

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fosfomicină Rompharm 3 g granule pentru soluție orală în plic

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare plic unidoză conține fosfomicină 3 g (sub formă de fosfomicină trometamol 5,631 g).

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare plic unidoză conține zahăr 1,859 g.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule pentru soluție orală

Granule de culoare albă până la alb gălbui, cu miros caracteristic de lămâie.

Soluția reconstituită: omogenă, opalescentă, cu miros caracteristic de lămâie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul cistitei acute necomplicate cauzată de microorganisme sensibile la fosfomicină (vezi pct. 5.1) la femei și adolescente începând cu vârsta de 12 ani.

Tratamentul profilactic al infecțiilor în caz de intervenții chirurgicale sau proceduri de diagnostic la nivelul tractului urinar inferior:

- la femei;

- la bărbați peste vârsta fertilă.

Trebuie urmate reglementările oficiale privind utilizarea corespunzătoare a agenților antibacterieni.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul cistitei acute necomplicate la femei și adolescente (12-18 ani) cu greutate mai mare de 50 kg

Doza recomandată este de 1 plic (3 g fosfomicină) ca doză unică.

Tratamentul profilactic al infecțiilor în caz de intervenții chirurgicale sau proceduri de diagnostic la adulți cu greutate mai mare de 50 kg

Doza recomandată este de 1 plic (3 g fosfomicină) administrat cu 3 ore înainte și 1 plic (3 g fosfomicină) administrat la 24 ore după intervenția chirurgicală sau procedura de diagnostic.

Pacienți cu insuficiență renală:

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 5.2).

Fosfomicină Rompharm 3 g este contraindicat la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 10 ml/min) și la pacienți care efectuează hemodializă (vezi pct. 4.3).

Copii sub 12 ani

Siguranța și eficacitatea Fosfomicină Rompharm 3 g pentru copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare:

Fosfomicină Rompharm 3 g se administrează oral, pe stomacul gol, preferabil înainte de culcare, după golirea vezicii urinare.

Conținutul unui plic se dizolvă într-un pahar cu apă și se administrează imediat după preparare.

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 aflați sub hemodializă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacțiile de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxia și șocul anafilactic, pot apărea de-a lungul tratamentului cu fosfomicină și pot avea potențial letal (vezi pct. 4.8). Dacă apar asemenea reacții se oprește tratamentul cu fosfomicină și se iau măsurile terapeutice adecvate.

Diareea asociată antibioterapiei de orice tip poate apărea inclusiv la fosfomicină și poate îmbrăca forme variate de la diaree ușoară la colită severă cu potențial letal. Diareea, în particular formele severe, persistente și/sau hemoragice, din timpul sau după tratamentul cu Fosfomicină Rompharm 3 g (chiar și la câteva săptămâni de tratament) pot prezenta tabloul clinic al bolii asociate cu *Clostridium difficile* (BACD). Este foarte important ca un astfel de diagnostic să fie luat în considerare, în prezența unor asemenea manifestări, asociate tratamentului cu Fosfomicină Rompharm 3 g. Dacă este avută în vedere BACD sau este confirmată, trebuie instituit fără întârziere tratament adecvat (vezi pct. 4.8). Administrarea de medicamente antiperistaltice este contraindicată în această situație.

Concentrația urinară a fosfomicinei rămâne eficientă 48 de ore după administrarea unei doze uzuale, dacă clearance-ul creatininei este peste 10 ml/min (vezi pct. 4.2 și pct. 4.3).

Tratamentul în doză unică cu fosfomicină nu este indicat pentru:

- infecțiile urinare recidivante;
- infecțiile urinare la pacientele gravide, cu diabet zaharat sau cu imunodepresie;
- infecțiile urinare cu germeni multirezistenți sau care apar în contextul unor anomalii morfo-funcționale ale tractului urinar.

În cazul infecțiilor urinare persistente sau recidivante se recomandă reevaluarea diagnosticului.

Fosfomicină Rompharm 3 g conține sucroză (zahăr). Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Copii sub 12 ani

Siguranța și eficacitatea Fosfomicină Rompharm 3 g pentru copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Atunci când este coadministrat cu metoclopramid, antiacide sau săruri de calciu, concentrația serică și urinară a fosfomicinei scade. Alte medicamente care cresc motilitatea intestinală pot avea un efect similar.

