

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Fosfocin ® (fosfomicina sódica)
Forma farmacéutica:	Polvo estéril para inyección IV
Fortaleza:	1 g
Presentación:	Estuche por un bulbo de vidrio incoloro con 1 g y una ampolleta de vidrio incoloro con 10 mL de agua para inyección.
Titular del Registro Sanitario, país:	EUROTRADE WORLD COMMERCE. S.L., LA HABANA, CUBA.
Fabricante, país:	HANKOOK KORUS PHARM. CO., LTD., CHUNGCHEONGBUK-DO, COREA.
Número de Registro Sanitario:	M-17-104-J01
Fecha de Inscripción:	20 de julio de 2017.
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
Fosfomicina (eq. a 1,32 g de fosfomicina sódica)	1,0 g
Ácido cítrico	
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Se indica en el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños, incluyendo neonatos:

Osteomielitis aguda.

Infecciones complicadas del tracto urinario.

Infecciones nosocomiales del tracto respiratorio bajo.

Meningitis bacteriana.

Bacteriemia que ocurre con asociación con, o se sospecha que esté asociada con alguna infección listada anteriormente, o cuando ha fallado para demostrar la eficacia con esos agentes antimicrobianos alternativos.

Debe considerarse dar una orientación oficial en el uso apropiado de los agentes antibacterianos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa fosfomicina o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Debe advertirse cuando se usa Fosfomicina inyección en pacientes con insuficiencia cardiaca, hipertensión, hiperaldosteronismo, hipernatremia o edema pulmonar.

Fosfomicina 1 g inyección (equivalente a 1,32 g de fosfomicina sódica) contiene 14 mmol (320 mg) de sodio. Un bulbo con 2 g de fosfomicina contiene 28 mmol (640 mg) de sodio, un bulbo con 4 g de fosfomicina contiene 56 mmol (1280 mg) de sodio y un bulbo con 8 g de fosfomicina contiene 111 mmol (2560 mg) de sodio.

Una carga alta de sodio asociada con el uso de fosfomicina inyección puede resultar en disminución de los niveles de potasio en el suero o plasma. Se recomienda una dieta baja en sodio durante el tratamiento con Fosfomicina inyección. Puede necesitarse la sustitución de potasio en algunos casos. Los niveles séricos de electrolitos y el balance de agua deben monitorearse durante el tratamiento con este producto.

Pueden ocurrir en muy raros casos reacciones de hipersensibilidad agudas o que amenacen la vida potencialmente (shock anafiláctico). En los primeros signos (que incluyen sudoración, náusea y cianosis), debe discontinuarse inmediatamente la infusión de Fosfomicina inyección. La línea intravenosa debe colocarse a la izquierda. Dependiendo de la situación clínica, puede ser necesario iniciar las medidas de emergencia apropiadas.

Se han reportado colitis y colitis pseudomembranosa asociadas con casi todos los agentes antibacterianos incluyendo fosfomicina y puede ser en un rango de severidad de moderada a amenaza para la vida. Por consiguiente, considerar la diagnóstico en pacientes que presenten diarreas durante o seguidas a la administración de Fosfomicina inyección es muy importante. Debe considerarse discontinuar el tratamiento y la administración de un tratamiento específico para *Clostridium difficile*. No deben darse medicamentos que inhiben el peristaltismo.

En pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina \leq 40 ml/min), la eliminación de fosfomicina es sustancialmente lenta.

Efectos indeseables:

Los efectos indeseables están tabulados por el sistema del organismo y la frecuencia de acuerdo con la siguiente clasificación:

Muy común: \geq 1/10

Común: De \geq 1/100 a $<$ 1/10

Poco común: De \geq 1/1000 a $>$ 1/100

Raro: De \geq 1/10 000 a $>$ 1/1000

Muy raro: $<$ 1/10 000

Desconocido: No puede estimarse de los datos disponibles.

Sistema de órganos	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas
Desórdenes del sistema sanguíneo y linfático	Raro	Anemia aplástica y eosinofilia.
	Frecuencia desconocida	Agranulocitosis, granulocitopenia, leucopenia, pancitopenia y

