

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fosfomycyna Aflofarm, *Fosfomicinum*, 3 g, granulat do sporządzania roztworu doustnego

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda saszetka zawiera 5,631 g fosfomycyny z trometamolem (*Fosfomicinum trometamolum*), co odpowiada 3 g fosfomycyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda saszetka zawiera 2,153 g sacharozy.

Każda saszetka zawiera 15,4 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat do sporządzania roztworu doustnego.

Prawie biały granulat o smaku cytrynowym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Fosfomycyna Aflofarm jest wskazany:

- do stosowania w leczeniu ostrego niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego u kobiet i dziewcząt;

- w ramach okołooperacyjnej antybiotykoterapii profilaktycznej w przypadku biopsji przezodbytniczej gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn.

Należy uwzględniać oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania produktów przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Ostre, niepowikłane zapalenie pęcherza moczowego u kobiet i dziewcząt (w wieku >12 lat):
jednorazowo 3 g fosfomycyny.

Okołooperacyjna antybiotykoterapia profilaktyczna w przypadku biopsji przezodbytniczej gruczołu krokowego:

3 g fosfomycyny trzy godziny przed rozpoczęciem zabiegu i 3 g fosfomycyny 24 godziny po zakończeniu zabiegu.

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Fosfomycyna Aflofarm u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 10 mL/min, patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Fosfomycyna Aflofarm u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Sposób podawania:

Podanie doustne.

We wskazaniu dotyczącym ostrego, niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego u kobiet i dziewcząt lek należy przyjmować na czczo (około 2–3 godziny przed posiłkiem albo 2–3 godziny po posiłku), najlepiej przed pójściem spać i po opróżnieniu pęcherza moczowego.

Dawkę należy rozpuścić w szklance wody i przyjąć natychmiast po przygotowaniu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Podczas leczenia fosfomycyną mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, w tym reakcja anafilaktyczna i wstrząs anafilaktyczny, mogące zagrażać życiu (patrz punkt 4.3 i 4.8).

W przypadku wystąpienia takich reakcji należy natychmiast przerwać leczenie fosfomycyną i podjąć odpowiednie działania doraźne.

Biegunka wywołana przez *Clostridioides difficile*

Podczas stosowania fosfomycyny zgłaszano przypadki zapalenia jelita grubego i rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego wywołane przez *Clostridioides difficile* o nasileniu od łagodnego do zagrażającego życiu (patrz punkt 4.8). W związku z tym ważne jest rozważenie tego rozpoznania u pacjentów, u których w trakcie podawania fosfomycyny albo po zakończeniu leczenia wystąpi biegunka. Należy rozważyć przerwanie leczenia fosfomycyną i zastosowanie odpowiedniego leczenia zakażenia *Clostridioides difficile*. Nie należy stosować produktów leczniczych hamujących perystaltykę.

Przewlekłe zakażenia u pacjentów płci męskiej

W przypadku przewlekłych zakażeń zaleca się przeprowadzenie dokładnych badań i weryfikację rozpoznania, gdyż zwykle są one spowodowane powikłanymi zakażeniami układu moczowego albo występowaniem opornych drobnoustrojów chorobotwórczych (np. *Staphylococcus saprophyticus*, patrz punkt 5.1). Co do zasady zakażenia dróg moczowych u pacjentów płci męskiej należy uznawać za powikłane zakażenia dróg moczowych, do leczenia których ten produkt leczniczy nie jest wskazany (patrz punkt 4.1).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Fosfomycyna Aflofarm u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dlatego nie należy podawać produktu leczniczego w tej grupie wiekowej (patrz punkt. 4.2).

Substancje pomocnicze

Sód

Fosfomycyna Aflofarm zawiera mniej niż 1mmol sodu (23 mg) w każdej dawce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Sacharoza

Fosfomycyna Aflofarm zawiera 2,153g sacharozy. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metoklopramid

Wykazano, że jednoczesne stosowanie fosfomycyny i metoklopramidu powoduje zmniejszenie stężenia fosfomycyny w surowicy i w moczu. Inne leki, które przyspieszają motorykę jelit, mogą mieć podobne działanie.

Wpływ pokarmu

Pokarm może opóźniać wchłanianie substancji czynnej produktu leczniczego Fosfomycyna Aflofarm, prowadząc do nieznacznego zmniejszenia maksymalnego stężenia fosfomycyny w osoczu krwi oraz w moczu; w związku z tym zaleca się przyjmować produkt leczniczy na czczo lub 2-3 godziny po posiłku.

Szczególne problemy związane ze zmianami wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego INR (ang. International Normalized Ratio).

