

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fosfomicina Labiana 2 g granulado para solución oral en sobres EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada sobre contiene fosfomicina trometamol equivalente a 2 g de fosfomicina.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada sobre contiene 1,5 g de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado para solución oral en sobres.

Granulado blanco o casi blanco sin grumos o partículas en un sobre unidosis.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Fosfomicina Labiana está indicado para el tratamiento de la cistitis aguda no complicada en niñas de 6 a 11 años, ver sección 5.1.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Niñas (de 6 a 11 años)

Un sobre de 2 gramos en una sola dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal de grado leve a moderado, no se precisa modificar la dosis (ver sección 5.2.).

No se debe utilizar este medicamento en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min) o hemodializados (ver sección 4.3.).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Fosfomicina Labiana (fosfomicina 2 g) en niños menores de 6 años.

Forma de administración

Vía de administración: vía oral.

Fosfomicina Labiana debe tomarse con el estómago vacío o 2 horas antes de ingerir los alimentos, o bien 2 horas después de haberlos ingerido (ver sección 4.5), y preferiblemente al acostarse, después de haber vaciado la vejiga.

Para instrucciones sobre la reconstitución del medicamento, ver sección 6.6. La solución reconstituida es una solución casi blanca ligeramente turbia con aroma de fruta (naranja-mandarina). La solución reconstituida debe ser ingerida de forma inmediata.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes de la sección 6.1.
- Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min).
- Pacientes sometidos a hemodiálisis.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Durante el tratamiento con fosfomicina se pueden producir reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia y shock anafiláctico, que pueden suponer un riesgo para la vida (ver sección 4.8). En caso de producirse, nunca se debe volver a administrar fosfomicina y se debe instaurar el tratamiento médico adecuado.

Se ha notificado la aparición de diarrea asociada a antibióticos con la mayoría de agentes antibacterianos, incluido fosfomicina (como trometamol), cuya gravedad puede variar de ser una diarrea leve a una colitis mortal. La aparición de diarrea, en especial si es de carácter grave, persistente y/o sanguinolenta, durante o después del tratamiento con este medicamento (incluso transcurridas varias semanas después del tratamiento), puede ser un síntoma de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD). Por consiguiente, es importante tener en consideración este diagnóstico en pacientes que desarrollan diarrea grave durante o después del tratamiento con este medicamento. Si se sospecha o confirma DACD, se debe instaurar el tratamiento apropiado inmediatamente (ver sección 4.8). En esta situación clínica están contraindicados los medicamentos antiperistálticos.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene 1,5 g de sacarosa por sobre. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por sobre; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración simultánea de este medicamento con metoclopramida reduce las concentraciones altas necesarias de fosfomicina en orina. Por esta razón, la administración de estos dos medicamentos debe realizarse en un intervalo de 2 – 3 horas.

La ingestión de alimentos puede retrasar la absorción del principio activo de este medicamento, dando lugar a una leve disminución de los picos plasmáticos y la concentración urinaria. Por ello es preferible tomar el medicamento con el estómago vacío o bien 2 horas antes de ingerir los alimentos, o bien 2 horas después de haberlos ingerido.

Problemas específicos de alteración del INR

Se han notificado numerosos casos de aumento de la actividad antagonista de la vitamina K en pacientes tratados con antibióticos. Los factores de riesgo incluyen infección o inflamación graves, edad y estado de salud precario. En estas circunstancias, es difícil determinar si la alteración del INR es debida a la enfermedad infecciosa o a su tratamiento. No obstante, se observa que determinadas clases de antibióticos se encuentran implicadas con mayor frecuencia, en especial: fluoroquinolonas, macrólidos, ciclinas, cotrimoxazol y ciertas cefalosporinas.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados relativos al uso de fosfomicina en mujeres embarazadas. Fosfomicina atraviesa la barrera placentaria. Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción.

Se puede utilizar fosfomicina durante el embarazo solamente en aquellos casos en que esté claramente indicado.

Lactancia

Fosfomicina se excreta en la leche materna en bajas concentraciones. Pueden darse casos de diarrea, infecciones fúngicas de las mucosas y sensibilización en los niños lactantes.

Se puede utilizar fosfomicina durante la lactancia solamente en aquellos casos en que esté claramente indicado.

Fertilidad

La fertilidad en ratas no se vio afectada con dosis de hasta 1000 mg/kg/día.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Fosfomicina Labiana puede causar mareos. Esto puede tener influencia en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se recomienda no conducir ni utilizar máquinas si se sabe que el medicamento afecta a su capacidad de realizar estas actividades.

4.8. Reacciones adversas

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas de MedDRA:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas			
	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ to $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir

				de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Vulvovaginitis		Sobreinfecciones por bacterias resistentes	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia, Trombocitosis	Anemia aplásica	Aumento de eosinófilos, Petequia
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones anafilácticas incluido shock anafiláctico, Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, Mareo	Parestesia		Neuritis óptica
Trastornos cardiacos			Taquicardia	
Trastornos vasculares				Hipotensión
Trastornos oculares				Alteraciones visuales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Disnea, Broncoespasmo, Asma
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas, Dispepsia	Vómitos, Dolor abdominal		Colitis asociada a antibióticos (ver sección 4.4)
Trastornos hepatobiliares		Aumento de transaminasas		Aumento transitorio de fosfatasa alcalina
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea, Urticaria, Prurito		Angioedema, Necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Fatiga		

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

En pacientes que han tomado sobredosis de este medicamento se han observado los siguientes efectos adversos: pérdida vestibular, dificultad auditiva, sabor metálico y disminución generalizada de la

percepción del sabor. No existen antídotos específicos. Si es necesario, el tratamiento será sintomático y de soporte. En caso de sobredosis por vía oral, se debe favorecer la eliminación urinaria del principio activo mediante la administración de líquidos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos de uso sistémico, otros antibacterianos; código ATC: J01XX01.