		trombocitopenia.
Desórdenes del sistema inmune	Muy raro	Shock anafiláctico.
Desórdenes del metabolismo y la nutrición	Poco común	Disminución del apetito, hipernatremia y/o hipocalemia.
Desórdenes psiquiátricos	Frecuencia desconocida	Confusión
Desórdenes del sistema nervioso	Poco común	Disnogsia y dolor de cabeza
Desórdenes oculares	Muy raro	Disfunción visual
Desórdenes del oído y laberinto	Poco común	Vértigo
Desórdenes cardíacos	Frecuencia desconocida	Taquicardia
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales.	Poco común	Disnea
	Frecuencia desconocida	Ataque asmático
Desórdenes gastrointestinales	Común	Arcadas, dolor de estómago.
	Poco común	Náuseas, vómitos y diarreas
	Frecuencia desconocida	Colitis pseudomembranosa
Desórdenes hepatobiliares	Poco común	Incremento de la fosfatasa alcalina en sangre, aminotransferasa aspartato y aminotransferasa alanina (transitorio).
	Muy raro	Hígado graso (completamente reversible después de la discontinuación de la fosfomicina).
	Frecuencia desconocida	Hepatitis, hepatitis colestásica e íctero.
Desórdenes de la piel y tejidos subcutáneos	Poco común	Rash
	Frecuencia desconocida	Angioedema, edema facial, prurito y urticaria.
Desórdenes generales y condiciones del sitio de la administración.	Común	Flebitis en el sitio de la inyección.
	Poco común	Fatiga

Posología y método de administración:

Modo de preparación y duración de la administración:

Método de administración: Fosfomicina se propone para inyección intravenosa. La duración de la infusión debe ser como mínimo de 15 minutos para Fosfomicina inyección 2 g, como

mínimo de 30 minutos para Fosfomicina inyección 4 g y como mínimo de 60 minutos para Fosfomicina 8 g.

Use sólo soluciones claras.

Puede resultar como efecto dañino la administración intra-arterial accidental de productos no recomendados específicamente para tratamiento intraarterial, esto es esencial para asegurar que Fosfomicina inyección se administre sólo intravenosamente.

Fosfomicina 1 g debe disolverse en 20 ml de agua para inyección, Infusión de glucosa al 10 y al 20 %.

Duración del tratamiento:

La duración del tratamiento depende de la respuesta individual de los patógenos y del resultado clínico del paciente. Debe continuarse el tratamiento por unos días más, después que la fiebre y otros síntomas se hayan calmado.

Posología:

La dosis diaria de Fosfomicina inyección se determina basado en la indicación, severidad y sitio de la infección, susceptibilidad del (los) patógeno(s) a la fosfomicina y el aclaramiento de creatinina estimado. En niños, se determina también por la edad y peso corporal.

Adultos y adolescentes ≥ 12 años (> de 40 kg):

La fosfomicina se excreta principalmente por los riñones sin cambios.

Esquemas de dosis generales para adultos con aclaramiento de creatinina > 80 ml/min son las siguientes:

Indicación	Dosis diaria
Osteomielitis aguda.	De 12 a 24 g ^a divididos en 2 ó 3 dosis
Infecciones complicadas del tracto urinario.	De 12 a 16 g ^b divididos en 2 ó 3 dosis
Infecciones nosocomiales del tracto respiratorio bajo.	De 12 a 24 g ^a divididos en 2 ó 3 dosis
Meningitis bacteriana.	De 16 a 24 g ^a divididos en 3 ó 4 dosis

Las dosis individuales no deben exceder 8 g.

^a El régimen de dosis alta dividida en 3 dosis debe usarse para infecciones severas sospechadas o conocer que es causada por lo menos por bacteria susceptible .

^b Hay datos de seguridad limitados en particular para dosis en exceso de 16 g/día. Se aconseja especial precaución cuando se prescriba tal dosis.

Dosis en insuficiencia renal:

Las recomendaciones de dosis para pacientes con insuficiencia renal se basan en modelos farmacocinéticos y datos clínicos limitados; los estudios clínicos aún no alcanzan para evaluar la eficacia y seguridad.

No está claro que haga falta una reducción de la dosis para pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado entre 40 y 80 ml/min. Debe ejercerse una gran precaución en estos casos, particularmente si se consideran la dosis más alta del rango recomendado.

En pacientes con insuficiencia renal debe ajustarse la dosis de acuerdo al grado del daño renal.

La titulación de la dosis debe basarse en los valores de aclaramiento de creatinina.

En adultos, el aclaramiento de creatinina puede calcularse de acuerdo a la fórmula siguiente por Cockcroft y Gault:

$$\text{Aclaramiento de creatinina (CL}_{\text{CR}}) \text{ en hombres (ml/min)} = \frac{140 - \text{edad (años)} \times \text{peso corporal (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}}$$

En orden de calcular CL_{CR} en mujeres, el resultado de esta fórmula se multiplica por 0,85.