U pacjentów poddawanych antybiotykoterapii opisywano wiele przypadków zwiększonej aktywności antagonistów witaminy K. Czynniki ryzyka obejmują ciężkie zakażenie lub zapalenie, wiek i zły ogólny stan zdrowia. W tych okolicznościach trudno ustalić, czy zmiana wartości wskaźnika INR wywołana została chorobą zakaźną czy jej leczeniem.

Niektóre grupy antybiotyków częściej jednak niż inne powodują zmiany wartości wskaźnika INR i są to w szczególności: fluorochinolony, makrolidy, tetracykliny, ko-trymoksazol i niektóre cefalosporyny.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania fosfomycyny w pierwszym trymestrze ciąży (n=152). Jak dotąd dane te nie wskazują na zagrożenie działaniem teratogennym. Fosfomycyna przenika przez łożysko.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Fosfomycyna Aflofarm można stosować w czasie ciąży, wyłącznie jeżeli istnieje taka jednoznaczna konieczność.

Karmienie piersią

Fosfomycyna przenika do mleka ludzkiego w niewielkiej ilości. Jeśli jest to jednoznacznie konieczne, W okresie karmienia piersią można zastosować pojedynczą dawkę doustną fosfomycyny.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących ludzi. Fosfomycyna podawana doustnie samcom i samicom szczurów w dawce wynoszącej maksymalnie 1000 mg/kg/dobę nie powodowała upośledzenia płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono ukierunkowanych badań na ten temat, jednakże należy poinformować pacjentów, że zgłaszano przypadki zawrotów głowy. Może to wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn u niektórych pacjentów (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze reakcje niepożądane po podaniu pojedynczej dawki fosfomycyny z trometamolem dotyczą przewodu pokarmowego, głównie występowania biegunki. Zdarzenia te są zwykle ograniczone czasowo i ustępują samoistnie.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu trometamolu Fosfomycyny podczas badań klinicznych albo po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane uszeregowano według klasyfikacji układów narządów i częstości występowania w następującej konwencji częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie sromu i pochwy		
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje anafilaktyczne w tym wstrząs anafilaktyczny, reakcje nadwrażliwości (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy		
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności, dyspepsja, ból brzucha	wymioty,	poantybiotykowe zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, pokrzywka, świąd	obrzęk naczynioruchowy

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49-21-301
Fax: +48 22 49-21-309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia z przedawkowaniem przyjętej doustnie fosfomycyny są ograniczone. Po pozajelitowym podaniu fosfomycyny zgłaszano przypadki hipotonii, senności, zaburzeń równowagi elektrolitowej, małopłytkowości i hipoprotrombinemii.

W przypadku przedawkowania należy monitorować pacjenta (szczególnie pod kątem stężeń elektrolitów w osoczu/surowicy krwi) oraz zastosować leczenie objawowe i wspomagające. Zaleca się nawadnianie organizmu w celu zwiększenia wydalania substancji czynnej z moczem. Fosfomycyna jest skutecznie wydalana z organizmu na drodze hemodializy, ze średnim okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym około czterech godzin.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, inne leki przeciwbakteryjne. Kod ATC: J01XX01

Mechanizm działania

Fosfomycyna wywiera działanie bakteriobójcze na namnażające się czynniki chorobotwórcze poprzez zapobieganie syntezie enzymatycznej ściany komórkowej bakterii. Fosfomycyna hamuje pierwszy etap wewnątrzkomórkowej syntezy ściany komórkowej bakterii poprzez hamowanie syntezy peptydoglikanu.

Fosfomycyna jest aktywnie transportowana do komórki bakterii z wykorzystaniem dwóch różnych systemów transportu (systemy transportu sn-glicerolo-3-fosforanu i heksozy-6).

Działanie farmakodynamiczne

Ograniczone dostępne dane wskazują, że działanie fosfomycyny jest najprawdopodobniej zależne od czasu.

Mechanizm oporności

Główny mechanizm oporności stanowi mutacja chromosomowa, powodująca zmianę w systemach transportu fosfomycyny przez bakterie. Dodatkowe mechanizmy oporności, oparte na plazmidach albo transpozonach, powodują odpowiednio inaktywację enzymatyczną fosfomycyny poprzez wiązanie jej cząsteczki z glutationem albo rozpad wiązania węgiel-fosfor w cząsteczce fosfomycyny.

Oporność krzyżowa

Nie są znane przypadki wykształcenia się oporności krzyżowej między fosfomycyną a innymi klasami antybiotyków.

