

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Фосфомицин**Регистрационный номер:****Торговое наименование:** Фосфомицин**Международное непатентованное или группировочное наименование:**
фосфомицин**Лекарственная форма:** порошок для приготовления раствора для внутривенного введения.**Состав**

на 1 флакон:

	0,5 г	1 г	2 г	4 г
<i>Действующее вещество:</i>				
фосфомицин натрия	0,66 г	1,32 г	2,64 г	5,28 г
в пересчете на фосфомицин	0,5 г	1,0 г	2,0 г	4,0 г
<i>Вспомогательное вещество:</i>				
лимонная кислота безводная	0,02 г	0,04 г	0,08 г	0,16 г

Описание: порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета.**Фармакотерапевтическая группа:** антибактериальные средства системного действия; другие антибактериальные средства.**Код АТХ:** J01XX01.**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

Бактерицидное действие фосфомицина основано на нарушении (на ранних стадиях) синтеза пептидогликана клеточной стенки бактерий. Проникая в микробную клетку по системам транспорта D-глюкоза-6-фосфата, препарат необратимо ингибирует фермент уридинтрифосфат-N-ацетилглюкозаминенолпирувилтрансферазу, который катализирует реакцию

образования уридинтрифосфат-N-ацетил-3-O-(1-карбоксивинил)-D-
глюкозамина из фосфоенолпирувата и уридинтрифосфат-N-ацетил-D-
глюкозамина.

Фосфомицин активен (как *in vitro*, так и в условиях клинической практики при
лечении ряда инфекций) в отношении:

грамположительных аэробов: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus*
epidermidis (в том числе штаммов, устойчивых к метициллину), *Streptococcus*
pyogenes, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*;

грамотрицательных аэробов: *Escherichia coli*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter*
spp., *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia (Proteus) rettgeri*, *Serratia*
marcescens, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria*
meningitidis, *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Campylobacter*
spp. и *Yersinia enterocolitica*. Большинство штаммов *Klebsiella spp.* и
Providencia spp. умеренно чувствительны к препарату.

Устойчивы *Bacteroides spp.*, *Brucella spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Mycoplasma*
spp., *Chlamydia spp.*, *Treponema spp.*, *Borrelia spp.* и *Mycobacterium spp.*

Вторичная устойчивость микроорганизмов к фосфомицину развивается редко.
Ценным свойством препарата является отсутствие перекрестной
резистентности с другими антибактериальными средствами. При сочетании с
бета-лактамами, фторхинолонами, гликопептидами или аминогликозидами
отмечается выраженный синергизм антимикробного действия в отношении
широкого спектра грамположительных и грамотрицательных аэробных
бактерий.

Фармакокинетика

Концентрация лекарственного препарата в плазме крови

Через 30 минут после внутривенного (в/в) введения 1 г препарата – в течение
5 минут концентрация фосфомицина в сыворотке крови составляет 74 мкг/мл;
период полувыведения ($T_{1/2}$) – 1,7 часа. При медленном (в течение 1 часа) в/в
введении препарата в дозе 2 г максимальная концентрация фосфомицина
составила 157,3 мкг/мл, $T_{1/2}$ – 1,7 часа.

У детей с массой тела от 20 до 37 кг через 0,5–1 час после в/в введения 1 г фосфомицина в течение 4 минут концентрация фосфомицина в сыворотке крови составила 93,8–107 мкг/мл, $T_{1/2}$ – 1,3 часа.

Связывание с белками плазмы

Степень связывания фосфомицина с белками плазмы крови низкая – 2,16 % от введенной дозы.

Концентрация лекарственного препарата в мокроте

У пяти пациентов с респираторными инфекциями через три часа после в/в введения 1 г фосфомицина концентрация в мокроте составила 7,0 мкг/мл.

Метаболизм и выведение

Благодаря низкой молекулярной массе фосфомицин хорошо распределяется во многих органах и тканях организма. Бактерицидные концентрации определяются в тканях легкого, плевральной жидкости, перитонеальной жидкости, подкожной жировой клетчатке, мышцах, костях, синовиальной жидкости, тканях глаза, эндокарде клапанов сердца; быстро проникает через гематоэнцефалический барьер. Концентрация препарата в спинномозговой жидкости значительно возрастает при воспалении мозговых оболочек. Проникает и накапливается в фагоцитах (нейтрофилах и макрофагах). Проникает через плаценту. В малых концентрациях проникает в грудное молоко.

Выводится фосфомицин преимущественно почками в неизменном виде с созданием высоких концентраций антибиотика в моче. В исследованиях, проведенных с участием взрослых здоровых добровольцев, после внутривенного капельного введения 1 г фосфомицина в течение часа или 2 г фосфомицина в течение 2 часов уровень экскреции с мочой составил 95–99 % в течение 10–11 часов после введения.