Tabla de dosis para pacientes con daño en la función renal:

CL _{CR} pacientes	CL _{CR} pacientes/ CL _{CR} normal	Dosis diaria recomendada ^a
40 ml/min	0,333	70 % (dividida en 2 ó 3 dosis)
30 ml/min	0,250	60 % (dividida en 2 ó 3 dosis)
20 ml/min	0,167	40 % (dividida en 2 ó 3 dosis)
10 ml/min	0,083	20 % (dividida en 2 ó 3 dosis)

^a La dosis se expresa como una proporción de la dosis que debería considerarse apropiada si la función renal del paciente fuera normal.

La primera dosis debe incrementarse por 100 % (dosis de carga), pero no exceder 8 g.

Pacientes sometidos a terapias de reemplazo:

Los pacientes sometidos a diálisis intermitente crónica (cada 48 horas) deben recibir 2 g de Fosfomicina inyección al final de cada sesión de diálisis.

Durante hemofiltración veno-venosa continua (post dilución CVVHF), la fosfomicina se elimina efectivamente. Los pacientes que se someten a post-dilución CVVHF no requerirán ningún ajuste de la dosis. Fueron empleados 12 pacientes en un estudio de investigación bajo CVVHF con hemofiltros de sulfona polietileno acostumbrados con una superficie de membrana de 1,2 m² y un índice medio de ultrafiltración de 25 ml/min. En esta situación clínica, los valores medios de aclaramiento del plasma y la semivida de eliminación en plasma fueron 100 ml/min y 12 horas, respectivamente.

No existen datos clínicos para fosfomicina intravenosa en pacientes sometidos a pre-dilución CVVHF u otras formas de terapias de reemplazo renal.

Insuficiencia hepática:

No hay datos que indiquen que sea necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes geriátricos:

La dosis recomendada para adultos debe usarse también para pacientes geriátricos. Debe tenerse precaución cuando se considere el uso de la dosis más alta del rango recomendado.

Población pediátrica:

Las recomendaciones de dosis se basan en datos muy limitados.

Neonatos, infantes y niños <12 años (< 40 kg):

La dosis de Fosfomicina inyección en niños debe basarse en la edad y el peso corporal:

Edad/peso	Dosis diaria
Neonatos prematuros (edad ^a < 40 semanas)	100 mg/kg de peso corporal divididos en 3 dosis.
Neonatos (edad ^a de 40 a 44 semanas)	200 mg/kg de peso corporal divididos en 3 dosis.
Infantes de 1 a 12 meses (hasta 10 kg de peso corporal)	De 200 a 300 ^b mg/kg de peso corporal divididos en 3 dosis.
Infantes y niños de 1 a 12 años (de 10 a 40 kg de peso corporal)	De 200 a 400 ^b mg/kg de peso corporal divididos en 3 ó 4 dosis

^a Suma de edad gestacional y post natal.

^b Puede considerarse el régimen de dosis más alta para infecciones severas y/o infecciones serias (tales como meningitis), en particular cuando se conoce o sospecha ser causadas por organismos con susceptibilidad moderada.

No puede hacerse recomendación de dosis para niños con insuficiencia renal.

Vía de administración: Infusión intravenosa.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se han realizado estudios de interacción medicamentosa con Fosfomicina inyección. Hasta la fecha no se han reportado interacciones farmacológicas clínicamente relevantes entre fosfomicina y otros agentes (medicamentos, estimulantes o alimentos).

Combinación con otros antibióticos:

Estudios in vitro han mostrado que la combinación de fosfomicina con antibióticos betalactámicos, tales como penicilina, ampicilina, cefazolina o los del tipo carbapenems muestran generalmente un efecto sinérgico aditivo. Lo mismo aplica en la combinación de fosfomicina con la mayoría de los agentes antiestafilococos (linezolid, quinupristin/dalfopristin, moxifloxacina) en el tratamiento de infecciones estafilocócicas.

La combinación de Fosfomicina con aminoglicósidos es predominantemente indiferente a los efectos aditivos.

Uso en Embarazo y lactancia:

Fertilidad:

Se ha reportado hasta la fecha que no hay reducción de la fertilidad en humanos después del tratamiento con Fosfomicina. En ratas hembras y machos, se observó reducción de la fertilidad después de la administración oral de fosfomicina a dosis supra-terapéuticas.

Embarazo:

No hay datos clínicos disponibles en embarazadas para Fosfomicina para inyección. Estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo fetal/embrional y desarrollo del parto o post natal. Por consiguiente, Fosfomicina no debe prescribirse a mujeres embarazadas a menos que el beneficio sobrepase al riesgo.

