

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Фосфомицин-ТФ, 0,5 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) – 0,5 г.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

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 (см. разделы 4.2, 4.4. и 5.1):

- 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 любой из вышеперечисленных инфекций.

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 12 лет и старше (≥ 40 кг)

Общие рекомендации по дозированию для взрослых и детей 12 лет и старше 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 ^a в 2-3 введения

СООО "ТрайплФарм"
 Зарегистрировано в Государственном реестре лекарственных средств Республики Беларусь
КОНТРОЛЬНЫЙ ЭКЗЕМПЛЯР

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

Разовая доза не должна превышать 8 г.

^а 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.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста следует использовать рекомендуемые дозы для взрослых. Следует соблюдать осторожность при применении доз в рамках верхнего рекомендованного диапазона (см. «Пациенты с почечной недостаточностью»).

Пациенты с почечной недостаточностью

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

^а 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

ООО "ТрайплФарм"
Развитие, регистрация и стандартизация
КОНТРОЛЬНЫЙ ЭКЗЕМПЛЯР

Пациенты, находящиеся на хроническом прерывистом диализе (каждые 48 часов), должны получать 2 г фосфомицина в конце каждого сеанса диализа. Фосфомицин эффективно удаляется во время непрерывной вено-венозной гемодиализации (НВВГФ) в режиме постдилюции. Таким пациентам не требуется коррекция дозы (см. раздел 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется.

Дети

Рекомендации по режиму дозирования основаны на очень ограниченных данных.

Новорожденные и дети младше 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 ^a <40 недель)	100 мг/кг МТ в 2 введения
Новорожденные (возраст ^a 40-44 недели)	200 мг/кг МТ в 3 введения
Дети в возрасте 1-12 месяцев (до 10 кг МТ)	200-300 ^b мг/кг МТ в 3 введения
Дети в возрасте 1-12 лет (10-40 кг МТ)	200-400 ^b мг/кг МТ в 3-4 введения

^a Сумма гестационного и постнатального возраста.

^b 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.

Допустимо вводить только прозрачный раствор лекарственного препарата!

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

Необходимо убедиться, что Фосфомицин-ТФ вводится только внутривенно!

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 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. Кроме того, применение фосфомицина внутривенно в виде монотерапии было связано с селекцией резистентной микрофлоры в клинических исследованиях. По возможности рекомендуется вводить фосфомицин в составе комбинированной антибактериальной схемы лечения, чтобы снизить риск селекции резистентных патогенов.

Ограниченные клинические данные

Собственный фармакологический контроль
 Развитие, регистрация, контроль
 КОНТРОЛЬНЫЙ ЭКЗЕМПЛАР

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

Серьезные, иногда летальные *реакции гиперчувствительности*, включая анафилаксию и анафилактический шок, могут возникать при терапии фосфомицином (см. разделы 4.3, 4.8). При возникновении таких реакций лечение Фосфомицином-ТФ должно быть немедленно прекращено и должны быть предприняты адекватные экстренные меры.

Диарея, вызванная *Clostridium difficile*

Сообщалось о развитии *C.difficile*-ассоциированного колита и псевдомембранозного 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 ограничением 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 всегда следует рассматривать применение добавок 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

Препарат Фосфомицин-ТФ содержит натрий. Один флакон препарата содержит 160 мг натрия, что эквивалентно 8% рекомендуемой ВОЗ максимальной суточной дозы 2 г натрия для взрослых. Максимальная суточная доза (24 г) лекарственного препарата эквивалентна 384 % рекомендуемой ВОЗ максимальной суточной дозы натрия.

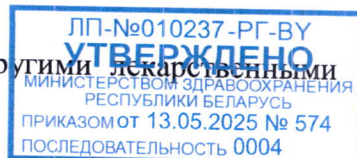
Фосфомицин-ТФ считается препаратом с высоким содержанием натрия. Это следует учитывать, особенно у тех, кто придерживается диеты с низким содержанием соли, например, пациентам, у которых потребление натрия является медицинской проблемой (пациенты с застойной сердечной недостаточностью, почечной недостаточностью,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



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-ТФ 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 или 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 нарушало 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. Это может влиять на способность управлять транспортным средством 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).

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 ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В пределах каждой частоты нежелательные реакции указаны в порядке уменьшения серьезности.

КОНТРОЛЬНЫЙ ЭКЗЕМПЛЯР

Таблица 4. Нежелательные реакции

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	частота неизвестна	транзиторный лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, агранулоцитоз,
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	антибиотик-ассоциированный колит (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	нечасто	повышение активности щелочной фосфатазы, повышение активности трансаминаз (АЛАТ, АСАТ) 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)

* см. 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.

Дети

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

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 национальную систему сообщения о нежелательных реакциях государства-члена Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Электронная почта: rcpl@rceth.by

ЛП-№010237-РГ-ВУ

УТВЕРЖДЕНО

МИНИСТЕРСТВОм здравоохранения

РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказом от 13.05.2023 № 574

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНО

СООО "ТрайплФарм"

Развитие, регистрация и стандартизация

КОНТРОЛЬНЫЙ ЭКЗЕМПЛЯР

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. Рекомендуются 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.

