

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Fosfomicin JGL 3 g granule za oralnu otopinu

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna vrećica sadrži 3 g fosfomicina u obliku fosfomicintrometamola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna vrećica Fosfomicin JGL granula za oralnu otopinu sadrži 2,213 g saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule za oralnu otopinu.

Bijele ili gotovo bijele granule bez grudica ili čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Fosfomicin JGL je indiciran za (vidjeti dio 5.1):

- liječenje akutnog, nekomplikiranog cistitisa u žena i adolescentica

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o odgovarajućoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Akutni nekomplikirani cistitis u žena i adolescentica (> 12 godina): 3 g fosfomicina jedanput

Oštećenje funkcije bubrega:

Primjena lijeka Fosfomicin JGL ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 10 ml/min, vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Fosfomicin JGL u djece mlađe od 12 godina nisu ustanovljene.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Kod indikacije akutnog, nekompliciranog cistitisa u žena i adolescentica lijek treba uzeti na prazan želudac (oko 2-3 sata prije ili 2-3 sata nakon obroka), po mogućnosti prije spavanja i nakon pražnjenja mokraćnog mjehura.

Dozu treba otopiti u čaši vode i uzeti odmah nakon pripreme.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

Ozbiljne i ponekad smrtonosne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju i anafilaktički šok, mogu se javiti tijekom liječenja fosfomicinom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8). Ako se takve reakcije pojave, liječenje fosfomicinom mora se odmah prekinuti te se moraju započeti odgovarajuće mjere hitnog liječenja.

Proljevanje povezano s *Clostridioides difficile*

Kolitis i pseudomembranozni kolitis povezani s *Clostridioides difficile* prijavljeni su prilikom liječenja fosfomicinom i mogu varirati po težini od blagih do opasnih po život (vidjeti dio 4.8). Stoga je važno da se u bolesnika koji imaju proljevanje tijekom ili nakon primjene fosfomicina uzme u obzir ova dijagnoza. Potrebno je razmotriti prekid terapije fosfomicinom i primjenu specifičnog liječenja za *Clostridioides difficile*. Ne smiju se davati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Fosfomicin JGL u djece mlađe od 12 godina nisu ustanovljene. Stoga se ovaj lijek ne smije primjenjivati u ovoj dobnoj skupini (vidjeti dio 4.2).

Perzistentne infekcije i muški bolesnici

U slučaju perzistentnih infekcija preporučuje se temeljit pregled i ponovna procjena dijagnoze jer su tome često uzrok komplicirane infekcije mokraćnog sustava ili prevalencija rezistentnih patogena (npr. *Staphylococcus saprophyticus*, vidjeti dio 5.1). Općenito, infekcije mokraćnog sustava u muških bolesnika treba smatrati kompliciranim infekcijama mokraćnog sustava za koje ovaj lijek nije indiciran (vidjeti dio 4.1).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Fosfomicin JGL sadrži saharozu.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza- izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija u jednoj vrećici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Metoklopramid

Pokazalo se da istodobna primjena metoklopramida smanjuje koncentracije fosfomicina u serumu i urinu te je treba izbjegavati.

Drugi lijekovi koji povećavaju gastrointestinalni motilitet mogu proizvesti slične učinke.

Učinak hrane

Hrana može odgoditi apsorpciju fosfomicina, s posljedično blagim smanjenjem vršnih razina u plazmi i koncentracija u urinu. Stoga je poželjno uzeti lijek na prazan želudac ili oko 2 – 3 sata nakon obroka.

Specifični problemi koji se odnose na promjenu INR-a

U bolesnika koji su primali antibiotsku terapiju prijavljeni su brojni slučajevi povećane oralne antikoagulantne aktivnosti. Čimbenici rizika uključuju tešku infekciju ili upalu, dob i loše opće zdravstveno stanje. U tim okolnostima teško je utvrditi je li promjena INR-a uzrokovana infektivnim bolestima ili liječenjem. Međutim, određene skupine antibiotika su češće uključene, posebno: fluorokinoloni, makrolidi, ciklini, kotrimoksazol i određeni cefalosporini.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni su samo ograničeni podaci o sigurnosti liječenja fosfomicinom tijekom prvog tromjesečja trudnoće (n=152). Ti podaci zasad ne daju nikakav sigurnosni signal za teratogenost. Fosfomicin prolazi kroz placentu.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Fosfomicin JGL se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako je to očito potrebno.

Dojenje

Fosfomicin se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Ako je to očito potrebno, tijekom dojenja se može primijeniti jednokratna peroralna doza fosfomicina.

Plodnost

Nema dostupnih podataka u ljudi. U mužjaka i ženki štakora oralna primjena fosfomicina do 1000 mg/kg/dan nije štetno djelovala na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena specifična ispitivanja, ali bolesnike je potrebno obavijestiti da je zabilježena omaglica. To može utjecati na bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave nakon primjene jednokratne doze fosfomicintrometamola uključuju nuspojave vezane uz gastrointestinalni trakt, uglavnom proljev. Te su nuspojave obično samoograničavajuće i spontano se povlače.

Tablični popis nuspojava

U sljedećoj tablici prikazane su nuspojave koje su prijavljene pri primjeni fosfomicintrometamola u kliničkim ispitivanjima ili tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet.

Nuspojave su navedene prema organskim sustavima i učestalosti u skladu sa sljedećom klasifikacijom:

vrlo često ($\geq 1/10$);

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$);

manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$);

rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$);

vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$),

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave		
	Često	Manje često	Nepoznato
Infekcije i infestacije	vulvovaginitis		
Poremećaji imunološkog sustava			anafilaktičke reakcije, uključujući anafilaktički šok, preosjetljivost (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, omaglica		
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje, mučnina, dispepsija, bol u abdomenu	povraćanje	kolitis povezan s antibioticima (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, urtikarija, pruritus	angioedem

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Iskustvo u pogledu predoziranja peroralnim fosfomicinom je ograničeno. Slučajevi hipotonije, somnolencije, poremećaja elektrolita, trombocitopenije i hipoprotrombinemije prijavljeni su uz parenteralnu primjenu fosfomicina.

