки, ограничены. При назначении таких доз требуется соблюдать особую осторожность.**

*Продолжительность лечения*

Продолжительность лечения устанавливается с учетом типа и степени тяжести инфекции, а также клинического ответа пациента. При определении продолжительности лечения следует придерживаться соответствующих терапевтических рекомендаций.

*Применение у пациентов пожилого возраста*

У пациентов пожилого возраста следует использовать рекомендуемые дозы для взрослых. Следует соблюдать осторожность при применении доз в рамках верхнего рекомендованного диапазона (см. «Применение при нарушении функции почек»).

*Применение при нарушении функции почек*

Коррекция дозы не рекомендуется у пациентов с расчетным клиренсом креатинина от 40 до 80 мл/мин. Тем не менее, следует соблюдать осторожность в этих случаях, особенно при назначении доз в пределах верхнего рекомендуемого диапазона.

У пациентов с нарушениями функции почек дозу фосфомицина необходимо корректировать в соответствии со степенью почечной недостаточности на основании значений клиренса креатинина. В таблице 2 представлены рекомендуемые дозы для пациентов с нарушениями функции почек (клиренсом креатинина <40 мл/мин).

Таблица 2. Коррекция дозы для пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина <40 мл/мин)

Клиренс креатинина	Клиренс креатинина / Клиренс креатинина в норме	Рекомендуемая суточная доза <sup>а</sup>
40 мл/мин	0,333	70% (в 2-3 приема)
30 мл/мин	0,250	60% (в 2-3 приема)
20 мл/мин	0,167	40% (в 2-3 приема)
10 мл/мин	0,083	20% (в 1-2 приема)

<sup>а</sup> Доза выражается в виде доли от рекомендуемой дозы при нормальной функции почек у пациента. Функция почек оценивается по формуле Кокрофта-Голта.

Первая (нагрузочная) доза должна быть увеличена на 100%, но не должна превышать 8 г.

*Пациенты, получающие заместительную почечную терапию*

Пациенты, находящиеся на хроническом прерывистом диализе (каждые 48 часов), должны получать 2 г фосфомицина в конце каждого сеанса диализа.

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приватизационно-инвестиционный отдел  
Республики Беларусь

ООО "ТрайплФарм"  
Развитие, регистрация и стандартизация  
КОНТРОЛЬНЫЙ ЭКЗЕМПЛЯР



Фосфомицин эффективно удаляется во время непрерывной вено-венозной гемофильтрации (НВВГФ) в режиме пост-дилюции. Таким пациентам не требуется коррекция дозы (см. раздел 5.2).

*Применение при нарушении функции печени*

У пациентов с нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется.

*Дети*

Рекомендации по режиму дозирования основаны на очень ограниченных данных.

*Новорожденные, младенцы и дети <12 лет (<40 кг)*

Доза фосфомицина у детей должна определяться исходя из возраста и массы тела (МТ) (таблица 3).

Таблица 3. Дозы у детей и новорожденных

Возраст / Масса тела	Суточная доза
Недоношенные новорожденные (возраст <sup>a</sup> <40 недель)	100 мг/кг МТ в 2 приема
Новорожденные (возраст <sup>a</sup> 40-44 недели)	200 мг/кг МТ в 3 приема
Дети в возрасте 1-12 месяцев (до 10 кг МТ)	200-300 <sup>b</sup> мг/кг МТ в 3 приема
Дети в возрасте 1-12 лет (10-40 кг МТ)	200-400 <sup>b</sup> мг/кг МТ в 3-4 приема

<sup>a</sup> Сумма гестационного и постнатального возраста.

<sup>b</sup> Режим высоких доз может быть рассмотрен при тяжелых и/или серьезных инфекциях (таких как менингит), особенно в случаях, когда инфекция вызвана установленным или предполагаемым возбудителем с умеренной чувствительностью.

Для детей с почечной недостаточностью рекомендаций по дозированию нет.

#### **Способ применения**

*Фосфомицин-ТФ предназначен только для внутривенного введения!*

Продолжительность инфузии должна составлять не менее 15 минут для дозы 2 г, не менее 30 минут для дозы 4 г и не менее 60 минут для дозы 8 г.