Малая часть от введенной дозы экскретируется кишечником, однако этот путь элиминации не имеет существенного значения. Фосфомицин может быть легко удален из плазмы посредством гемодиализа.

Показания к применению

Препарат Фосфомицин показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 0 месяцев для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к фосфомицину возбудителями:

- инфекции мягких тканей, в том числе у пациентов с нарушениями периферического кровообращения (сахарный диабет, заболевания артерий нижних конечностей), инфекции ожоговых ран;
- инфекции костей и суставов;
- инфекции нижних дыхательных путей, в том числе пневмония и инфекции у пациентов с муковисцидозом;
- интраабдоминальные инфекции: острый холецистит, холангит, перитонит;
- инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза: сальпингит, эндометрит, пельвиоперитонит;
- инфекции мочевыводящих путей, в том числе острый пиелонефрит и обострение хронического пиелонефрита.

При следующих заболеваниях в комбинации с другими антибактериальными лекарственными средствами:

- инфекции центральной нервной системы: вторичный бактериальный менингит, в том числе послеоперационный;
- бактериальный эндокардит;
- сепсис.

Противопоказания

Гиперчувствительность к фосфомицину или к любому из вспомогательных веществ.

С осторожностью

Предрасположенность в анамнезе к аллергическим заболеваниям (таким как бронхиальная астма, крапивница), заболевания печени, сердечная и почечная недостаточность, пожилой возраст, артериальная гипертензия.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата Фосфомицин не рекомендуется во время беременности или при подозрении на нее, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода, и должно осуществляться под наблюдением врача.

Фосфомицин в очень малых концентрациях проникает в грудное молоко. При необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о временном прекращении грудного вскармливания на период применения препарата.

Способ применения и дозы

Внутривенно, струйно или капельно.

Взрослым: средняя разовая доза составляет 2–4 г, которую вводят каждые 6–8 часов.

У пациентов с почечной недостаточностью и пациентов, находящихся на гемодиализе, требуется коррекция режимов введения (см. таблицу).

Клиренс креатинина	40–20 мл/мин	20–10 мл/мин	< 10 мл/мин
Доза фосфомицина/ кратность введения	2–4 г каждые 12 часов	2–4 г каждые 24 часа	2–4 г каждые 48 часов

Пациентам, находящимся на гемодиализе, вводят по 2–4 г после каждой процедуры диализа.

Детям: начиная с периода новорожденности, вводят из расчета 200–400 мг/кг массы тела в сутки. Суточную дозу делят на 3 введения; интервалы между введениями составляют 8 часов.

Длительность курса лечения препаратом Фосфомицин и режим дозирования устанавливают индивидуально в зависимости от локализации процесса и тяжести заболевания.

С целью предотвращения возникновения резистентных к препарату микроорганизмов терапия должна проводиться после подтверждения чувствительности возбудителя к фосфомицину, а ее продолжительность следует ограничить сроком, минимально необходимым для лечения пациента.

Способ приготовления растворов и введение:

- для прямого внутривенного струйного введения: 0,5 г или 1 г препарата растворить в 10 мл воды для инъекций; 2 г препарата растворить в 20 мл воды для инъекций; вводить медленно в течение 5 мин (рекомендуемый режим дозирования – 2 г каждые 6–8 часов);
- для быстрой внутривенной инфузии: 0,5 г или 1 г препарата растворить в 10 мл воды для инъекций; 4 г препарата предварительно растворить в 20 мл воды для инъекций; полученный раствор добавить в 100–200 мл совместимой жидкости для инфузий; продолжительность инфузии – 0,5–1 ч (рекомендуемый режим дозирования – 4 г каждые 6–8 часов);
- для длительного внутривенного капельного введения: 0,5 г или 1 г препарата растворить в 10 мл воды для инъекций; 4 г (в некоторых клинических случаях – 8 г) растворить в 20 мл воды для инъекций; полученный раствор добавить в 200–500 мл совместимой жидкости для инфузий и вводить в течение 1–3 часов (рекомендуемый режим – 4 г каждые 6–8 часов).

При растворении препарата Фосфомицин возможна экзотермическая реакция.

Совместимые жидкости для инфузий: 0,9 % раствор натрия хлорида (физиологический раствор), 5 % раствор декстрозы, раствор Рингера, раствор Рингера лактат, 1,4 % раствор гидрокарбоната натрия.

Растворы препарата, приготовленные с использованием воды для инъекций, 0,9 % раствора натрия хлорида, 5 % раствора декстрозы, 1,4 % раствора гидрокарбоната натрия, можно хранить в течение 8 часов при комнатной температуре (25 °C) или в течение 24 часов в холодильнике (от 2 до 8 °C).

