

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### ФОСФОЦИН

#### **Склад:**

діюча речовина: fosfomicin;

1 саше містить: фосфоміцин (у формі фосфоміцину трометамолу) - 3 г;

допоміжні речовини: сахароза, сахарин натрію, мандариновий та помаранчевий ароматизатори.

**Лікарська форма.** Гранули для орального розчину.

**Основні фізико-хімічні властивості:** гранули білого або майже білого кольору, без грудочок або часток.

**Фармакотерапевтична група.** Протимікробні засоби для системного застосування.

Інші протимікробні засоби. Фосфоміцин. Код АТХ J01X X01.

#### **Фармакологічні властивості.**

Фосфоцин 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.**

Фосфоцин 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 <sub>90</sub> (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 бактерій 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 (бета-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, Фосфоцин 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 і 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) можуть 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 препарату 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 гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів, спричинених чутливими до фосфоміцину мікроорганізмами, у чоловіків та у дівчат віком від 12 років та дорослих жінок. Профілактика під час діагностичних процедур та хірургічних втручань у дорослих пацієнтів.

### **Протипоказання.**

Гіперчутливість до 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 шлунково-кишкового тракту, знижує всмоктування Фосфоцину, що призводить до зниження його концентрації в сироватці крові і сечі.

При застосуванні лікарського засобу під час їди рівні фосфоміцину у плазмі крові та сечі знижуються, тому рекомендується приймати Фосфоцин натще або через 2–3 години після їжі або прийому інших лікарських засобів.

*Специфічні проблеми при коливаннях МНВ (міжнародного нормованого відношення, INR).* Повідомляли 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 таких випадках важко визначити, пов'язана зміна МНВ з інфекційним захворюванням чи спричинена прийомом препарату. 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.

### **Особливості застосування.**

Немає достатніх доказів ефективності застосування Фосфоцину дітям, оскільки дозування 3 г не призначене для дітей віком до 12 років, тому Фосфоцин не слід застосовувати цій віковій групі.

Застосування фосфоміцину може призвести до розвитку реакцій гіперчутливості, включаючи анафілаксію та анафілактичний шок, які можуть бути небезпечними для життя (див. розділ «Побічні реакції»). При розвитку подібних реакцій застосування фосфоміцину слід припинити, відновлення застосування фосфоміцину таким пацієнтам неприпустимо. Для них потрібно провести адекватні лікувальні заходи.

Застосування антибіотиків, у тому числі фосфоміцину триметамолу, може призвести до виникнення асоційованої з антибіотиком діареї. Ступінь тяжкості може варіюватися від легкої

діареї до коліту з летальним наслідком. Виникнення тяжкої, стійкої та/або кров'яної діареї під час або після (у тому числі через кілька тижнів) завершення лікування антибіотиками може являти собою симптом діареї, спричиненої *Clostridium difficile* (CDAD). Тому необхідно враховувати вірогідність цього діагнозу у пацієнтів при виникненні сильної діареї під час або після прийому фосфоміцину трометамолу. У разі підозри або підтвердження діагнозу необхідно негайно розпочати відповідне лікування. В даному випадку препарати, що інгібують перистальтику, протипоказані.

Ниркова недостатність: концентрація фосфоміцину в сечі залишається терапевтично ефективною протягом 48 годин, якщо кліренс креатиніну вище 10 мл/хв.

Фосфоцин містить сахарозу. Хворим на цукровий діабет та тим, хто повинен дотримуватися дієти, слід враховувати, що в 1 саше Фосфоцину міститься 2,213 г сахарози. Фосфоцин не слід застосовувати пацієнтам з непереносимістю фруктози, глюкозо-галактозним мальабсорбційним синдромом або дефіцитом сахарази-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 непрямої 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*

Фосфоцин проникає у грудне молоко навіть після прийому разової дози, тому його прийом необхідно припинити у період годування груддю.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.* Фосфоцин може спричиняти запаморочення, що може вплинути на здатність керувати транспортними засобами або здатність працювати з механізмами.

***Спосіб застосування та дози.***

Фосфоцин застосовувати внутрішньо натще, бажано перед сном, після випорожнення сечового міхура. Вміст 1 саше розчинити в 1 склянці води та одразу ж випити.