*Допустимо вводить только прозрачный раствор лекарственного препарата!*

Непреднамеренное внутриартериальное введение лекарственного препарата, которое не рекомендовано для внутриартериальной терапии может привести к повреждающему действию.

*Необходимо убедиться, что Фосфомицин-ТФ вводится только внутривенно!*

Инструкции по восстановлению и разведению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

#### **4.3 Противопоказания**

Гиперчувствительность к действующему веществу или к вспомогательному веществу, входящему в состав лекарственного препарата (см. раздел 6.1).

#### **4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении**

*Риск развития резистентности и необходимость комбинированной терапии*

В исследованиях *in vitro* было выявлено, что при применении фосфомицина происходит быстрая селекция резистентных мутантных штаммов патогенов. В клинических исследованиях также было установлено, что применение фосфомицина внутривенно в виде монотерапии связано с селекцией резистентной микрофлоры. По возможности рекомендуется применять фосфомицин в составе комбинированной антибактериальной терапии, чтобы снизить риск селекции резистентных патогенов.

*Ограниченные клинические данные*

Клинические данные в поддержку использования фосфомицина внутривенно для лечения некоторых из перечисленных показаний ограничены ввиду отсутствия адекватных рандомизированных контролируемых исследований. Кроме того, результаты клинических



испытаний убедительно не подтвердили ни один из исследуемых режимов дозирования фосфомицина для внутривенного применения. Рекомендуется выбирать фосфомицин для лечения перечисленных показаний только в случае, если использование антибактериальных препаратов, рекомендуемых для первоначальной терапии, признано нецелесообразным.

#### *Реакции гиперчувствительности*

При терапии фосфомицином могут развиваться серьезные, иногда летальные *реакции гиперчувствительности*, включая анафилаксию и анафилактический шок. При возникновении таких реакций необходимо немедленно прекратить введение препарата Фосфомицин-ТФ и принять адекватные экстренные меры.

#### *Диарея, вызванная Clostridioides difficile*

При терапии фосфомицином наблюдается развитие *C. difficile*-ассоциированного колита (от легкой степени тяжести до угрожающей жизни) при терапии фосфомицином (см. раздел 4.8). Важно учитывать этот диагноз у пациентов с диареей, возникшей во время или после применения Фосфомицина-ТФ. В таких случаях следует рассмотреть вопрос об отмене Фосфомицина-ТФ и назначении специфического лечения инфекции, вызванной *C. difficile*. Не следует назначать лекарственные препараты, ингибирующие перистальтику кишечника.

#### *Уровни натрия и калия, и риск перегрузки натрием*

Уровни натрия и калия должны регулярно контролироваться у пациентов, получающих фосфомицин, особенно во время длительного лечения.

Учитывая высокое содержание натрия (0,32 г на 1 г фосфомицина), следует оценить риск гипернатриемии и перегрузки жидкостью перед началом лечения, особенно у пациентов с застойной сердечной недостаточностью или сопутствующими заболеваниями, такими как нефротический синдром, цирроз печени, гипертония, гиперальдостеронизм, отек легких или гипоальбуминемия, а также у новорожденных с задержкой натрия. Во время лечения рекомендуется диета с низким содержанием натрия. Следует также рассмотреть увеличение продолжительности инфузии и/или уменьшение индивидуальной дозы (при более частом введении). Фосфомицин может снижать уровень калия в сыворотке или плазме, поэтому необходимо помнить о коррекции уровня калия.

#### *Гематологические реакции (включая агранулоцитоз)*

Сообщалось о развитии гематологических реакций, включая нейтропению или агранулоцитоз, у пациентов, получавших фосфомицин внутривенно (см. раздел 4.8). Следует регулярно контролировать лейкоцитарную формулу и при возникновении гематологических реакций назначить адекватное лечение.

#### *Почечная недостаточность*

У пациентов с нарушениями функции почек следует скорректировать дозу в зависимости от степени почечной недостаточности (см. раздел 4.2).