Alimentele pot întârzi absorbția fosfomicinei, asociind consecutiv o ușoară scădere a nivelului plasmatic și a nivelului urinar ale fosfomicinei. Este de preferat ca medicamentul să fie luat înainte de masă sau la 2-3 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 inflamații și infecții severe, vârsta înaintată și stare generală de sănătate precară. În aceste circumstanțe este greu de determinat dacă alterarea INR este datorată tratamentului antibiotic sau infecției. Totuși, anumite clase de antibiotice sunt mai frecvent implicate, precum: fluorochinolone, macrolide, ciclone, cotromoxazol și unele cefalosporine.

Copii

Au fost efectuate doar la adulți studii de interacțiune.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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.

În timpul sarcinii, fosfomicina va fi administrată numai dacă este necesar, doar sub strictă supraveghere medicală și numai după evaluarea foarte riguroasă a raportului risc/beneficiu.

Alăptarea

Fosfomicina este excretată în laptele matern în concentrație mică după o injecție unică. Prin urmare, fosfomicina se poate administra pe durata alăptării doar dacă beneficiile depășesc riscurile.

Fertilitatea

Nu au fost raportate efecte asupra fertilității la animale. Nu sunt disponibile date asupra fertilității la oameni.

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

Fosfomicină Rompharm 3 g poate determina amețeli și de aceea este posibilă afectarea capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienților li se recomandă să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până ce nu se știe cu siguranță dacă acest medicament le afectează capacitatea de a desfășura aceste activități.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse apărute după administrarea unei doze unice de fosfomicină sunt raportate la nivel digestiv, în special diaree. Acestea sunt autolimitative și se rezolvă spontan.

Următoarele reacții adverse au fost raportate la administrarea de fosfomicină 3 g, atât în studiile clinice cât și după punerea pe piață.

Categoriile de frecvență sunt definite astfel : foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse			
	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	Vulvovaginită			
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacții anafilactice inclusiv șoc anafilactic, hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție		Scăderea apetitului		
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, amețeli	Parestezii		
Tulburări cardiace			Tahicardie	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				Astm bronșic
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, greață, dispepsie	Vărsături, durere abdominală, flatulență		Colită asociată antibioterapiei (vezi pct. 4.4)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate, urticarie, prurit		Angioedem
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Oboseală		
Tulburări vasculare				Hipotensiune arterială

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
 Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
 București 011478- RO
 Tel: + 4 0757 117 259
 Fax: + 4 0213 163 497
 e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Experiența la supradozare de fosfomicină este limitată. Următoarele modificări au fost observate la pacienții care au luat o supradoză de fosfomicină 3 g: afectare vestibulară, afectarea auzului, gust metalic și scăderea generală a percepției gustului.

La administrarea parenterală de fosfomicină au fost raportate hipotonia, somnolența, tulburările electrolitice, trombocitopenia și hipoprotrombinemia.

În cazul unei supradozări tratamentul trebuie să fie simptomatic și suportiv. Pacientul trebuie monitorizat (mai ales cu privire la nivelul plasmatic/seric al electroliților) și trebuie tratat simptomatic adecvat. Fosfomicina poate fi eliminată eficient din organism prin hemodializă, cu un timp de eliminare de aproximativ 4 ore.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antiinfecțioase de uz sistemic, antibiotice; Alte antibacteriene.

Cod ATC: J01XX01

Mecanism de acțiune

Fosfomicina este un analog structural al fosfoenolpiruvatului. Este un antibiotic cu spectru larg, derivat din acidul fosfonic, destinat infecțiilor de tract urinar. Acționează asupra primei faze de sinteză a peretelui celular bacterian. Fiind un analog de fosfoenolpiruvat, inhibă enzima fosfoenol transferază, blocând ireversibil condensarea uridin difosfat-N-acetilglucozamina cu fosfoenolpiruvat, unul din primii pași din sinteza peretelui bacterian. Poate reduce de asemenea aderența bacteriilor la perețele vezical, ceea ce este un factor de risc pentru recurența infecțiilor urinare. Mecanismul său de acțiune explică lipsa rezistenței încrucișate cu alte antibiotice și sinergismul cu alte clase de antibiotic, precum antibiotic beta-lactamic.