Wartości graniczne oznaczenia lekowrażliwości

Wartości graniczne oznaczenia lekowrażliwości, określone przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (tabela wartości granicznych EUCAST, wersja 11.0, obowiązuje od 2021-01-01), są następujące:

- *Enterobacteriaceae* (wyłącznie *E.coli*) S≤8 mg/mL R>8 mg/mL.

Występowanie oporności nabytej u poszczególnych gatunków może być zróżnicowane geograficznie i zmieniać się w czasie. Niezbędne jest więc gromadzenie informacji na poziomie lokalnym na temat oporności, w szczególności w celu zapewnienia odpowiedniego leczenia ciężkich zakażeń.

Poniższą tabelę oparto na danych uzyskanych z programów obserwacji oraz badań. Zostały w niej wymienione organizmy właściwe dla zatwierdzonych wskazań:

GATUNKI POWSZECHNIE WRAŻLIWE
Gram-ujemne drobnoustroje tlenowe <i>Escherichia coli</i>
GATUNKI, KTÓRYCH OPORNOŚĆ NABYTA MOŻE STANOWIĆ PROBLEM
Gram-dodatnie drobnoustroje tlenowe <i>Enterococcus faecalis</i> Gram-ujemne drobnoustroje tlenowe <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus mirabilis</i>
SZCZEPY O OPORNOŚCI PIERWOTNEJ

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po jednokrotnym podaniu doustnym dawki, całkowita dostępność biologiczna trometamolu fosfomycyny wynosi około 33–53%. Pokarm może zmniejszać szybkość i stopień wchłaniania, jednak całkowita ilość substancji czynnej wydalanej z moczem w czasie jest taka sama. Średnie stężenie fosfomycyny w moczu utrzymuje się powyżej poziomu minimalnego stężenia hamującego, które wynosi 128 µg/mL, przez co najmniej 24 godziny po podaniu doustnym dawki wynoszącej 3 g zarówno na czczo, jak i po posiłku; czas osiągnięcia stężenia maksymalnego w moczu wydłuża się jednak o cztery godziny. Trometamol fosfomycyny bierze udział w krążeniu wątrobowo-jelitowym.

Dystrybucja

Nie wydaje się, aby fosfomycyna była metabolizowana. Fosfomycyna jest transportowana do tkanek, w tym do nerek i ściany pęcherza moczowego. Fosfomycyna nie wiąże się z białkami osocza i przenika przez barierę łożyskową.

Eliminacja

Fosfomycyna jest wydalana głównie w postaci niezmienionej z moczem, poprzez przesączanie kłębuszkowe (40-50% dawki wykrywane jest w moczu) a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 4 godziny. W mniejszym stopniu jest też wydalana z kałem (18-28% dawki). Choć pokarm może wydłużać czas wchłaniania leku, całkowita ilość leku wydalana z moczem w czasie jest taka sama.

Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek okres półtrwania w fazie eliminacji wydłuża się proporcjonalnie do stopnia niewydolności nerek. Stężenia fosfomycyny w moczu pacjentów z zaburzeniami czynności nerek pozostają w zakresie zapewniającym skuteczność działania przez 48 godzin po podaniu normalnej dawki, o ile klirens kreatyniny wynosi powyżej 10 mL/min. U starszych pacjentów klirens fosfomycyny zmniejsza się wraz ze związanym z wiekiem upośledzeniem czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na płodność, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Brak jest dostępnych danych dotyczących rakotwórczego działania fosfomycyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza

Sacharyna sodowa E954

Aromat pomarańczowy 87D645 (maltodekstryna, guma arabska (E 414), kwas cytrynowy jednowodny (E 330), sodu cytrynian (E331), butylohydroksyanizol (E 320)).

Aromat mandarynkowy WONF 87D646 (maltodekstryna, gum arabska (E 414), kwas cytrynowy jednowodny (E330), sodu cytrynian (E 331)).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

1 rok

Okres ważności sporządzonego roztworu: zużyć bezpośrednio po sporządzeniu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Saszetki Papier/Aluminium/LDPE, w tekturowym pudełku, zawierająca 8 g granulatu do sporządzania roztworu doustnego. Opakowanie zawiera 1 lub 2 saszetki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produkt leczniczy Fosfomycyna Aflofarm podaje się doustnie na czczo lub 2-3 godziny po posiłku, najlepiej przed snem i po opróżnieniu pęcherza moczowego. Zawartość saszetki należy dokładnie rozpuścić w 50-75 ml wody i wypić bezpośrednio po sporządzeniu roztworu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.
ul. Partyzancka 133/151
95-200 Pabianice

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

27158

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06 lipca 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO