

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № ..... 20160281

Разрешение № ..... 11-37600,31-08-2016

Одобрение № ..... /

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фосфомицин Зентива 3 g гранули за перорален разтвор в саше  
Fosfomycin Zentiva 3 g granules for oral solution in sachet

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяко еднодозово саше съдържа 3 g фосфомицин (като фосфомицин трометамол);  
(fosfomycin) (as fosfomycin trometamol).

Помощни вещества с известно действие:

Едно саше съдържа 2,216 g захароза.

За пълния списък помощните вещества вижте т.6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гранули за перорален разтвор в саше.

Бели или почти бели гранули без бучки или частици в еднодозово саше.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Фосфомицин Зентива е показан при лечение на остър, неусложнен цистит, причинен от патогенни, чувствителни към фосфомицин (вижте точка 5.1) при жени над 12 годишна възраст.

Фосфомицин Зентива е показан за перипроцедурна профилактика за диагностика и хирургични трансуретрални процедури при възрастни.

Трябва да се вземат под внимание официалните указания за правилна употреба на антибактериални средства.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

*Възрастни и юноши (от 12 до 18 годишна възраст)*

За лечение на остър, неусложнен цистит 1 саше (3g) като единична доза.

*Възрастни*

За перипроцедурна профилактика за диагностика и хирургични трансуретрални процедури 1 саше (3g) 3 часа преди и едно саше (3g) 24 часа след интервенцията.

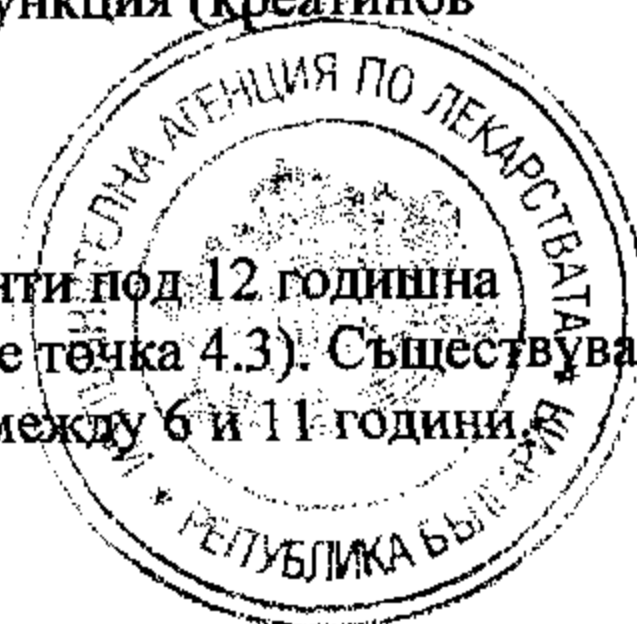
Пациенти с бъбречна недостатъчност:

За пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност, не е необходима корекция на дозата (вижте точка 5.2).

Това лекарство е противопоказно при пациенти с тежка бъбречна дисфункция (креатинин клирънс < 10 ml/min) и пациенти на хемодиализа (виж. 4.3).

Педиатрична популация:

Остър неусложнен цистит: Това лекарство не се препоръчва при пациенти под 12 годишна възраст. Това лекарство е противопоказно при деца под 6 години (вижте точка 4.3). Съществува продукт с друго количество на активното вещество, подходящ за деца между 6 и 11 години.



Профилактика преди процедури: Това лекарство не се препоръчва при деца

### Начин на приложение

#### Перорално приложение

Фосфомицин Зентива трябва да се приема 1 час преди или 2 часа след хранене (виж точка 4.5). Трябва да се приема на празен стомах, за предпочитане преди лягане, непосредствено след изпразване на пикочния мехур.

За инструкции за разтваряне на лекарственият продукт вижте точка 6.6 . Разтворът представлява белезникава мътна течност с плодов вкус (портокал-мандарина). Разтворът трябва да се изпива незабавно след приготвянето.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните, посочени в точка 6.1.
- Тежко нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс <10 ml/min).
- Пациенти на хемодиализа.
- Деца под 6 годишна възраст.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия и анафилактичен шок, могат да възникнат по време на лечение с фосфомицин, и могат да бъдат животозастрашаващи (вижте точка 4.8). При поява на такава реакция, фосфомицин не трябва да бъде прилаган повторно и се изисква съответно адекватно лечение.

