

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fosfomed 3 g granule pentru soluție orală

2. COMPOZIȚIA CANTITATIVĂ ȘI CALITATIVĂ

1 plic conține:

substanța activă: fosfomicină 3 g (sub formă de fosfomicină trometamol);

Excipient cu efect cunoscut: zaharoză 2,173 g.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct.6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule pentru soluție orală.

Granule de culoare albă sau aproape albă cu aromă caracteristică de mandarine

4 DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Fosfomed este indicat în:

- tratamentul cistitei acute necomplicate, provocată de microorganisme sensibile la fosfomicină (vezi pct. 5.1), la femei și adolescente cu vârsta peste 12 ani.
- profilaxia infecțiilor tractului urinar în procedurile de diagnosticare și chirurgicale transuretrale, la adulți.

Trebuie urmate reglementările oficiale privind utilizarea corespunzătoare a agenților antibacterieni.

4.2. Doze și mod de administrare

Doze

Femei și adolescente

Pentru tratamentul cistitei acute necomplicate: 1 plic (3 g) ca doză unică.

Pentru profilaxia infecțiilor tractului urinar în procedurile de diagnosticare și chirurgicale transuretrale, la adulți: 1 plic (3 g) cu 3 ore înainte și 1 plic (3 g) la 24 de ore după intervenție.

Pacienți cu insuficiență renală:

Medicamentul este contraindicat la pacienți cu insuficiență renală severă și la pacienți care efectuează hemodializă (vezi pct. 4.3).

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată.

Copii și adolescenți:

Cistită acută fără complicații: Medicamentul nu se recomandă pacienților cu vârsta sub 12 ani.

Medicamentul este contraindicat copiilor cu vârsta sub 6 ani (vezi pct. 4.3). Pentru copiii cu vârste cuprinse între 6 și 11 ani medicamentul este disponibil într-o altă concentrație.

Profilaxia infecțiilor tractului urinar: Medicamentul nu se recomandă copiilor și adolescenților.

Mod de administrare

Administrare orală.

Plicul se dizolvă în jumătate de pahar cu apă și se administrează imediat (vezi pct. 6.6). Soluția reconstituită este o soluție omogenă, opalescentă.

Se recomandă administrarea medicamentului pe stomacul gol, de preferință înainte de culcare, după golirea vezicii (vezi pct. 4.5).

4.3. Contraindicații

- Hipersensibilitate la fosfomicină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 10 ml/min).
- Pacienți care efectuează hemodializă.
- Copii cu vârsta sub 6 ani.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În timpul tratamentului cu fosfomicină pot apărea reacții de hipersensibilitate, precum anafilaxia și șocul anafilactic, care pot pune viața în pericol (vezi pct. 4.8). În cazul unor astfel de reacții, tratamentul cu fosfomicină trebuie întrerupt și trebuie urmat tratament medical adecvat.

Apariția unei diaree severe și persistente în timpul tratamentului cu antibiotic, a fost raportată la administrarea la majoritatea antibacterienelor inclusiv fosfomicina. Severitatea acesteia poate varia de la o formă ușoară de diaree până la colită. Cea mai gravă formă este colita pseudomembranoasă (vezi pct. 4.8). Apariția diareei severe, persistente sau însoțită de hemoragie, poate fi un simptom al diareei asociate cu *Clostridium difficile* (DACD). În cazul depistării unei astfel de diaree, este important să se instituie un tratament adecvat. Într-o astfel de situație este contraindicată utilizarea medicamentelor antiperistaltice.

La pacienții cu insuficiență renală: concentrațiile de fosfomicină din urină își mențin eficacitatea după 48 de ore după administrarea unei doze obișnuite, în cazul când clearance-ul creatininei >10 ml/min.

Informații importante referitoare la excipienți

Acest medicament conține zaharoză. Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză, malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență de zaharază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiuni

A fost raportată o reducere a concentrației substanței active în urină, care ar trebui să fie mare, în cazul utilizării concomitente de metoclopramid și fosfomicină trometamol. Din acest motiv, se recomandă ca cele două medicamente să fie administrate la 2-3 ore distanță.

Mesele pot întârzia absorbția substanței active, conducând la o ușoară reducere a concentrațiilor maxime în sânge și în urină; prin urmare, medicamentul se va administra pe stomacul gol, cu 1 oră înainte de masă sau la cel puțin 2 ore după masă.

Probleme specifice referitoare la modificarea INR. Au fost raportate numeroase cazuri de activitate crescută a antagoniștilor vitaminei K la pacienții cărora li se administrează antibiotice. Factorii de risc includ infecții sau inflamații severe, vârsta și starea generală de sănătate precară. În aceste circumstanțe, este dificil de stabilit dacă modificarea INR este cauzată de infecție sau tratamentul acesteia. Totuși, sunt implicate mai frecvent anumite clase de antibiotice, precum fluorochinolonele, macrolidele, ciclilinele, cotrimoxazolul și unele cefalosporine.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu este recomandată tratarea infecției urinare la gravide cu antibiotice de doză unică. Nu există studii adecvate și bine controlate privind utilizarea fosfomicinei la femeile gravide. Fosfomicina traversează placentă. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere. Deși există date suficiente privind siguranța și eficacitatea fosfomicinei în timpul sarcinii, administrarea Fosfomicinei la gravide este posibilă numai la indicația medicului.

