

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФОСФОМІЦИН

(FOSFOMYCIN)

Склад:

діюча речовина: фосфоміцин;

1 саше містить фосфоміцину трометамолу 5,631 г, що еквівалентно 3,0 г фосфоміцину;

допоміжні речовини: сахарин, сахароза, ароматизатор мандариновий, ароматизатор апельсиновий.

Лікарська форма. Гранули для орального розчину.

Основні фізико-хімічні властивості: гранульований порошок білого кольору з характерним запахом мандаринового ароматизатора.

Фармакотерапевтична група.

Протимікробні засоби для системного застосування. Інші протимікробні засоби.

Код АТХ J01X X01.

Фармакологічні властивості.

Лікарський засіб містить діючу речовину фосфоміцин у вигляді солі фосфоміцину трометамолу. Фосфоміцин є антибіотиком бактерицидної дії (похідне фосфонової кислоти). Він інгібує синтез клітинної стінки бактерій, блокуючи один з перших етапів синтезу пептидоглікану.

Фармакодинаміка.

Лікарський засіб містить фосфоміцин [моно (2-аміно-2-гідроксиметил-1,3-пропандіол) (2R-цис)-(3-метилоксираніл) фосфонат] – антибіотик, який одержують із фосфонової кислоти та застосовують для лікування інфекцій сечовивідних шляхів. Фосфоміцин впливає на перший етап синтезу клітинної стінки бактерій. Структура фосфоміцину аналогічна структурі фосфоенолпірувату. Саме тому він інактивує фермент енолпірувіл-трансферазу, тим самим необоротно блокуючи конденсацію уридиндифосфат-N-ацетилглюкозаміну з

фосфоенолпіруватом, одну з перших стадій синтезу клітинної стінки бактерій. Фосфоміцин може також знижувати адгезію бактерій на епітелії слизової оболонки сечового міхура, яка може бути провокуючим фактором розвитку рецидивуючих інфекцій.

У таблиці нижче представлені дані активності фосфоміцину трометамолу *in vitro* проти клінічно ізольованих мікроорганізмів. Мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) була визначена диско-дифузним методом з використанням дисків фосфоміцину трометамолу 200 мкг. Мікроорганізми з діаметром зони повного пригнічення > 16 мм (на середовищі Мюллера-Хінтона) класифікувалися як чутливі (що відповідає 200 мкг/мл).

	МІК ₉₀ (мкг/мл)	Діапазон
Чутливі мікроорганізми		
<i>E. coli</i>	8	0,25-128
<i>Klebsiella</i>	32	2-128
<i>Citrobacter spp.</i>	2	0,25-2
<i>Enterobacter ssp.</i>	16	0,5-64
<i>Proteus mirabilis</i>	128	0,12-256
<i>S. faecalis</i>	60	8-256
Стійкі мікроорганізми (діаметр зони повного пригнічення > 16 мм)		
<i>Serratia spp.</i>	32	
<i>Enterobacter cloacae</i>	256	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	256	
<i>Morganella morganii</i>	>256	
<i>Providencia rettgeri</i>	>256	
<i>Providencia stuartii</i>	>256	
<i>Pseudomonas ssp.</i>	>256	

Резистентність/Перехресна резистентність

Фосфоміцин зберігає свою ефективність щодо найбільш поширених бактерій, виявлених при інфекціях сечовивідних шляхів.

Лише деякі бактерії можуть набути резистентності. Показник резистентності *E. coli*, яка спричиняє розвиток неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів, є вкрай низьким. Велика частина мультирезистентних *E. coli* та інших ентеробактерій, що продукують БЛРС (β -лактамази розширеного спектру), чутливі до фосфоміцину. Так само, більшість типів резистентного до метициліну золотистого стафілокока чутливі до фосфоміцину.

До цього часу не було зареєстровано випадків перехресної резистентності з іншими антибактеріальними речовинами. Перехресна резистентність малоймовірна, оскільки фосфоміцин відрізняється від будь-якого іншого антибіотика за хімічною структурою та має унікальний механізм дії.

Клінічна ефективність.

Фосфоміцин володіє широким спектром антибактеріальної дії, в тому числі на більшість грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, що спричиняють інфекції сечовивідних

шляхів, а також пеніциліназопродукуючі штами.

In vivo спостерігається резистентність до *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Enterococci*, *Proteus mirabilis*, *Staph. aureus* та *Staph. saprophyticus*.

Крім того, лікарський засіб знижує адгезію бактерій на епітелії слизової оболонки сечового міхура, яка може бути провокуючим фактором розвитку рецидивуючих інфекцій.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Після прийому внутрішньо близько 50 % фосфоміцину трометамолу швидко всмоктується. Після прийому 50 мг/кг маси тіла, t_{max} становить 2–2,5 години і C_{max} становить 20–30 мкг/мл.