Появата на тежка и персистираща диария по време или след антибиотичното лечение може да бъде симптом на антибиотик-провокиран колит. Най-сериозната форма е псевдомембранозен колит (вижте точка 4.8).

В случай на псевдомембранозен колит веднага трябва да се предприемат адекватни действия. Употребата на агенти, които потискат перисталтиката е противопоказна в подобни ситуации.

#### Важна информация за помощните вещества

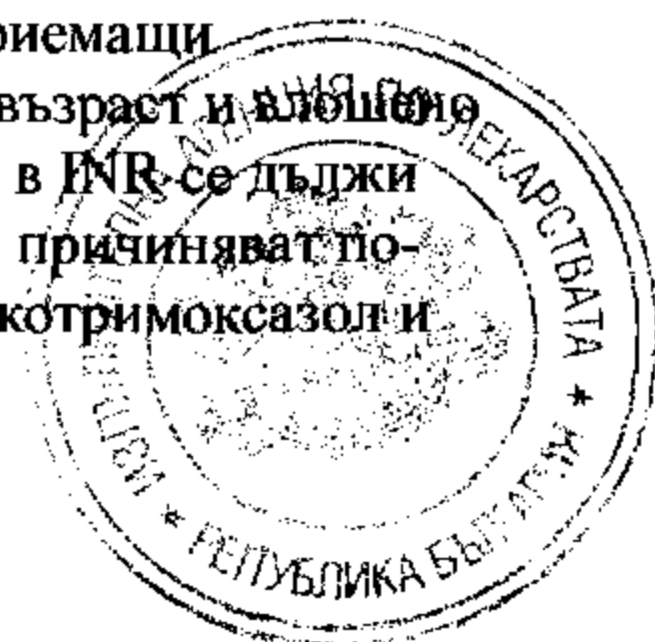
Това лекарство съдържа 2,216 g захароза в саше. Неговата употреба не се препоръчва при пациенти с редки наследствени проблеми като непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазна недостатъчност.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Намаляване на необходимата висока концентрация на активната субстанция в урината се установява при едновременен прием на метоклопрамид и фосфомицин трометамол. Затова се препоръчва приемането на двата медикамента да се извършва през интервал от 2-3 часа.

Храната може да забави абсорбцията на активната съставка, което да доведе до леко намаляване в пиковите нива в кръвта и урината. Поради това е за предпочитане този лекарствен продукт да се приема на празен стомах 1 час преди или поне 2-3 часа след хранене.

Специфични проблеми, свързани с промяна на стойностите на INR. Докладвани са много случаи на повишена активност на антагонисти на витамин К при пациенти, приемащи антибиотици. Рисковите фактори включват тежки инфекция или възпаление, възраст и въпреки общо здраве. При тези обстоятелства е трудно да се определи дали промяната в INR се дължи на инфекциозно заболяване или на лечението му. Някои класове антибиотици причиняват по-често тези проблеми и по-специално: флуорохинолони, макролиди, циклини, котримоксазол и някои цефалоспорини.



#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Няма убедителни и добре контролирани проучвания с фосфомицин при бременни жени. Фосфомицин преминава през плацентата. Проучвания с животни не показват репродуктивна токсичност.

Фосфомицин трябва да се използва по време на бременност, само ако е крайно необходимо.

##### Кърмене

Фосфомицин се отделя в ниски концентрации в кърмата. При кърмачета може да се наблюдава диария и гъбични инфекции на лигавиците, също и свръхчувствителност.

Жени, които кърмят, трябва да бъдат лекувани, само ако е крайно необходимо.

##### Фертилитет

При плъхове фертилитетът не се повлиява от дози до 1000 mg/kg/ден.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Фосфомицин Зентива може да предизвика замаяност и следователно може да повлияе способността за шофиране и работа с машини. Пациентите се съветват да не шофират и да не управляват машини докато не стане ясно дали лекарството повлиява способността им да изпълняват тези дейности.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по Системо-органи класове и по честота според MedDRA конвенцията:

Много чести ( $\geq 1/10$ )

Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

Нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ )

Редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ )

Много редки ( $\leq 1/10000$ )

Неизвестна честота (не може да бъде установена от наличните данни)