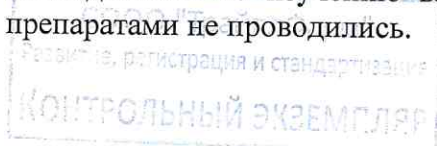
#### *Содержание натрия*

1 г фосфомицина (эквивалентно 1,32 г фосфомицина натрия) содержит 320 мг натрия, что эквивалентно 16% рекомендуемой Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) максимальной суточной дозы 2 г натрия для взрослых. Один флакон лекарственного препарата Фосфомицин-ТФ содержит 640 мг натрия. Максимальная суточная доза (24 г) лекарственного препарата эквивалентна 384% рекомендуемой ВОЗ максимальной суточной дозы натрия.

Фосфомицин-ТФ считается препаратом с высоким содержанием натрия. Это следует учитывать, особенно у тех, кто придерживается диеты с низким содержанием соли, например, пациенты, у которых потребление натрия является медицинской проблемой (пациенты с застойной сердечной недостаточностью, почечной недостаточностью, нефротическим синдромом и т.д.).

## **4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Исследования по изучению взаимодействия фосфомицина с другими лекарственными препаратами не проводились.





#### Взаимодействия, связанные с дисбалансом МНО:

Сообщалось о многочисленных случаях повышения активности пероральных антикоагулянтов у пациентов, получавших антибактериальную терапию. Факторами риска являлись тяжесть инфекционного или воспалительного процесса, а также возраст и общее состояние пациента. В таких случаях трудно определить влияние на дисбаланс международного нормализованного отношения (МНО) самой инфекции или ее лечения. Однако некоторые классы антибиотиков влияют более активно, в частности, фторхинолоны, макролиды, циклины, ко-тримоксазол и некоторые цефалоспорины. Рекомендуются контролировать МНО во время и вскоре после прекращения одновременного применения антибактериальных препаратов и пероральных антикоагулянтов.

#### *Дополнительные сведения об особых группах*

Сведения о взаимодействии фосфомицина с другими лекарственными препаратами у пациентов особых групп отсутствуют.

#### *Дети*

Исследования по изучению взаимодействия с другими препаратами у детей не проводились.

### **4.6 Фертильность, беременность и лактация**

#### *Беременность*

Данных о внутривенном применении фосфомицина у беременных женщин нет. Фосфомицин проникает через плаценту. По данным исследований на животных прямого или непрямого неблагоприятного воздействия фосфомицина на репродуктивную систему не выявлено (см. раздел 5.3). Фосфомицин-ГФ может быть назначен беременным женщинам только в случае, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

#### *Кормление грудью*

После введения фосфомицина небольшие его количества были обнаружены в грудном молоке. Данные о применении фосфомицина во время грудного вскармливания ограничены, поэтому его не рекомендуется назначать в качестве терапии первой линии для кормящих женщин, особенно при вскармливании недоношенного новорожденного ребенка. Специфического риска для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, не выявлено, однако, как и при применении других антибиотиков, следует учитывать потенциальный риск изменения флоры кишечника ребенка.

#### *Фертильность*

Данные о влиянии на фертильность у людей отсутствуют. У самцов и самок крыс пероральное введение фосфомицина в дозах до 1000 мг/кг/сутки не снижало фертильность (см. раздел 5.3).

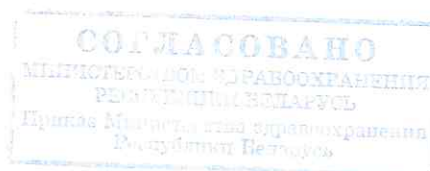
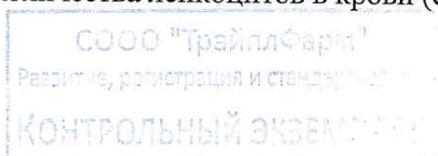
### **4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Специальных исследований не проводилось, но пациенты должны быть проинформированы о возможном появлении спутанности сознания и астении. Фосфомицин-ГФ может оказывать влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами (см. раздел 4.8).

### **4.8 Нежелательные реакции**

#### Краткое описание профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями во время лечения фосфомицином являются эритематозная кожная сыпь, нарушение ионного баланса (см. раздел 4.4), реакции в месте введения, дисгевзия и желудочно-кишечные расстройства. Другие важные нежелательные реакции включают анафилактический шок, антибиотик-ассоциированный колит и снижение количества лейкоцитов в крови (см. раздел 4.4).