С целью предотвращения резистентных к препарату микроорганизмов терапия должна быть ограничена сроком, минимально необходимым для лечения пациента.

Побочное действие

Частота нежелательных реакций указана в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения: 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).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Редко: лейкопения, анемия, гранулоцитопения, эозинофилия, панцитопения, агранулоцитоз или тромбоцитопения;

Очень редко: апластическая анемия.

Терапию необходимо проводить под контролем формулы крови пациента. При развитии любых нарушений необходимо отменить прием препарата и начать соответствующую симптоматическую терапию.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Редко: острые реакции гиперчувствительности (в том числе анафилактический шок);

Частота неизвестна: ангионевротический отек.

При развитии любых симптомов анафилактических реакций, таких как боль в грудной клетке, диспноэ, гипотония, цианоз, уртикарная сыпь, резкое недомогание, необходимо отменить введение препарата и начать соответствующую симптоматическую терапию.

Нарушения со стороны нервной системы:

Редко: онемение, головная боль, головокружение, снижение чувствительности;

Частота неизвестна: повышенная утомляемость, спутанность сознания, судороги. В случае развития судорог необходимо отменить прием препарата и начать соответствующую симптоматическую терапию.

Нарушения со стороны сердца:

Редко: учащенное сердцебиение.

Нарушения со стороны сосудов:

Нечасто: тромбофлебит;

Редко: боль в сосудах, гиперемия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Нечасто: одышка;

Редко: кашель, острый приступ бронхиальной астмы, дискомфорт в области груди, ощущение сдавливания в грудной клетке.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Нечасто: диарея, тошнота, рвота, боль в животе, анорексия, изменение вкуса, снижение аппетита;

Редко: стоматит, выраженный колит с наличием крови в стуле, псевдомембранозный колит. При появлении у пациентов боли в животе или частого стула необходимо отменить прием препарата и начать соответствующую симптоматическую терапию.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Часто: преходящее повышение активности ферментов печени (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы);

Нечасто: повышение уровней лактатдегидрогеназы, билирубина;

Редко: нарушение функции печени, желтуха;

Частота неизвестна: холестатический гепатит. В таких случаях пациенты должны находиться под наблюдением врача. В случае выявления любых нарушений функции печени необходимо отменить прием препарата и начать соответствующую симптоматическую терапию.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Нечасто: сыпь, прурит, крапивница, экзантема, покраснение кожи, эритема.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Редко: нарушение функции почек, отеки, повышение концентрации мочевины в крови, протеинурия.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

Нечасто: повышение температуры тела, болезненность в месте введения;

Редко: флебит, жажда, чувство общего недомогания.

Лабораторные и инструментальные данные:

Редко: гипернатриемия, гипокалиемия, нарушение электролитного баланса.

Передозировка

Отсутствуют сообщения о передозировке фосфомицина. Вероятные проявления острой передозировки – симптомы гипернатриемии (слабость, повышенная нейромышечная возбудимость, сонливость, спутанность сознания).

Лечение: симптоматическая и поддерживающая терапия, компенсационное введение жидкости и форсированный диурез; в тяжелых случаях – гемодиализ.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

В комбинациях с пенициллинами, цефалоспорины, карбапенемами, аминогликозидами, гликопептидами и фторхинолонами фосфомицин проявляет выраженный синергидный эффект; это свойство препарата используется при терапии тяжелых инфекций, а также инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями (метициллиноустойчивыми стафилококками, энтерококками, энтеробактериями, *Pseudomonas aeruginosa* и др.).

Ввиду физико-химической несовместимости не следует смешивать в одном шприце с ампициллином, гентамицином, стрептомицином, канамицином и рифампицином.

Особые указания

Необходимые меры предосторожности

В связи с тем, что в настоящее время не существует методов, способных достоверно предсказать возможность развития анафилактического шока или иных тяжелых аллергических реакций на введение фосфомицина, следует соблюдать следующие меры предосторожности:

1. Перед назначением препарата у пациента следует тщательно собрать аллергологический анамнез с целью выявления случаев анафилактического шока или иных аллергических реакций на введение антибиотиков.
2. Перед каждым введением препарата необходимо проверить наличие и

комплектность «Противошоковой аптеки» в месте проведения лечебной процедуры.

3. Пациент должен находиться под наблюдением медицинского персонала с момента начала и до завершения введения препарата, особенно в самом начале его введения.

Вспомогательные вещества

Каждый флакон с 0,5 г препарата содержит 166,8 мг натрия (основной компонент пищевой/столовой соли), что эквивалентно 8,3 % от рекомендуемого ВОЗ для взрослого человека максимального ежедневного поступления, равного 2 г натрия.

Каждый флакон с 1 г препарата содержит 333,6 мг натрия (основной компонент пищевой/столовой соли), что эквивалентно 16,7 % от рекомендуемого ВОЗ для взрослого человека максимального ежедневного поступления, равного 2 г натрия.