Fosfomicina trometamol acționează împotriva unui spectru larg de microorganisme Gram-pozitive și Gram-negative implicate în infecțiile tractului urinar precum: *E. coli*, *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp., *P. aeruginosa* și *Enterococcus faecalis*.

Apariția rezistenței *in vitro* este rezultatul mutațiilor la nivelul genelor cromozomului *glpT* și *uhp*, care controlează transportul L-alpha-glicerolfosfat și hexoză – fosfat, respectiv.

Valori critice

Valori critice EUCAST pentru CMI (concentrația minimă inhibitoare) clinică pentru fosfomicina administrată oral pentru a separa patogenii sensibili (S) de patogenii rezistenți (R) sunt:

- Enterobacteriene S \leq 32 $\mu\text{g/ml}$, R > 32 $\mu\text{g/ml}$
- Pentru alte specii, valoarea critică CMI nu este definită.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare orală, fosfomicina este bine absorbită în tractul digestiv și are o biodisponibilitate absolută de aproximativ 50%. Alimentele întârzie absorbția dar nu și concentrațiile urinare.

Distributie

Fosfomicina este distribuită la rinichi, perețele vezicii urinare, prostată și veziculele seminale. În urină sunt obținute concentrații de fosfomicină constant, mai mari decât concentrația minimă inhibitoare timp de încă 24-48 ore de la administrare. Fosfomicina nu este legată de proteinele plasmatică și traversează bariera placentară.

Eliminare

Fosfomicina este excretată nemetabolizată în principal prin filtrare glomerulară la nivelul rinichilor (40-50% din doză se regăsește în urină) cu un timp de înjumătățire la eliminare de aproximativ 4 ore și într-o mai mică măsură prin fecale (18-20% din doză). Apariția unui al doilea vârf de concentrație serică la 6-10 ore de la ingestie sugerează faptul că medicamentul este recirculat hepatic.

Grupuri speciale de pacienți

Caracteristicile farmacodinamice ale fosfomicinei nu sunt modificate în funcție de vârstă sau de sarcină.

Medicamentul se acumulează la pacienții cu insuficiență renală. A fost stabilită o relație liniară între parametrii farmacodinamici și rata de filtrare glomerulară.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de toxicitate acută la administrarea unei doze unice de 5000 mg/kg, fosfomicina a fost bine tolerată atât la șoareci cât și la șobolani, iar în doză de 2000 mg/kg nu a produs nicio modificare la iepuri și câini.

Studii efectuate în cazul administrării unor doze repetate orale, la șobolani și câini, nu au arătat niciun efect la doze de 100-200 mg/kg la 4 săptămâni.

Studiile de genotoxicitate au arătat că fosfomicina este lipsită de potențial mutagenic. Studiile cu privire la influența asupra reproducerii și dezvoltării nu au arătat efecte toxice peri- și postnatale și nici efecte asupra fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidroxid de calciu

Zaharină

Sucroză (zahăr)

Aromă de lămâie - conține: substanță aromatizantă, substanțe aromatizante naturale, maltodextrină de porumb, amidon modificat, butilhidroxianisol (E 320)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

După reconstituire, soluția trebuie administrată imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un plic închis prin termosudare, din folie multistrat: hârtie, PE, Al, PE a 8 g granule pentru soluție orală în plic.

Cutie cu 2 plicuri închise prin termosudare, din folie multistrat: hârtie, PE, Al, PE a câte 8 g granule pentru soluție orală în plic.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Instrucțiuni pentru reconstituire

Conținutul unui plic trebuie turnat într-un pahar cu apă, pentru a obține o soluție omogenă, opalescentă, cu miros caracteristic de lămâie.

Soluția se va administra imediat după preparare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Rompharm Company S.R.L.
Str. Eroilor nr. 1A, Otopeni 075100, jud. Ilfov, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12870/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.