3008 Б-2021

Сводный список нежелательных реакций

Нежелательные реакции приведены в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости. При указании частоты использованы следующие категории: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно). В пределах каждой частоты нежелательные реакции указаны в порядке уменьшения серьезности (таблица 4).

Таблица 4. Нежелательные реакции

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	частота неизвестна	транзиторный агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения
Нарушения со стороны иммунной системы	очень редко	анафилактические реакции, включая анафилактический шок и гиперчувствительность (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны нервной системы	часто	дисгевзия
	нечасто	головная боль
Желудочно-кишечные нарушения	нечасто	тошнота, рвота, диарея
	частота неизвестна	псевдомембранозный колит (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	нечасто	транзиторное повышение активности щелочной фосфатазы, повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ) и повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы
	частота неизвестна	гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	часто	эритематозные высыпания
	нечасто	сыпь
	частота неизвестна	ангионевротический отек, зуд, крапивница
Общие нарушения и реакции в месте введения	часто	флебит в месте введения
	нечасто	астения
Лабораторные и инструментальные данные	часто	гипернатриемия, гипокалиемия* (см. раздел 4.4)

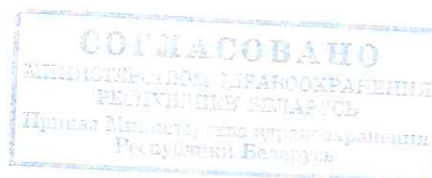
\* смотри раздел ниже (описание отдельных нежелательных реакций)

Описание отдельных нежелательных реакций

Гипокалиемия может привести к общим симптомам, таким как слабость, усталость или отеки и/или мышечные подергивания. Тяжелые формы могут вызвать гипорефлексию и нарушение сердечного ритма. Гипернатриемия может вызывать гипертензию и такие признаки гиперволемии, как отек (см. раздел 4.4). Тяжелые формы могут вызвать спутанность сознания, гиперрефлексию, судороги и кому.

Прочие особые популяцииДети

Данные о безопасности применения фосфомицина у детей ограничены. Можно ожидать, что частота, тип и тяжесть нежелательных реакций будут аналогичны таковым у взрослых.



3008Б-2021

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<http://www.rceth.by>

#### 4.9 Передозировка

##### *Симптомы*

Данные относительно передозировки фосфомицина ограничены. Сообщалось о случаях гипотонии, сонливости, нарушения электролитного баланса, тромбоцитопении и гипопротромбинемии при парентеральном применении фосфомицина.

##### *Лечение*

В случае передозировки необходимо контролировать состояние пациента (особенно уровень электролитов в плазме/сыворотке крови) и проводить симптоматическое и поддерживающее лечение. Рекомендуется восстановление водного баланса, что способствует выведению лекарственного препарата с мочой. Фосфомицин эффективно выводится из организма при гемодиализе со средним периодом полувыведения примерно 4 часа.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамические свойства

**Фармакотерапевтическая группа:** Антибактериальные препараты системного действия. Прочие антибактериальные препараты.

**Код АТХ: J01XX01.**

##### *Механизм действия*

Фосфомицин оказывает бактерицидное действие на пролиферирующие патогенные микроорганизмы, предотвращая ферментативный синтез клеточной стенки бактерий. Фосфомицин ингибирует первую стадию синтеза клеточной стенки бактерии, блокируя синтез пептидогликана.

Фосфомицин активно транспортируется в бактериальную клетку через две различные транспортные системы: sn-глицерол-3-фосфат и гексоза-6.

##### *Взаимосвязь фармакокинетических/фармакодинамических (ФК/ФД) параметров*

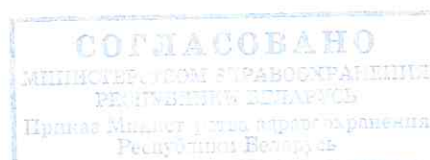
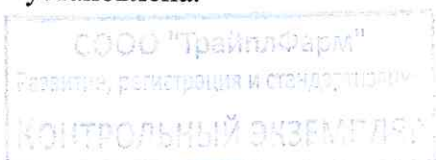
Ограниченные данные указывают на вероятную зависимость воздействия фосфомицина от времени.