Alăptarea

Fosfomicina se elimină în concentrații reduse în laptele matern. În consecință, fosfomicina poate fi utilizată într-o singură doză orală, în timpul alăptării numai la indicația medicului.

Fertilitatea

Nu există date disponibile privind efectele asupra fertilității la oameni. În studiile pe animale nu au fost identificate efecte toxice asupra fertilității.

4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii specifice, totuși, pacienții trebuie informați că au fost raportate amețeli. Acest lucru poate avea o influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8. Reacții adverse

După administrarea unei singure doze de fosfomicină, cele mai frecvente reacții adverse implică tractul gastro-intestinal, în principal diaree. În general, aceste efecte sunt de durată limitată și se remit în mod spontan.

Următoarele reacții adverse au fost raportate la administrarea de fosfomicină, atât în studiile clinice cât și după punerea pe piață.

Reacțiile adverse sunt enumerate în conformitate cu clasele de sisteme și organe, conform terminologiei și frecvenței MedDRA și divizate în următoarele categorii: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente (de la $\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente (de la $\geq 1/1000$ până la $\leq 1/100$), rare (de la $\geq 1/10000$ până la $\leq 1/1000$), foarte rare ($\leq 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată în baza datelor disponibile)

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Infecții și infestări

Frecvente: vulvovaginită

Rare: suprainfecție bacteriană

Tulburări hematologice și limfatice

Rare: anemie aplastică.

Cu frecvență necunoscută: creșterea numărului de eozinofile, peteșii

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută: hipersensibilitate, reacții anafilactice, inclusiv șoc anafilactic.

Tulburări metabolice și de nutriție

Cu frecvență necunoscută: reducerea apetitului.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: cefalee, amețelă.

Tulburări oculare

Cu frecvență necunoscută: tulburări de vedere.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Cu frecvență necunoscută: dispnee, bronhospasm.

Tulburări gastrointestinale

Frecvente: diaree, greață

Mai puțin frecvente: vomă, dureri abdominale.

Cu frecvență necunoscută: colită asociată antibioterapiei (vezi pct. 4.4).

Tulburări hepatobiliare

Cu frecvență necunoscută: concentrații crescute ale fosfatazei alcaline în sânge.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: erupție cutanată tranzitorie, urticarie, prurit.

Cu frecvență necunoscută: angioedem.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amed.md sau e-mail: farmacovigilenta@amed.md

4.9. Supradozaj

Există o experiență limitată în ceea ce privește supradozarea de fosfomicină administrată pe cale orală.

În cazul administrării unei supradoze, pacienții au manifestat următoarele simptome: sindrom vestibular, tulburări de auz, gust metalic și tulburări ale simțului gustului.

În caz de supradozaj, tratamentul va fi simptomatic și suportiv.

Rehidratarea - administrarea orală adecvată de lichide este recomandată pentru a stimula eliminarea medicamentului cu urina.

5. PROPRIETĂȚILE FARMACOLOGICE

5.1. Proprietățile farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antibacteriene cu utilizare sistemică; Alte antibacteriene. Cod ATC: J01XX01.

Mecanism de acțiune

Fosfomicina trometamol [mono (2-ammonium-2hidroximetil-1,3-propandiol) (2R-cis) (3-metiloxiranil) fosfonat] este un antibiotic cu un spectru larg, derivat de acid fosfonic.

Fosfomicina este un analog structural al fosfoenolpiruvatului. Ea inhibă enzima fosfoenolpiruvat transferază, care catalizează formarea acidului N-acetilmuramic din N-acetilglucozamină și fosfoenolpiruvat. Acidul N-acetilmuramic este necesar în sinteza peptidoglicanului, o componentă esențială a peretelui celular bacterian. Principalul mod de acțiune al fosfomicinei este bactericid.

Mecanismul de acțiune explică lipsa rezistenței încrucișate cu alte antibiotice și acțiunea sinergică cu alte clase de antibiotice, cum ar fi beta-lactame.

Mecanism de rezistență

Rezistența la fosfomicină poate avea la bază următoarele mecanisme:

- Absorbția fosfomicinei în celula bacteriană se desfășoară cu ajutorul a două sisteme de transport diferite (sistemele de transport glicerină-3-fosfat și hexoză-6). La *Enterobacteriaceae*, sistemul de transport glicerină-3-fosfat poate fi modificat astfel încât inhibă transportul fosfomicinei în celulă.
- Un alt mecanism de codificare pe bază de plasmid care apare la *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. și *Acinetobacter* spp. are la bază prezența unei proteine specifice, care acționează în sensul metabolizării fosfomicinei și al legării acesteia de glutationă (GSH).
- Rezistența la fosfomicină ca urmare a codificării pe bază de plasmid se produce și în cazul stafilococilor. Mecanismul exact al acestei rezistențe nu a fost clarificat până în prezent. Rezistența încrucișată a fosfomicinei cu alte clase de agenți bacterieni nu este cunoscută.

