ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФОСФОМЕД

(FOSFOMED)

Склад:

діюча речовина: фосфоміцин;

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

допоміжні речовини: сахароза, кремнію діоксид колоїдний безводний, апельсинова есенція, мандаринова есенція, натрію сахарин.

Лікарська форма. Гранули для орального розчину.

Основні фізико-хімічні властивості: однорідний гранульований порошок білого або майже білого кольору з апельсиново-мандариновим запахом.

Фармакотерапевтична група.

Протимікробні засоби для системного застосування. Інші антибактеріальні засоби. Фосфоміцин. Код АТХ J01X X01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Фосфоміцин є антибіотиком бактерицидної дії (похідне фосфонової кислоти). Він інгібує синтез клітинної стінки бактерій, блокуючи один з перших етапів синтезу пептидоглікану.

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 провокативним фактором розвитку рецидивних інфекцій.

У таблиці нижче представлені дані активності фосфоміцину трометамолу *in vitro* проти клінічно ізольованих мікроорганізмів. Мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) була визначена дисково-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		
E. coli	8	0,25–128
Klebsiella	32	2–128
Citrobacter spp.	2	0,25–2
Enterobacter ssp.	16	0,5–64
Proteus mirabilis	128	0,12–256
S. faecalis	60	8–256
Стійкі мікроорганізми (діаметр зони повного пригнічення > 16 мм)		
Serratia spp.	32	
Enterobacter cloacae	256	
Pseudomonas aeruginosa	256	
Morganella morganii	>256	
Providencia rettgeri	>256	
Providencia stuartii	>256	
Pseudomonas ssp.	>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 спектра), 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 штами, що продукують пеніциліназу.

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

Крім того, фосфоміцин знижує адгезію бактерій на епітелії слизової оболонки сечового міхура, яка може бути провокативним фактором розвитку рецидивних інфекцій.

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Після перорального застосування близько 50 % фосфоміцину швидко всмоктується. Після прийому 50 мг/кг маси тіла час досягнення максимальної концентрації у плазмі крові ($t_{max)}$ становить 2–2,5 години, а максимальна концентрація у плазмі крові (C_{rnax}) 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.

Виведення.

Період напіввиведення ($t_{1/2}$) з плазми крові становить близько 4 годин. Після одноразового прийому 3 г фосфоміцину концентрація в сечі 1800–3000 мкг/мл досягається через 2–4 години. Терапевтично ефективні концентрації (200–300 мкг/мл) зберігаються до 48 годин після введення. Близько 40–50 % дози виводиться із сечею протягом перших 48 годин у незміненому вигляді.

Кінетика в особливих груп пацієнтів.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування гострого неускладненого циститу у жінок та у 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.

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу.
- Застосування пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 10 мл/хв).
- Застосування пацієнтам, що перебувають на гемодіалізі.
- Дитячий вік до 12 років.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному застосуванні з метоклопрамідом та іншими засобами, які підвищують моторику травного тракту, знижується абсорбція фосфоміцину, що призводить до зниження його рівнів у плазмі крові та сечі.

При прийомі фосфоміцину під час їди рівні фосфоміцину у плазмі крові та сечі також знижуються. Тому рекомендується застосовувати лікарський засіб натще або через 2–3 години після їди чи прийому інших препаратів.

Специфічні проблеми при коливаннях МНВ (міжнародного нормованого відношення, INR)

Повідомлялося 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, чи пов'язана зміна МНВ з інфекційним захворюванням, чи вона спричинена застосуванням фосфоміцину. 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 фософміцину дітям, оскільки дозування 3 г не призначене для дітей віком до 12 років, лікарський засіб не слід застосовувати цій віковій групі.

Під час застосування фосфоміцину можливий розвиток реакцій гіперчутливості, включаючи анафілаксію та анафілактичний шок, які можуть бути небезпечними для життя (див. розділ «Побічні реакції»). У разі розвитку таких реакцій слід припинити застосування лікарського засобу та провести адекватну терапію. Ніколи не застосовувати лікарський засіб повторно.