Розподіл.

Зв'язування фосфоміцину з білками плазми крові дуже низьке (менше 5 %). Об'єм розподілу становить 1,5–2,4 л/кг маси тіла.

Фосфоміцин проникає через плацентарний бар'єр та у грудне молоко.

Метаболізм.

Фосфоміцин не метаболізується.

Виділення.

Період напіввиведення з плазми крові становить близько 4 годин. Після одноразового прийому 3 г фосфоміцину трометамолу концентрація в сечі 1800–3000 мкг/мл досягається через 2–4 години. Терапевтично ефективні концентрації (200–300 мкг/мл) зберігатися до 48 годин після введення. 40–50 % дози виводиться із сечею протягом перших 48 годин у незміненому вигляді.

Кінетика в особливих груп пацієнтів.

У пацієнтів із нирковою недостатністю виведення лікарського засобу сповільнюється відповідно до ступеня функціонального порушення, тоді як період напіввиведення з плазми крові збільшується ($t_{1/2}$ до 50 годин при кліренсі креатиніну 10 мл/хв).

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гострого неускладненого циститу в жінок та дівчат віком від 12 років. Профілактика інфекцій у дорослих чоловіків при трансректальній біопсії передміхурової залози.

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

Гіперчутливість до фосфоміцину або до інших компонентів препарату, тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 10 мл/хв), дитячий вік до 12 років, проходження гемодіалізу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасний прийом з метоклопрамідом та з іншими лікарськими засобами, що підвищують моторику травного тракту, знижує всмоктування фосфоміцину, що призводить до зниження концентрації лікарського засобу в сироватці крові і сечі.

При прийомі лікарського засобу під час їди рівні фосфоміцину у плазмі крові та сечі знижуються. Тому рекомендується приймати лікарський засіб натще або через 2-3 години після їди чи прийому інших лікарських засобів.

Специфічні проблеми при коливаннях МНВ (міжнародного нормованого відношення, INR). Є повідомлення про чисельні випадки підвищеної антагоністичної активності антивітаміну К у пацієнтів, які приймають антибіотики. До факторів ризику належать: серйозні інфекції або запалення, літній вік і поганий загальний стан здоров'я. У цих випадках важко визначити, пов'язана зміна МНВ з інфекційним захворюванням чи вона спричинена прийомом лікарського засобу. Проте існують певні класи антибіотиків, застосування яких частіше пов'язують з коливаннями МНВ, зокрема: фторхінолони, макроліди, цикліни, котримоксазол і деякі цефалоспорини.

Дослідження взаємодії проводили тільки з участю дорослих пацієнтів.

Особливості застосування.

Реакції гіперчутливості.

Під час лікування фосфоміцином можуть виникати серйозні та інколи летальні реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію та анафілактичний шок (див. розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»). У разі виникнення таких реакцій лікування фосфоміцином необхідно негайно припинити та вжити відповідних невідкладних заходів. Clostridioides difficile-асоційована діарея.

При застосуванні фосфоміцину повідомляли про випадки коліту, асоційованого з Clostridioides difficile, та псевдомембранозного коліту, ступінь тяжкості яких може варіюватися від легкого до такого, що загрожує життю (див. розділ «Особливості застосування»). Тому важливо враховувати цей діагноз у пацієнтів, які мають діарею під час або після застосування фосфоміцину. Слід розглянути питання про припинення терапії фосфоміцином і призначення специфічного лікування Clostridioides difficile. Не слід застосовувати лікарські засоби, що пригнічують перистальтику. Педіатричні пацієнти.

Безпека та ефективність застосування фосфоміцину дітям віком до 12 років не встановлені. Тому цей лікарський засіб не слід застосовувати цій віковій групі (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Персистуючі інфекції та пацієнти чоловічої статі.

У разі стійких інфекцій рекомендується ретельне обстеження та повторна оцінка діагнозу, оскільки це часто пов'язано з ускладненими інфекціями сечовивідних шляхів або поширеністю резистентних збудників (наприклад, *Staphylococcus saprophyticus*, див. розділ «Фармакодинаміка»). Загалом інфекції сечовивідних шляхів у пацієнтів чоловічої статі слід розглядати як ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, для лікування яких цей лікарський засіб не показаний (див. розділ «Показання»).

Ниркова недостатність.