##### *Механизм резистентности*

Основным механизмом резистентности является хромосомная мутация, вызывающая изменение бактериальных систем транспорта фосфомицина. Другие механизмы резистентности, передающиеся посредством плазмид или транспозонов, вызывают ферментативную инактивацию фосфомицина путем связывания его молекулы с глутатионом или путем расщепления углерод-фосфорной связи в молекуле фосфомицина соответственно.

##### *Перекрестная резистентность*

Перекрестная резистентность между фосфомицином и антибиотиками других классов не установлена.





Пограничные значения минимальных ингибирующих концентраций (МИК) Европейским комитетом по определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST, версия 12 от 01.01.2022 г.) для определения чувствительных и резистентных патогенов установлены пограничные МИК фосфомицина (для внутривенного введения) (таблица 5).

Таблица 5. Пограничные значения для интерпретации значений МИК (EUCAST\*, версия 12.0, от 01.01.2022 г.)

Микроорганизмы	Чувствительность, мг/л	Резистентность, мг/л
<i>Enterobacterales</i>	≤ 32	> 32
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 32	> 32

\* EUCAST – Европейский комитет по тестированию чувствительности к антимикробным лекарственным препаратам, <http://www.eucast.org>.

#### Чувствительность

Распространенность приобретенной резистентности отдельных видов может варьироваться в разных географических регионах и с течением времени, поэтому рекомендуется иметь локальную информацию по резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. Приведенная ниже информация дает лишь приблизительные указания относительно восприимчивости микроорганизмов к фосфомицину.

#### Обычно чувствительные виды:

Аэробные грамположительные микроорганизмы:

*Staphylococcus aureus*.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

*Citrobacter freundii*;

*Citrobacter koseri*;

*Escherichia coli*;

*Haemophilus influenzae*;

*Neisseria meningitidis*;

*Salmonella enterica*.

Анаэробные микроорганизмы:

*Fusobacterium* spp.;

*Peptococcus* spp.;

*Peptostreptococcus* spp.



#### Виды с приобретенной резистентностью:

Аэробные грамположительные микроорганизмы:

*Staphylococcus epidermidis*;

*Streptococcus pneumoniae*;

*Enterococcus* spp.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

*Enterobacter cloacae*;

*Klebsiella aerogenes*;

*Klebsiella oxytoca*;

*Klebsiella pneumoniae*;

*Proteus mirabilis*;

*Pseudomonas aeruginosa*;

*Serratia marcescens*.

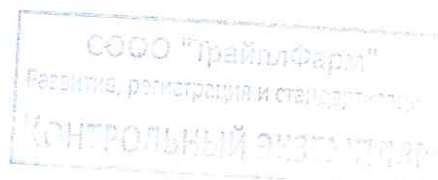
Анаэробные грамположительные микроорганизмы:

*Clostridium* spp.

#### Виды с природной резистентностью:

Аэробные грамположительные микроорганизмы:

*Staphylococcus saprophyticus*;





*Streptococcus pyogenes.*

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

*Legionella pneumophila;*

*Morganella morganii;*

*Stenotrophomonas maltophilia.*

Анаэробные грамотрицательные микроорганизмы:

*Bacteroides* spp.

Другие микроорганизмы:

*Chlamydia* spp.;

*Chlamydophila* spp.;

*Mycoplasma* spp.



## 5.2 Фармакокинетические свойства

### Абсорбция

После однократного внутривенного введения 4 г и 8 г фосфомицина молодым здоровым мужчинам максимальные концентрации в сыворотке ( $C_{max}$ ) составили около 200 и 400 мкг/мл соответственно. Период полувыведения из сыворотки составил около 2 часов. У пожилых и/или тяжелобольных мужчин и женщин однократное внутривенное введение 8 г фосфомицина приводило к средним значениям  $C_{max}$  и периоду полувыведения из плазмы около 350-380 мкг/мл и 3,6-3,8 часа соответственно.