Одночасний прийом їжі уповільнює всмоктування фосфоміцину. Тому бажано застосовувати

препарат натще або через 2-3 години після їди.

Лікарський засіб у даному дозуванні (3 г) застосовувати за показаннями пацієнтам з масою тіла від

50 кг.

#### *Лікування*

Дорослим і підліткам з масою тіла від 50 кг приймати по 1 саше (3 г) Фосфоцину 1 раз на добу.

#### *Профілактика*

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

*Діти.* Можливе застосування для лікування гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у дівчат віком від 12 років.

Немає достатніх даних щодо застосування препарату з терапевтичною метою хлопцям віком від 12 років, як і достатніх даних щодо застосування препарату з профілактичною метою як хлопцям, так і дівчатам.

**Передозування.** Дані про передозування фосфоміцину при пероральному способі застосування обмежені.

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

*Лікування:* симптоматична і підтримувальна терапія. Рекомендується вжити багато рідини для збільшення діурезу.

#### **Побічні реакції.**

До найчастіших побічних реакцій при одноразовому прийомі фосфоміцину триметамолу належать порушення роботи ШКТ, в основному діарея. Ці явища найчастіше нетривалі і проходять самостійно.

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

Частота побічних ефектів визначається таким чином:

дуже часто ( $\geq 1/10$ );

часто ( $\geq 1/100 - <1/10$ );

нечасто ( $\geq 1/1000 - <1/100$ );

рідко ( $\geq 1/100 - <1/1000$ );

дуже рідко ( $< 1/10000$ );

невідомо (не можна визначити за наявними даними).

У кожній частотній групі побічні реакції представлено у порядку зменшення їх проявів.

| Класи систем органів                                                   | Побічні реакції та частота їх розвитку |                             |            |                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------|
|                                                                        | Часто                                  | Нечасто                     | Рідко      | Невідомо                                                             |
| <i>Інфекції та інвазії</i>                                             | Вульвовагініт                          |                             |            |                                                                      |
| <i>З боку імунної системи</i>                                          |                                        |                             |            | Анафілактичні реакції, включаючи анафілактичний шок, гіперчутливість |
| <i>З боку нервової системи</i>                                         | Головний біль, запаморочення           | Парестезія                  |            |                                                                      |
| <i>З боку серцевої системи</i>                                         |                                        |                             | Тахікардія |                                                                      |
| <i>З боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння</i> |                                        |                             |            | Астма                                                                |
| <i>З боку травної системи</i>                                          | Діарея, нудота, розлади травлення      | Блювання, біль у животі     |            | Асоційований з антибіотиком коліт                                    |
| <i>З боку шкіри і підшкірних тканин</i>                                |                                        | Висип, кропив'янка, свербіж |            | Ангіоневротичний набряк                                              |
| <i>Загальні розлади</i>                                                |                                        | Втома                       |            |                                                                      |
| <i>З боку судинної системи</i>                                         |                                        |                             |            | Гіпотензія                                                           |

#### Повідомлення про небажані побічні реакції

Важливо повідомляти про небажані побічні реакції після реєстрації лікарських засобів. Це дає змогу продовжувати моніторинг балансу користь/ризик лікарського засобу. Працівники закладів охорони здоров'я зобов'язані повідомляти про будь-які небажані побічні реакції через національну систему звітності.

**Термін придатності.** 3 роки.

Не використовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

**Умови зберігання.** Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для

дітей місці.

**Упаковка.** Гранули для орального розчину по 3 г у саше № 2 у коробці з картону.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Лабіана Фармасьютікалс, С.Л.У./Labiana Pharmaceuticals, S.L.U.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Вул. Касанова, 27-31, 08757 Корбера Де Льобрегат, Барселона, Іспанія/

C/ Casanova, 27-31, 08757 Corbera de Llobregat, Barcelona, Spain.

**Заявник.**

Фармацевтична компанія «Вокате С.А.»/Pharmaceutical company «Vocate S.A.».

**Місцезнаходження заявника.**

16674 Гліфада, вул. Гунарі, 150 м. Афіни, Греція/

16674 Glifada, Gounari str., 150 Athens, Greece.