Lactancia:

Después de la administración de Fosfomicina inyección, se encontraron pequeñas cantidades de fosfomicina en la leche materna. Por consiguiente, Fosfomicina no debe administrarse a mujeres que amamantan, a menos que el beneficio sobrepase al riesgo.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

Hasta el momento no se han reportado casos de sobredosis accidental con intolerancias relevantes clínicamente. Si se alcanza una sobredosis que haya que tomar parte, debe monitorearse al paciente (particularmente por los niveles de electrolitos en el plasma/suero) y tratarse sintómicamente. La fosfomicina se libera por hemodiálisis con una semivida media de eliminación de aproximadamente 4 horas.

Propiedades farmacodinámicas:

Modo de Acción:

La Fosfomicina ejerce efecto bactericida en patógenos mediante la prevención de la síntesis enzimática de la pared celular bacteriana. La fosfomicina inhibe uno de los primeros pasos de la síntesis de los peptidoglicanos. Se transporta de forma activa dentro de la pared celular bacteriana mediante dos sistemas: sistemas de transporte sn-glicerol-3-fosfato y hexosa-6

Algunas estadísticas muestran que la fosfomicina actúa probablemente de forma tiempo-dependiente.

Mecanismo de resistencia:

El mecanismo de resistencia principal es la mutación cromosómica causante de la alteración de los sistemas de transporte de la fosfomicina. Otros mecanismos de resistencia como el plasmídico o transposón, causan inactivación enzimática de la fosfomicina enlazando el glutatión o por la ruptura del enlace carbón-fósforo en la molécula de fosfomicina respectivamente.

El riesgo de ocurrencia de las mutaciones resistentes se reduce efectivamente mediante la combinación con otros antibióticos.

Resistencia Cruzada:

El modo de acción de la fosfomicina difiere del de otros antibióticos. Generalmente ha sido encontrado activo in-vitro contra aislados clínicos de estafilococos resistentes a la metilina, enterococos resistentes a la vancomicina, estreptococos resistentes a la penicilina y la eritromicina y *Pseudomonas* multirresistentes.

Espectro antimicrobiano de la fosfomicina (in vitro):

Los datos predicen solamente la probabilidad de la susceptibilidad de los microorganismos a la fosfomicina.

Para la fosfomicina intravenosa, el punto de ruptura de susceptibilidad establecido por el Comité Europeo para Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobianas (EUCAST) para *Staphylococcus*, *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas* spp. es el siguiente:

≤ 32 µg/ml = susceptible

> 32 µg/ml = resistente

La prevalencia de la resistencia adquirida de especies individuales puede variar geográficamente en el tiempo. La información local sobre la resistencia es por tanto, necesaria, particularmente para asegurar el tratamiento adecuado de las infecciones.

Espectro de actividad de actividad in vitro de la fosfomicina y resistencia.

La siguiente tabla se basa en el punto de ruptura establecido por EUCAST y comprende los microorganismos relevantes para las indicaciones aprobadas.

Especies comúnmente susceptibles

Microorganismos aerobios Gram-positivos
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Microorganismos aerobios Gram-negativos
<i>Citrobacter spp.</i>
<i>Edwardsiella spp.</i>
<i>Enterobacter cancerogenus</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Neisseria spp.</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus penneri</i>
<i>Providencia rettgeri</i>
Microorganismos Anaerobios
<i>Peptococcus spp.</i>
<i>Peptostreptococcus spp.</i>
Especies en las que puede ser un problema la Resistencia adquirida
Microorganismos Gram-positivos
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
Microorganismos Gram-negativos
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>

<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Proteus inconstans</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Especies resistentes inherentemente
Microorganismos Gram-negativos
<i>Morganella morganii</i>
Microorganismos Anaerobios
<i>Bacteroides spp.</i>

Las especies anaerobias patogénicas, Lactobacillus Bifidobacterium no son susceptibles a la fosfomicina.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Farmacocinética:

Una infusión intravenosa simple de 4 a 8 g de fosfomicina en machos jóvenes adultos resulta en las máximas concentraciones séricas ($C_{m\acute{a}x}$) de aproximadamente 200 y 400 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente. La vida sérica media fue aproximadamente de 2 horas. En ancianos y enfermos críticos, la dosis única de 8 g de fosfomicina da como resultado una concentración $C_{m\acute{a}x}$ promedio y una vida media de aproximadamente de 350 a 380 $\mu\text{g/ml}$ y de 3,6 a 3,8 h, respectivamente.