Концентрація фосфоміцину в сечі залишається терапевтично ефективною протягом 48 годин, якщо кліренс креатиніну вище 10 мл/хв.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Препарат містить сахарозу. Хворим на цукровий діабет та тим, кому потрібно дотримуватися дієти, слід враховувати, що в 1 саше препарату міститься 2,213 г сахарози. Фосфоміцин не застосовують пацієнтам із непереносимістю фруктози, глюкозо-галактозним мальабсорбційним синдромом або дефіцитом сахарози-ізомальтази.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Застосування разових доз для лікування інфекцій сечовивідних шляхів у вагітних жінок не вважається доцільним.

Дослідження на тваринах не виявили прямої або непрямой токсичності, що впливає на вагітність, ембріональний розвиток, розвиток плода та/або постнатальний розвиток. Є лише обмежені дані про безпеку застосування фосфоміцину вагітним жінкам. Ці дані не вказують на розвиток вроджених вад або фетальної/неонатальної токсичності фосфоміцину.

У період вагітності застосування лікарського засобу можливе у разі необхідності, коли очікуваний ефект терапії для вагітної перевищує потенційний ризик для плода.
Годування груддю.

Фосфоміцин проникає у грудне молоко навіть після прийому разової дози. У період годування груддю застосування лікарського засобу слід припинити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Фосфоміцин може спричиняти запаморочення, що може вплинути на здатність керувати транспортними засобами або здатність працювати з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовують внутрішньо натще, бажано перед сном після випорожнення сечового

міхура. Вміст саше розчиняють у ½ склянки води. Режим дозування встановлює лікар індивідуально.

Лікування гострого неускладненого циститу.

Дорослим жінкам та дівчатам віком від 12 років з масою тіла від 50 кг призначати по 1 саше лікарського засобу (3 г) 1 раз на добу.

Профілактика інфекцій у дорослих чоловіків при трансректальній біопсії передміхурової залози.

Чоловікам з масою тіла від 50 кг призначати по 1 саше (3 г) за 3 години до і через 24 години після втручання.

Спосіб застосування.

Для перорального застосування.

Для лікування гострого неускладненого циститу у жінок і дівчат віком від 12 років слід приймати натщесерце (приблизно за 2-3 години до або через 2-3 години після їжі), бажано перед сном і після спорожнення сечового міхура.

Вміст саше розчинити в 1 склянці води і одразу ж випити приготований розчин.

Діти.

Застосовують дівчатам віком від 12 років для лікування гострого неускладненого циститу. Безпека та ефективність застосування фосфоміцину дітям віком до 12 років не встановлені.

Передозування.

Дані про передозування фосфоміцину при пероральному способі застосування обмежені.

Симптоми: вестибулярні порушення, погіршення слуху, металевий присмак у роті і загальне зниження смакового сприйняття.

Випадки гіпотонії, тяжкої сонливості, електролітні порушення, тромбоцитопенія, а також гіпопротромбінемія були зареєстровані при парентеральному введенні фосфоміцину.

Лікування.

Симптоматична і підтримувальна терапія. У разі передозування необхідно спостерігати за пацієнтом (особливо за рівнем електролітів у плазмі/сироватці крові). Рекомендується вжити багато рідини для збільшення діурезу. Фосфоміцин ефективно виводиться з організму за допомогою гемодіалізу із середнім періодом напіввиведення приблизно 4 години.

Побічні реакції.

До найчастіших побічних реакцій при одноразовому прийомі фосфоміцину трометамолу належать порушення роботи травного тракту, в основному діарея. Ці явища зазвичай нетривалі

і проходять самостійно.

У таблиці нижче наведено непередбачені побічні реакції, які були зареєстровані з клінічних випробуваннях або відомі з постмаркетингового досвіду.

Усі побічні реакції вказані за системою класів та органів та частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), рідко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), рідкісні ($< 1/10000$), частота невідома (не можуть бути оцінені за наявними даними). У кожній частотній групі побічні реакції представлено у порядку зменшення їх тяжкості.

Класи систем органів	Побічні реакції та частота їх розвитку			
	Часто	Нечасто	Рідко	Невідомо
Інфекції та інвазії	Вульвовагініт			
З боку імунної системи				Анафілактичні реакції, включаючи анафілактичний шок, гіперчутливість
З боку нервової системи	Головний біль, запаморочення	Парестезія		
З боку серцево-судинної системи			Тахікардія	Артеріальна гіпотензія
З боку дихальної системи				Астма
З боку шлунково-кишкового тракту	Діарея, нудота, розлади травлення	Блювання, біль у животі		Асоційований з антибіотиком коліт
З боку шкіри та підшкірної клітковини		Висип, кропив'янка, свербіж		Ангіоневротичний набряк
Загальні розлади та реакції у місці введення		Втома		

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Саше із кашованої фольги. По 1, 2, 3, 4 або по 10 саше у коробці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «АСТРАФАРМ», Україна.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

08132, Київська обл., Бучанський р-н, м. Вишневе, вул. Київська, 6.