U slučaju predoziranja bolesnika se mora nadzirati (osobito razine elektrolita u plazmi/serumu), a liječenje treba biti simptomatsko i potporno. Preporučuje se rehidracija za poticanje eliminacije djelatne tvari putem urina. Fosfomicin se učinkovito uklanja iz tijela hemodijalizom uz srednju vrijednost poluvijeka eliminacije od približno 4 sata.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: drugi antimikrobici, ostali antimikrobici, pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu.

ATK oznaka: J01XX01

Mehanizam djelovanja

Fosfomicin iskazuje baktericidni učinak na proliferirajuće patogene sprječavanjem enzimatske sinteze stanične stijenke bakterije. Fosfomicin inhibira prvu fazu intracelularne sinteze stanične stijenke bakterije blokiranjem sinteze peptidoglikana.

Fosfomicin se aktivno transportira u stanicu bakterije putem dva različita transportna sustava (sn-glicerol-3-fosfatnog i heksoza-6 transportnog sustava).

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Ograničeni podaci ukazuju na to da fosfomicin najvjerojatnije djeluje na način ovisan o vremenu.

Mehanizam rezistencije

Glavni mehanizam rezistencije je kromosomska mutacija koja uzrokuje alteraciju bakterijskih transportnih sustava fosfomicina. Daljnji mehanizmi rezistencije, koju nose plazmidi ili transpozoni, uzrokuju enzimatsku inaktivaciju fosfomicina tako što vežu tu molekulu za glutation odnosno cijepaju vezu ugljik-fosfor u molekuli fosfomicina.

Križna rezistencija

Nije poznata križna rezistencija između fosfomicina i drugih skupina antibiotika.

Granične vrijednosti u ispitivanjima osjetljivosti

Granične vrijednosti osjetljivosti utvrđene od strane Europskog povjerenstva za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (tablica graničnih vrijednosti EUCAST-a, verzija 10):

Vrsta	osjetljiva	rezistentna
<i>Enterobacterales</i>	≤ 32 mg/L	> 32 mg/L

Prevalencija stečene rezistencije

Prevalencija stečene rezistencije za pojedine vrste može varirati s obzirom na geografski položaj i vrijeme. Stoga su potrebni lokalni podaci o situaciji u pogledu rezistencije, osobito kako bi se osiguralo odgovarajuće liječenje teških infekcija.

Sljedeća tablica temelji se na podacima iz programa nadzora i ispitivanja. Uključuje organizme relevantne za odobrene indikacije:

Uobičajeno osjetljive vrste

Aerobni gram-negativni mikroorganizmi

Escherichia coli

Vrste u kojih stečena rezistencija može predstavljati problem

Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi

Enterococcus faecalis

Aerobni gram-negativni mikroorganizmi

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Vrste s urođenom rezistencijom

Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi

Staphylococcus saprophyticus

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene jednokratne doze, fosfomicintrometamol postiže apsolutnu bioraspodjelivost od oko 33-53 %. Brzina i opseg apsorpcije smanjuju se s hranom, ali ukupna količina djelatne tvari koja se izlučuje urinom tijekom vremena ostaje ista. Srednja vrijednost koncentracija fosfomicina u urinu održava se iznad praga MIK-a od 128 µg/ml najmanje 24 h nakon peroralne doze od 3 g natašte ili poslije obroka, ali je vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije u urinu odgođeno za 4 h. Fosfomicintrometamol prolazi enterohepatičku recirkulaciju.

Distribucija

Čini se da se fosfomicin ne metabolizira. Fosfomicin se distribuira u tkiva uključujući bubrege i stijenku mokraćnog mjehura. Fosfomicin se ne veže za proteine plazme i prolazi kroz placentalnu barijeru.

Eliminacija

Fosfomicin se izlučuje nepromijenjen uglavnom putem bubrega glomerularnom filtracijom (40-50 % doze nađeno je u urinu) s poluvijekom eliminacije od oko 4 sata nakon peroralne primjene, i u manjoj mjeri putem fecesa (18-28 % doze). Iako hrana odgađa apsorpciju lijeka, ukupna količina lijeka izlučena urinom tijekom vremena ostaje ista.

Posebne populacije

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, poluvijek eliminacije povećava se proporcionalno stupnju bubrežne insuficijencije. Koncentracije fosfomicina u urinu u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ostaju učinkovite tijekom 48 sati nakon uobičajene doze ako je klirens kreatinina iznad 10 ml/min.

U starijih osoba klirens fosfomicina se smanjuje u skladu sa smanjenjem funkcije bubrega povezanim s dobi.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti.

Nisu dostupni podaci o karcinogenosti za fosfomicin.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

saharoza

saharinnatrij

aroma mandarine (maltodekstrin, arapska guma, askorbatna kiselina (E300), butilhidroksianizol (E320) i aroma)

aroma naranče (maltodekstrin, arapska guma i aroma)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Vrećice za jednokratnu primjenu (surlin/polietilen/aluminij/papir).

1 vrećica, u kutiji.

Svaka vrećica sadrži 8 g granula za oralnu otopinu.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ovaj lijek se primjenjuje kao oralna otopina.

Sadržaj jedne vrećice potrebno je otopiti u pola čaše vode. Nakon otapanja granula nastaje lagano bjelkasta, mutna otopina voćnog okusa (naranča-mandarina).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-750357909

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. ožujka 2017./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

28. srpnja 2020.