Системо-органи класове	Нежелани лекарствени реакции			
	Чести ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )	Нечести ( $\geq 1/1000$ до $< 1/100$ )	Редки ( $< 1/1000$ )	Неизвестна честота
Инфекции и инфестации	вулвовагинит		бактериална суперинфекция	
Нарушения на кръвта и лимфната система			апластична анемия	увеличение на броя на еозинофилите, петехии
Нарушения на имунната система				анафилактични реакции, включващи анафилактичен шок, свръхчувствителност



Нарушения на метаболизма и храненето				намален апетит
Нарушения на нервната система	главоболие, замаяност	парестезия		
Нарушения на очите				Нарушение на зрението
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				диспнея, бронхоспазм
Стомашно-чревни нарушения	диария, гадене	повръщане, коремна болка		Колит, причинен от <i>Clostridium difficile</i> (виж точка 4.4)
Хепато-билиарни нарушения				повишена алкална фосфатаза в кръвта
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		обрив, уртикария, сърбеж		ангиодем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				флебит на мястото на прилагане

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

#### **4.9 Предозиране**

След предозиране са наблюдавани следните симптоми: вестибуларни нарушения, увреден слух, метален вкус и общо намаляване на вкусовите възприятия. Не съществува специален антидот. Когато е необходимо, трябва да се приложи симптоматично лечение. В случай на предозиране след перорален прием, бъбречната елиминация трябва да бъде стимулирана чрез прием на достатъчно течности.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антибактериални препарати за системно приложение, други антибактериални средства, АТС код: J01XX01

Механизъм на действие



Фосфомицин е структурен аналог на фосфоенолпируват. Той инхибира ензима фосфоенолпируват трансфераза, който катализира образуването на N-ацетилмурамова киселина от N-ацетилглюкозамин и фосфоенолпируват. N-ацетилмурамова киселина е необходима при синтеза на пептидоглюкан, необходим компонент на бактериалната клетъчна стена. Основният механизъм на действие на фосфомицин е бактерициден.

#### Връзка между фармакокинетика и фармакодинамика

Ефективността зависи основно от продължителността на времето през което нивото на активната съставка е над минималната инхибираща концентрация (МИК) за патогена.

#### Механизъм на резистентност

Резистентността към фосфомицин може да се основава на следните механизми:

- Навлизането на фосфомицин в бактериалната клетка се осъществява чрез две различни системи за активен транспорт (глицерин-3-фосфат и хексозо-6 транспортни системи). При *Enterobacteriaceae* глицерин-3-фосфатната транспортна система може да бъде променена по такъв начин, така че да инхибира транспорта на фосфомицин в клетката.
- Друг плазмид-кодиран механизъм настъпва при *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.* и *Acinetobacter spp.* в присъствието на специфичен протеин, който има ефект върху метаболизиращия фосфомицин и го свързва с глутатион (GSH).
- Плазмид- кодирана резистентност към фосфомицин също настъпва при стафилококи. Точният механизъм на резистентност не е изяснен засега.

Кръстосана резистентност на фосфомицин с други класове антибактериални агенти не е известна.

#### Гранични стойности

Тестването на фосфомицин е базирано на серия от стандартни разреждания. Резултатите са оценени на базата на граничните стойности за фосфомицин. Следните минимални инхибиращи концентрации са определени за чувствителни и резистентни патогени:

EUCAST (Европейски комитет за изследване на антимикробна чувствителност) гранични стойности (версия 5.0 2015-01-01)

патоген	МИК гранична стойност (mg/L)	
	Ч* ≤	Р** >
<i>Enterobacteriaceae</i>	32	32

\*чувствителност

\*\*резистентност

#### Чувствителност

Преобладаването на придобита резистентност на отделни видове може да варира локално и в течение на времето. Необходима е локална информация за състоянието на резистентността - особено за адекватно лечение на тежки инфекции. Ако ефективността на фосфомицин е неясна поради състоянието на локалната резистентност, се препоръчва консултация с експерти относно лечението. Особено в случаи на сериозна инфекция или неуспех на лечението, се препоръчва микробиологична диагностика установяваща патогена и неговата чувствителност към фосфомицин.

Информацията по-долу дава само възможни насоки относно вероятността микроорганизмът да е чувствителен към фосфомицин или не.

<b>Често чувствителни видове:</b>
<b>Грам-положителни аероби:</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<b>Грам-отрицателни аероби:</b>



<i>Escherichia coli</i>
<b>Видове при които е възможна придобита резистентност:</b>
<b>Грам-отрицателни аероби:</b>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<b>Вродени резистентни организми:</b>
<b>Грам-положителни аероби</b>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След перорално приложение, абсорбцията на фосфомицин трометамол е умерена. Максималните серумни концентрации на активната съставка фосфомицин от приблизително 30mg/l се достигат след 2 – 3 часа.