Застосування антибіотиків, у тому числі фосфоміцину, 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

застосування фосфоміцину. У разі підозри або підтвердження діагнозу необхідно негайно розпочати відповідне лікування. В даному випадку препарати, що інгібують перистальтику, протипоказані.

Ефективні концентрації фосфоміцину в сечі зберігаються до 48 годин при кліренсі креатиніну вище 10 мл/хв.

Лікарський засіб містить сахарозу. Хворим на цукровий діабет та тим, хто повинен дотримуватись дієти, слід враховувати, що в 1 саше міститься 2,173 г сахарози. Пацієнтам з непереносимістю фруктози, глюкозо-галактозним мальабсорбційним синдромом або дефіцитом сахарози-ізомальтази не слід застосовувати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Період вагітності.

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.

Період годування груддю.

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

Фертильність.

Під час проведення досліджень на тваринах не було виявлено репродуктивної токсичності. Дані щодо пливу на фертильність людини відсутні.

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

Під час застосування лікарського засобу можливий розвиток запаморочення, що може впливати швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб призначений для перорального застосування. Вміст саше розчинити у склянці води та одразу випити. Приймати натще бажано перед сном після випорожнення сечового міхура.

Одночасне вживання їжі уповільнює всмоктування фосфоміцину. Тому бажано застосовувати лікарський засіб 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.

Жінкам і дівчатам віком від 12 років з масою тіла від 50 кг слід застосовувати по 1 саше (3 г) одноразово.

Профілактика.

Для запобігання інфікування чоловіків з масою тіла від 50 кг, яким проводили біопсію передміхурової залози, слід застосовувати по 1 саше (3 г) за 3 години до і через 24 години після втручання.

Діти.

Лікарський засіб 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.

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

Випадки гіпотензії, тяжка сонливість, електролітні порушення, тромбоцитопенія, а також гіпопротромбінемія були зареєстровані при парентеральному введенні фосфоміцину.

Лікування.

У разі передозування слід проводити симптоматичну і підтримувальну терапію. Рекомендується вжити багато рідини для збільшення діурезу.

Побічні реакції.

До найчастіших побічних реакцій при одноразовому прийомі фосфоміцину належать порушення роботи травного тракту, в основному діарея. Ці явища найчастіше нетривалі та проходять самостійно.

Частота побічних ефектів визначається таким чином: дуже часто (> 1/10); часто (> 1/100 - <1/10); нечасто (> 1/1000 - <1/100); рідко (> 1/10000 - <1/1000); дуже рідко (<1/100000); невідомо (не можна визначити за наявними даними).

У кожній частотній групі побічні реакції представлені 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				Реакції гіперчутливості, анафілактичні реакції, включаючи анафілактичний шок
З боку нервової системи	Головний біль, запаморочення	Парестезія		
З боку серцево-судинної системи			Тахікардія	Артеріальна гіпотензія
З боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння				Астма
З боку травної системи	Діарея, нудота, розлади травлення	Біль у животі, блювання		Асоційований з антибіотиком коліт
З боку шкіри та підшкірних тканин		Висипання, кропив’янка, свербіж		Ангіоневротичний набряк
Системні порушення		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 при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 8 г гранул (3 г діючої речовини) у саше; 1 або 2 саше у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина/

WORLD MEDICINE ILAC SAN. VE TIC. A.S., Turkey.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

15 Теммуз Махаллеші Джамі Йолу Джаддесі №50 Гюнешлі Багджилар/Стамбул/

15 Temmuz Mahallesi Cami Yolu Caddesi No:50 Gunesli Bagcilar/Istanbul.

Заявник.

ТОВ «УОРЛД МЕДИЦИН», Україна/

WORLD MEDICINE, LLC, Ukraine.