### Распределение

Кажущийся объем распределения фосфомицина составляет около 0,30 л/кг массы тела. Фосфомицин хорошо проникает в ткани организма. Высокие концентрации фосфомицина достигаются в тканях глаза, костях, раневом секрете, мускулатуре, коже, подкожной клетчатке, тканях легких и желчи. У пациентов с воспалением мозговых оболочек концентрация фосфомицина в спинномозговой жидкости достигает около 20-50% от соответствующих сывороточных концентраций. Фосфомицин проникает через плацентарный барьер. Небольшие количества были обнаружены в грудном молоке (около 8% от сывороточной концентрации). Связывание с белками плазмы незначительное.

### Биотрансформация

Фосфомицин не метаболизируется печенью и не подвергается энтерогепатической циркуляции, поэтому аккумуляция фосфомицина у пациентов с печеночной недостаточностью не предполагается.

### Элиминация

80-90% фосфомицина, вводимого здоровым взрослым добровольцам, выводится почками в течение 12 часов после однократного внутривенного введения. Небольшое количество антибиотика выводится с фекалиями (0,075%). Фосфомицин не метаболизируется, значит, выводится в виде биологически активного соединения. У пациентов с нормальной функцией почек, как и у пациентов с легкой или умеренной степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина  $\geq 40$  мл/мин), около 50-60% общей дозы фосфомицина выводится в течение первых 3-4 часов.

### Линейность

Фармакокинетика фосфомицина линейна после внутривенного введения в терапевтических дозах.

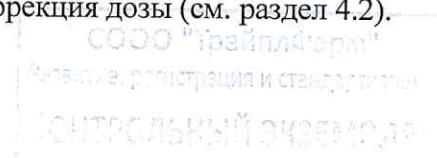
### Фармакокинетика в особых клинических случаях

Данные относительно фармакокинетики в особых группах пациентов очень ограничены.

У пожилых пациентов при нормальной функции почек коррекция дозы не требуется. Тем не менее, необходимо оценить почечную функцию и уменьшить дозу, если есть признаки почечной недостаточности (см. раздел 4.2).

### Пациенты с нарушениями функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек период полувыведения увеличивается пропорционально степени почечной недостаточности. Пациентам со значениями клиренса креатинина 40 мл/мин или менее требуется коррекция дозы (см. раздел 4.2).





Имеются данные исследования с участием 12 пациентов, находящихся на непрерывной вено-венозной гемофильтрации (НВВГФ) с гемофильтрами из полиэтиленсульфона с площадью мембран 1,2 м<sup>2</sup> и средней скоростью ультрафильтрации 25 мл/мин. В описанных клинических условиях средние значения клиренса и периода полувыведения в плазме составляли 100 мл/мин и 12 часов соответственно.

#### *Пациенты с нарушениями функции печени*

У пациентов с печеночной недостаточностью фармакокинетика фосфомицина не изменяется, поэтому коррекция дозы не требуется.

#### *Дети*

Фармакокинетика фосфомицина у детей и подростков в возрасте от 3 до 15 лет, а также у доношенных новорожденных с нормальной функцией почек в целом сходна с таковой у здоровых взрослых. Однако у новорожденных и детей до 12 месяцев с нормальной функцией почек скорость клубочковой фильтрации физиологически более низкая по сравнению с детьми старше 12 месяцев и взрослыми. Это обуславливает удлинение периода полувыведения фосфомицина в зависимости от стадии созревания почек.

### **5.3 Данные доклинической безопасности**

Согласно доклиническим данным, основанным на стандартных исследованиях фармакологической безопасности, токсичности при повторных дозах, генотоксичности или репродуктивной токсичности, особой опасности для человека не установлено.

Данные о канцерогенности при применении фосфомицина отсутствуют.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1 Перечень вспомогательных веществ**

Янтарная кислота (для коррекции pH).

### **6.2 Несовместимость**

Несмотря на отсутствие данных о химической/фармацевтической несовместимости фосфомицина, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

### **6.3 Срок годности (срок хранения)**

3 года.

*Срок годности и условия хранения после восстановления и разведения лекарственного препарата*

Лекарственный препарат, восстановленный во флаконе с помощью воды для инъекций в асептических условиях, сохраняет свою физическую и химическую стабильность при хранении в защищенном от света месте при температуре 25 °С в течение 24 часов.

С микробиологической точки зрения лекарственный препарат следует применять немедленно, иначе ответственность за время и условия хранения в процессе применения возлагается на потребителя.