Valori critice

Testele asupra fosfomicinei au la bază seria cu diluare standard. Rezultatele sunt evaluate pe baza valorilor critice pentru fosfomicină. Următoarele concentrații inhibitorii minime au fost determinate pentru patogenii sensibili și rezistenți:

Valorile critice recomandate de EUCAST (Comitetul European privind Testarea Sensibilității Microbiene) (v 5.0 2015-01-01).

Microorganisme patogene	Valoare critică CIM (mg/l)	
	Sensibile	Rezistente
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 32	>32

Susceptibilitate

Prevalența rezistenței dobândite a speciei individuale poate varia geografic și de-a lungul timpului. Prin urmare, sunt necesare informații locale privind situația de rezistență, în special pentru tratamentul adecvat al infecțiilor severe. Dacă eficacitatea fosfomicinei este incertă, din cauza situației de rezistență locală, se recomandă o consultație terapeutică efectuată de experți. În special în cazul unei infecții grave sau al unui eșec al tratamentului, se recomandă o diagnosticare microbiologică, care să indice patogenul și sensibilitatea sa la fosfomicină.

Informațiile de mai jos oferă doar date aproximative privind probabilitatea ca microorganismul să fie susceptibil la fosfomicină sau nu.

Specii susceptibile în mod obișnuit:
Bacterii aerobe Gram-pozitive:
<i>Enterococcus faecalis</i>
Bacterii aerobe Gram-negative:
<i>Escherichia coli</i>
Specii în cazul cărora rezistența dobândită poate fi o problemă:
Bacterii aerobe Gram-negative:
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Tulpini cu rezistență inerentă:
Bacterii aerobe Gram-pozitive
<i>Staphylococcus s aprophyticus</i>

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, fosfomicina trometamol este absorbită bine din intestine, biodisponibilitatea după administrarea orală constituie 40%. Ingerarea alimentelor, întârzie absorbția fosfomicinei, dar nu influențează concentrația acesteia în urină.

Distribuție

Fosfomicina (fosfomicină trometamol) se distribuie în rinichi, peretele vezicii urinare, prostată și veziculele seminale. După 24-48 de ore de administrare orală, concentrațiile de fosfomicină din urină depășesc concentrația inhibatoare minimă.

Fosfomicina nu se leagă de proteinele plasmaticice și traversează bariera placentară.

Eliminare

Substanța activă se elimină în urină aproape nemodificată în urma filtrării glomerulare (30- 60% este eliminată prin urină), iar o cantitate mică este eliminată cu masele fecale. Timpul de înjumătățire plasmatică pentru eliminare variază între 4-8 ore.

Prelungirea timpului de înjumătățire (6-10 ore) denotă faptul că eliminarea are loc sub forma de circulație enterohepatică.

Pacienți cu insuficiență renală:

La pacienții cu grade diferite de insuficiență renală (un clearance al creatininei între 54 ml/min și 7 ml/min), $t_{1/2}$ pentru fosfomicină a crescut până la 50 de ore. Procentul de fosfomicină regăsită în urină a scăzut de la 32% la 11%, ceea ce arată că insuficiența renală reduce semnificativ excreția fosfomicinei.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile cu privire la toxicitate acută, o doză orală de până la 5 g/kg corp de fosfomicină a fost bine tolerată de șoareci și șobolani. La administrarea unei doze de 2 g/kg corp, la câini, după 2-3 zile au prezentat diaree și anorexie.

În studiile de toxicitate după administrarea dozelor repetate după 4 și 13 săptămâni de tratament la câini și respectiv la șobolani, efectele principale au fost observate în tractul gastrointestinal (scaune moi), precum și pierderea greutateii corporale.

Nu au fost efectuate studii asupra efectului cancerigen al fosfomicinei.

Studiile privind embriotoxicitatea și capacitatea de reproducere nu au indicat prezența unor efecte embriotoxice sau teratogene. Fertilitatea și dezvoltarea perinatală și postnatală nu au fost afectate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Zaharoză

Esență de mandarine

Esență de portocale

Zaharină sodică

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

6.2. Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

36 luni.

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Granule pentru soluție orală în plic de hârtie/aluminiu/polietilenă.

Se livrează în cutii de carton care conțin 1 sau 2 plicuri împreună cu prospectul pentru pacient.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Eliminarea medicamentelor neutilizate și a tuturor materialelor care au fost în contact cu acestea, se va face în conformitate cu reglementările ecologice locale.

Instrucțiuni pentru reconstituire

Conținutul unui plic trebuie dizolvat în jumătate de pahar cu apă, pentru a obține o soluție opalescentă uniformă. Dacă este necesar, soluția se poate amesteca.

Soluția se va administra imediat după preparare.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

World Medicine Ilac San.ve Tic.A.Ş., Turcia

15 Temmuz Mah. Cami Yolu Cad. No: 50 Guneşli Bagcilar/Istanbul

8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

24580

9. DATA AUTORIZĂRII

18.05.2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2018.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amed.md/>