Distribución

El volumen aparente de distribución de la fosfomicina es aproximadamente 0,30 l/kg. La fosfomicina se distribuye bien en los tejidos. Se obtienen altas concentraciones en ojos, huesos, secreciones de heridas, musculatura, cutis, subcutis, pulmones y bilis. En pacientes con inflamación de las meninges, las concentraciones del fluido cerebrospinal alcanzan aproximadamente del 20 al 50 % de los niveles séricos correspondientes. Atraviesa la barrera placentaria. Se encontraron pequeñas cantidades en la leche materna (aproximadamente el 8 % de las concentraciones séricas). La unión a las proteínas plasmáticas es insignificante.

Metabolismo: Fosfomicina no se metaboliza en el hígado y no pasa por la circulación enterohepática, por consiguiente, no se prevé acumulación en pacientes con insuficiencia hepática.

Eliminación:

Del 80 al 90 % de la cantidad de fosfomicina administrada a adultos saludables se eliminó por la vía renal dentro de 10 horas después de una administración intravenosa única. La Fosfomicina no se metaboliza, el componente biológicamente activo se elimina. En pacientes con función renal normal o con un deterioro de la función renal de leve a moderado (aclaramiento de creatinina ≥ 40 ml/min), aproximadamente del 50 al 60 % de la dosis total se excreta dentro de las primeras 3 a 4 horas.

Linealidad:

La farmacocinética de la Fosfomicina muestra un comportamiento lineal después de la infusión intravenosa de las dosis terapéuticamente usadas.

Poblaciones especiales:

Se disponen de muy limitados datos en las poblaciones especiales.

Ancianos:

No se necesita ajuste de dosis basada solo en la edad. Sin embargo, debe evaluarse la función renal y debe reducirse la dosis si hay evidencia de deterioro renal.

Población pediátrica:

La farmacocinética de Fosfomicina en niños y adolescentes de 3 a 15 años, así como también en recién nacidos con función renal normal es similar generalmente a la de los adultos saludables.

Sin embargo, en neonatos renalmente saludables y en niños hasta los 12 meses, la proporción de filtración glomerular se disminuye fisiológicamente comparada con niños mayores y adultos. Esto se asocia con una prolongación de la semivida de eliminación de la fosfomicina en dependencia con el estado de maduración renal.

Insuficiencia renal:

En pacientes con la función renal dañada, la semivida de eliminación se incrementa proporcionalmente al grado de insuficiencia renal. Los pacientes con valores de aclaramiento de creatinina de 40 ml/min o menos requieren ajuste de dosis.

Insuficiencia hepática:

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática debido a que la farmacocinética de la fosfomicina permanece inafectada en los pacientes de este grupo.

Datos de seguridad preclínica:

Toxicidad crónica y subaguda:

Se evaluó en ratas, perros, conejos y monos, la toxicidad de la fosfomicina seguida a la administración repetida de hasta 6 meses. A altas dosis peritoneales de fosfomicina (> 500 mg/kg/día), las ratas desarrollaron paro respiratorio, calambres tetánicos, anemia, reducción de niveles de proteína en sangre, incremento del colesterol sérico y reducción de la glucosa en sangre. Además, los perros y los monos experimentaron diarreas debido a los cambios en la flora intestinal relacionados con el antibiótico siguiendo la administración intravenosa de dosis más altas que 250 y 500 mg/kg/día, respectivamente. En los conejos no se observó toxicidad siguiendo la administración intravenosa de 400 mg/kg/día por un período de 1 mes.

Toxicidad reproductiva:

En ratas hembras y machos, siguiendo una administración repetida (por un tubo faríngeo) de hasta 1400 mg/kg/día, se observó fertilidad reducida a las dosis máximas probadas.

Teratogenicidad:

Se administró Fosfomicina a ratones, ratas y conejos por la vía de un tubo faríngeo a dosis máxima de 2 x 120, 1400 y 420 mg/kg/día, respectivamente. No hubo evidencias de embriotoxicidad ni de teratogenicidad.

Toxicidad perinatal y post-natal:

Una dosis máxima de 2800 mg/kg/día se administró por el tubo de la vía faríngea a las ratas. No hubo evidencias de toxicidad fetal, peri y post natal.

Mutagenicidad:

Se realizaron pruebas *in vitro* para ensayar la capacidad alquilante y el efecto mutagénico de la fosfomicina. El medicamento no mostró efecto alquilante. En los test de Ames, no se observaron efectos mutagénicos en las cepas de ensayo de *Salmonella typhimurium* (TA

98, TA 100, TA 1535, TA 1537 y TA 1538, con o sin adición de hígado homogenizado de rata) después de expuestas a la fosfomicina hasta 1600 µg/ml.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Para dosis única.

Mantenga el bulbo estuchado para protegerlo de la luz.

Reconstitución: La reconstitución debe hacerse al momento de usar, bajo condiciones asépticas.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 20 de julio de 2017.