### Разпределение

Максималните концентрации от над 2000 mg/l в урината се достигат 2 – 4 часа след приемане. Концентрации надхвърлящи предполагаемата минимална инхибираща концентрация за съответните патогени на пикочните пътища се поддържат за поне 36 часа.

Бионаличността на фосфомицин трометамол, представена като количеството фосфомицин получено от урината след перорално приемане варира между 32 и 54%. Бионаличността на фосфомицин трометамол, (p.o.) сравнена с фосфомицин натрий (i.v.) от гледна точка на съотношението на AUC p.o. / AUC i.v. при 50 mg/kg фосфомицин е 40,6%.

### Биотрансформация

Фосфомицин се отделя непроменен предимно през бъбреците. Това води до много високи концентрации на фосфомицин в урината в рамките на 2 – 4 часа. Терапевтичните концентрации в урината обикновено се поддържат за поне 36 часа.

### Елиминиране

Елиминационният полуживот варира от 3 – 4 часа. Активната съставка се отделя в урината почти непроменена чрез гломерулна филтрация.

В случаи на бъбречно увреждане, бъбречното елиминиране на лекарството се забавя в съответствие със степента на функционалното ограничение.

### Специални популации

#### Старческа възраст:

Клиничните проучвания на фосфомицин трометамол не включват достатъчен брой пациенти на възраст над 65 за да се установи дали реагират различно от по-млади субекти. Друг докладван клиничен опит не е идентифицирал различия в отговора между възрастни и по-млади пациенти. Например на базата на ограничени данни свързани с 24-часовите концентрации в урината, не са наблюдавани различия в уринарната екскреция на фосфомицин при пациенти в напреднала възраст.

**Пол:** Не съществуват полови различия във фармакокинетиката на фосфомицин.

#### Бъбречно увреждане

При 5 пациента с анурия подложени на хемодиализа времето на полуживот на фосфомицин по време на хемодиализа е било 40 часа. При пациенти с различна степен на бъбречно увреждане (креатинин клирънс вариращ между 54 ml/min до 7 ml/min), времето на полуживот на фосфомицин се увеличава от 11 часа на 50 часа. Процентът фосфомицин отделен в урината



намалява от 32% на 11%, което показва, че бъбречното увреждане значително намалява отделянето на фосфомицин.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При изследвания за токсичност перорална доза от 5 g/kg фосфомицин се понася добре от мишки и плъхове. При зайци тези дози рядко довеждат до воднисти изпражнения. Приложение на единична доза при кучета води след 2 до 3 дни до диария и анорексия. Тези дози са равни на 50 до 125 пъти терапевтичните дози, използвани при хора.

Неклинични данни не показват особен риск за хората на базата конвенционални проучвания за токсичност при повтаряне на дозата и генотоксичност. Изследвания за канцерогенност не са провеждани с фосфомицин.

Изследвания за ембриотоксичност върху плъхове и зайци не са предоставили данни за ембриотоксичен или тератогенен ефект при максимални дози от 1000 mg/kg/ден. Фертилитетът, перинаталното и постнаталното развитие на плъхове не са били засегнати от дози до 1000mg/kg/ден.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Захароза,  
Захарин натрий (E954),  
Мандаринов аромат (малтодекстрин (царевица), арабска гума, аскорбинова киселина (E300), бутилхидроксианизол (E320) и ароматизиращи препарати),  
Портокалов аромат (малтодекстрин (царевица), арабска гума и ароматизиращи препарати).

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

Неотворени сашета: 3 години  
След разтваряне: Разтворът трябва да се използва веднага.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Еднодозови сашета (surlyn/ полиетилен/ алуминий/ хартия)  
Кутии, съдържащи 1 или 2 сашета.  
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### **Инструкции за разтваряне**

Съдържанието на едно саше трябва да се изсипе в чаша с вода, така че да се получи **еднороден** опалесциращ разтвор. Ако е необходимо, разтворът може да се разбърква.



Разтворът трябва да се приема веднага след като се приготви.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ZENTIVA, k.s.,  
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy,  
Prague 10, 102 37,  
Чешка Република

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

01.08.2016