Фармакокинетическая/фармакодинамическая зависимость

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 15, от 01.01.2025 г.) для определения чувствительных и резистентных патогенов установлены следующие пограничные МИК фосфомицина (для внутривенного введения):

Таблица 5. Пограничные значения для интерпретации значений МИК (EUCAST*, версия 15.0, от 01.01.2025 г.)

Микроорганизмы	Чувствительность, мг/л	Резистентность, мг/л
<i>Enterobacterales</i> (инфекции мочевыводящих путей, вызванные <i>E. coli</i>)	$\leq 8^1$	$> 8^1$
<i>Enterobacterales</i> (другие инфекции, вызванные <i>E. coli</i>)	Примечание ²	Примечание ²

ООО "ТрайплФарм"
Развитие, регистрация, стандартизация
КОНТРОЛЬНЫЙ ЭКЗЕМПЛЯР

Микроорганизмы	Чувствительность, мг/л	Резистентность, мг/л
Инфекции, вызванные другими <i>Enterobacterales</i>	Примечание ³	Примечание ³
<i>Staphylococcus</i> spp.	Примечание ⁴	Примечание ⁴



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

¹ – Стандартным методом определения фосфомицина является разведение в агаре. МИК необходимо определять в присутствии глюкозо-6-фосфата (25 мг/л в среде). Следуйте инструкциям производителя для коммерческих систем.

² – В настоящее время отсутствуют клинические данные, подтверждающие клинические пограничные значения.

³ – Тестирование на чувствительность к антимикробным лекарственным препаратам не рекомендуется. Информацию о применении фосфомицина внутривенно в составе комбинированной терапии других энтеробактерий смотрите в разделе <https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/>.

⁴ – Не рекомендуется проводить тестирование на чувствительность к антимикробным лекарственным препаратам. Информацию о применении фосфомицина внутривенно в составе комбинированной терапии смотрите в разделе <https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/>.

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;

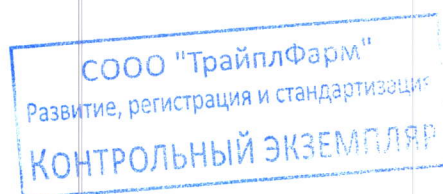
Pseudomonas aeruginosa;

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, то есть 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 ≥ 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).

Почечная недостаточность

КОНТРОЛЬНЫЙ ЭКЗЕМПЛЯР

У пациентов с нарушениями функции почек период полувыведения пропорционально степени почечной недостаточности. Пациентам с креатинином ≤ 40 мл/мин 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 $1,2 \text{ м}^2$ 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.

Печеночная недостаточность

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

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности и репродуктивной токсичности, особый вред для человека не выявлен. Данные об исследованиях канцерогенности 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 не выше 25°C в течение не более 24 часов.

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

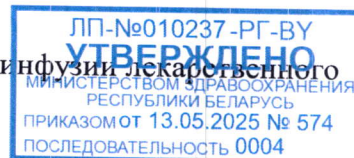
Лекарственный препарат, восстановленный во флаконе с помощью 5% раствора глюкозы для инфузий или 10% раствора глюкозы для инфузий, подлежит дальнейшему разведению непосредственно после восстановления.

Разведенные для инфузии растворы необходимо применять непосредственно после приготовления!

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света при температуре не выше 25°C .

Условия хранения восстановленного и разведенного раствора для инфузий лекарственного препарата указаны в разделе 6.3.



6.5 Характер и содержание первичной упаковки

0,5 г фосфомицина во флаконах для инъекций из бесцветного стекла объемом 10 мл. Флаконы укупоривают пробками резиновыми и обкатывают колпачками алюминиевыми с пластмассовой крышкой. Пластмассовая крышка может быть с маркировкой надписью «FLIP OFF» или быть без маркировки.

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

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

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 0,5 г лекарственного препарата добавить 5 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!

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

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 **0,5 г** переносят в инфузионный контейнер, содержащий **7,5 мл** совместимого растворителя.

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

Разведенные для инфузии растворы необходимо применять непосредственно после приготовления!

Срок хранения приготовленных растворов см. раздел 6.3.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

ООО «ТрайплФарм»

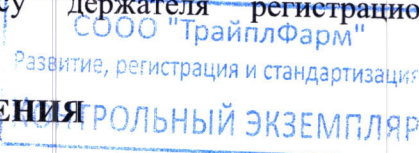
223141, Минская обл., г. Логойск, ул. Минская, д. 2Б

Тел./факс: +375 1774 43 181

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

Претензии потребителей направлять по адресу держателя регистрационного удостоверения.

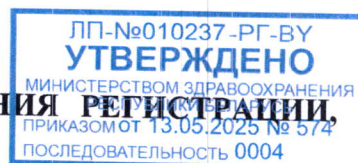
8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ



9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

Дата последнего подтверждения регистрации:



10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Фосфомицин-ТФ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.