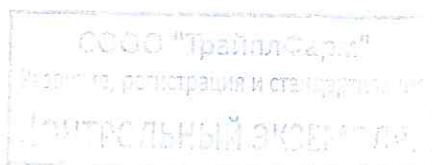
Лекарственный препарат, восстановленный во флаконе с помощью 5% раствора глюкозы для инфузий или 10% раствора глюкозы для инфузий в асептических условиях, подлежит дальнейшему разведению непосредственно после восстановления.

*Разведенные для инфузии растворы необходимо применять непосредственно после приготовления!*

### **6.4 Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Условия хранения после восстановления и разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.





### 6.5 Характер и содержание первичной упаковки

2,0 г фосфомицина во флаконах для инъекций из литого бесцветного стекла III гидролитического класса объемом 20 мл.

Флаконы укупоривают пробками резиновыми и обкатывают колпачками алюминиевыми с пластмассовой крышкой с маркировкой «FLIP OFF» или без маркировки.

По 5 флаконов вместе с листком-вкладышем в пачке из коробочного картона.

По 25 флаконов вместе с листками-вкладышами в коробке из коробочного картона (упаковка для стационаров).

### 6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

#### Правила приготовления и введения раствора

Перед введением лекарственный препарат Фосфомицин-ТФ необходимо восстановить и развести. В качестве растворителей для восстановления могут быть использованы вода для инъекций, 5% раствор глюкозы для инфузий или 10% раствор глюкозы для инфузий. *Нельзя использовать растворители, содержащие натрия хлорид, из-за дополнительной натриевой нагрузки (см. раздел 4.4)!*

#### Восстановление

Необходимо встряхнуть флакон до восстановления, чтобы разрыхлить порошок. Во флакон с 2 г лекарственного препарата добавить 20 мл растворителя в асептических условиях. Тщательно встряхнуть до полного растворения.

При растворении лекарственного препарата Фосфомицин-ТФ возможна экзотермическая реакция.

*Восстановленные растворы нельзя применять для инфузии!*

Лекарственный препарат, восстановленный во флаконе с помощью воды для инъекций в асептических условиях, сохраняет свою физическую и химическую стабильность при хранении в защищенном от света месте при температуре 25 °С в течение 24 часов.

С микробиологической точки зрения лекарственный препарат следует применять немедленно, иначе ответственность за время и условия хранения в процессе применения возлагается на потребителя.

Восстановленный раствор во флаконе должен быть прозрачным бесцветным или светло-желтого цвета.

Лекарственный препарат, восстановленный во флаконе с помощью 5% раствора глюкозы для инфузий или 10% раствора глюкозы для инфузий в асептических условиях, подлежит дальнейшему разведению непосредственно после восстановления.

#### Разведение

Для приготовления раствора для инфузии можно использовать следующие растворители: вода для инъекций, 5% раствор глюкозы для инфузий или 10% раствор глюкозы для инфузий.

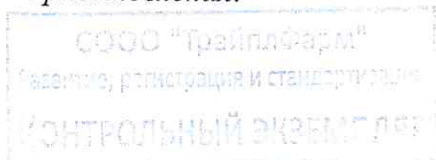
Восстановленное содержимое флакона **2 г** переносят в инфузионный контейнер, содержащий **30 мл** совместимого растворителя.

При инфузии дозы **4 г** соответствующее количество восстановленного раствора растворяют в совместимом растворителе до конечного объема **100 мл**.

При инфузии доз свыше **4 г** соответствующее количество восстановленного раствора растворяют в совместимом растворителе до конечного объема **200 мл**.

Разведенный для инфузии раствор должен быть прозрачным бесцветным или светло-желтого цвета.

*Разведенные для инфузии растворы необходимо применять непосредственно после приготовления!*





**6.7 Условия отпуска**

По рецепту врача.

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

СООО «ТрайплФарм», Республика Беларусь, 223141, Минская обл., г. Логойск, ул. Минская, д. 2Б.

Тел./факс: 8-01774-43181.

Электронная почта: triplepharm@gmail.com, gvp.triplepharm@gmail.com.

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ****9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первичной регистрации: 6 декабря 2021 г.

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**