Каждый флакон с 2 г препарата содержит 667,2 мг натрия (основной компонент пищевой/столовой соли), что эквивалентно 33,4 % от рекомендуемого ВОЗ для взрослого человека максимального ежедневного поступления, равного 2 г натрия.

Каждый флакон с 4 г препарата содержит 1334,4 мг натрия (основной компонент пищевой/столовой соли), что эквивалентно 66,7 % от рекомендуемого ВОЗ для взрослого человека максимального ежедневного поступления, равного 2 г натрия.

Это необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

Меры предосторожности, касающиеся введения препарата

Препарат Фосфомицин следует вводить только внутривенно, при этом предпочтительно его медленное, капельное введение. При внутривенном струйном введении возможно развитие флебита и болезненности в месте введения. Для предотвращения случаев экстравазации препарат Фосфомицин следует вводить очень медленно и осторожно.

При растворении препарата выделяется некоторое количества тепла, что не оказывает влияние на его свойства и эффективность.

Другие меры предосторожности

В случае длительной терапии препаратом Фосфомицин следует периодически контролировать функцию печени, почек (в том числе по данным биохимического анализа крови: содержание электролитов, азота мочевины, билирубина, активности «печеночных» ферментов), а также показатели общего анализа крови.

Применение у пациентов пожилого возраста, у пациентов с сердечной недостаточностью, почечной недостаточностью

Так как препарат выводится главным образом через почки (см. раздел «Фармакокинетика»), у пациентов пожилого возраста его нужно применять с особой осторожностью, т.к. у многих из них имеется снижение функции почек, что приводит к большей вероятности развития побочных реакций у этой группы пациентов. Пациентам пожилого возраста необходим тщательный подбор дозы, в особенности пациентам с сердечной недостаточностью, почечной недостаточностью, артериальной гипертензией и в других случаях, требующих ограничения введения натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Не сообщалось о влиянии фосфомицина на способность управлять транспортными средствами и/или другими механизмами. Однако, следует учитывать, что применение фосфомицина может сопровождаться такими нежелательными явлениями, как головокружение, головная боль. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, 0,5 г, 1 г, 2 г, 4 г.

Препарат

По 0,68 г и 1,36 г порошка во флаконы бесцветного прозрачного стекла 1-го гидролитического класса номинальной вместимостью 10 мл; по 2,72 г порошка во флаконы бесцветного прозрачного стекла 1-го гидролитического класса номинальной вместимостью 20 мл; по 5,44 г порошка во флаконы бесцветного прозрачного стекла 1-го гидролитического класса номинальной вместимостью 30 мл, герметично укупоренные резиновыми пробками (резиновая смесь на основе бутил- и галобутилкаучуков), обжатые колпачками алюминиевыми или комбинированными.

1 или 10 флаконов с порошком вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

50 флаконов с порошком с приложением равного количества инструкций по медицинскому применению помещают в коробку из картона (для стационаров).

Растворитель: Вода для инъекций, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций

По 5 мл препарата в ампулы нейтрального стекла марки НС-3 или в ампулы медицинского стекла 1-го гидролитического класса. Ампулы используются с насечкой/надрезом и точкой или кольцом излома.

По 10 мл препарата во флаконы стеклянные, герметично укупоренные резиновыми пробками, обжатые колпачками алюминиевыми или комбинированными.

Ампулы помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной без покрытия.

Упаковка в комплекте с растворителем – водой для инъекций. В комплект входят:

- а) 1 флакон с порошком по 0,68 г или по 1,36 г и 2 ампулы с водой для инъекций на 5 мл;
- б) 1 флакон с порошком по 0,68 г или по 1,36 г и 1 флакон с водой для инъекций на 10 мл;

в) 1 флакон с порошком по 2,72 г или по 5,44 г и 4 ампулы с водой для инъекций на 5 мл;

г) 1 флакон с порошком по 2,72 г или по 5,44 г и 2 флакона с водой для инъекций на 10 мл.

Комплект помещают в индивидуальную пачку из картона вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Условия хранения

Препарат

Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке/коробке) для защиты от света.

Комплект с растворителем Вода для инъекций, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения

АО «Биохимик», Российская Федерация

430030, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Васенко, д. 15А

Производитель

АО «Биохимик», Российская Федерация

Юридический адрес: 430030, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Васенко, д. 15А

Адрес места производства: 430030, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Васенко, д. 15А

Телефон: +7 (8342) 38-03-68

Адрес электронной почты: biohimic@promomed.pro

Адрес в сети интернет: promomed.ru

Организация, принимающая претензии потребителей

АО «Биохимик», Российская Федерация

430030, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Васенко, д. 15А

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно)

Электронная почта: hot_line@promomed.pro