Mecanismo de acción

Este medicamento es un análogo estructural del fosfoenolpiruvato. Inhibe el enzima fosfoenolpiruvato transferasa, catalizador de la formación del ácido N-acetilmurámico a partir de la unión N-acetilglucosamina con el fosfoenolpiruvato. El ácido N-acetilmurámico es necesario para la síntesis de peptidoglicanos, un componente esencial de la pared bacteriana. El principal mecanismo de acción de la fosfomicina es bactericida.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

La eficacia depende fundamentalmente del periodo de tiempo en que la concentración del principio activo está por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM) del agente bacteriano.

Mecanismo de resistencia

La resistencia frente a fosfomicina podría depender de los siguientes mecanismos:

- La entrada de fosfomicina en la célula bacteriana tiene lugar a través de dos sistemas de transporte diferentes (sistema de transporte de glicerina-3-fosfato y hexosa-6). En *Enterobacteriaceae* el sistema de transporte de glicerina-3-fosfato puede ser alterado e inhibir el transporte de la fosfomicina al interior de las células.
- Otro mecanismo codificado en plásmidos presente en *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. y *Acinetobacter* spp., depende de la presencia de una proteína específica, bajo cuya acción la fosfomicina se metaboliza y se une al glutatión (GSH).
- En los *Staphylococcus* también está presente un mecanismo de resistencia codificado por plásmidos. Los mecanismos exactos de resistencia no están claros hasta el momento.

No se conoce una resistencia cruzada de fosfomicina con otras clases de antibióticos.

Puntos de corte

La prueba de fosfomicina se realiza utilizando las series de dilución de rutina. La evaluación de los resultados se realiza sobre la base de los puntos de corte para fosfomicina. Se establecieron las siguientes concentraciones mínimas inhibitorias para microorganismos sensibles y resistentes:

Puntos de corte de EUCAST (Comité Europeo sobre Pruebas de Sensibilidad Antimicrobiana) (v 9.0 2019-01-01)

Microorganismo	Punto de corte (mg/l)	
	S ≤	R >
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 32	> 32

Sensibilidad

La prevalencia de la resistencia adquirida de las especies individuales podría variar según el lugar y en el transcurso del tiempo. Por lo tanto (en particular para el tratamiento adecuado de infecciones graves) es

necesaria la información local sobre la situación de la resistencia. Si debido a la situación de la resistencia local se cuestiona la eficacia de la fosfomicina, se recomienda una consulta por parte de expertos. En particular, en las infecciones graves o en caso de fracaso de la terapia, se debe realizar un diagnóstico microbiológico con la manifestación del agente bacteriano y su sensibilidad frente a fosfomicina. La información de la siguiente tabla es una guía aproximada de la probabilidad de que un microorganismo sea sensible o no a la fosfomicina.

Especies frecuentemente sensibles
<u>Aerobios Gram-negativos</u> <i>Escherichia coli</i>
Especies para las cuales la resistencia adquirida puede ser un problema
<u>Aerobios Gram-positivos</u> <i>Enterococcus faecalis</i>
<u>Aerobios Gram-negativos</u> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i>
Organismos intrínsecamente resistentes
<u>Aerobios Gram-positivos</u> <i>Staphylococcus saprophyticus</i>

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción de fosfomicina trometamol tras la administración oral es moderada. Las concentraciones plasmáticas máximas del principio activo fosfomicina son de aproximadamente 30 mg/l y se alcanzan tras 2-3 horas.

Distribución

Las concentraciones máximas en orina son de alrededor de 2.000 mg/l y se alcanzan 2 – 4 horas después de la administración. Concentraciones superiores a la concentración mínima inhibitoria del patógeno del tracto urinario se mantienen durante al menos 36 horas.

La biodisponibilidad de fosfomicina trometamol, expresada como cantidad de fosfomicina recuperable en orina tras la administración oral, varía entre 32 y 54%.

La biodisponibilidad de fosfomicina trometamol (p.o) comparada con la de fosfomicina sódica (i.v.) en términos de ratio de AUC p.o./AUC i.v. para 50 mg/kg es 40.6%.

Metabolismo o Biotransformación

Fosfomicina se elimina principalmente de forma inalterada a través del riñón alcanzándose concentraciones elevadas en orina en 2–4 horas. Se mantienen concentraciones terapéuticas durante al menos 36 horas.

Eliminación

La vida media de eliminación varía entre 3 y 4 horas. El principio activo se elimina de forma inalterada principalmente a través del riñón por filtración glomerular. En pacientes con insuficiencia renal, la eliminación renal del principio activo se retrasa en función del grado de limitación funcional.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada:

Los estudios clínicos con fosfomicina trometamol no incluyeron suficientes sujetos de edad avanzada (a partir de 65 años) para determinar si la respuesta en esta población difiere de la de los sujetos más jóvenes. Otras experiencias clínicas no han reportado diferencias entre la respuesta en pacientes de edad avanzada y más jóvenes. Por ejemplo, en base a datos limitados de concentraciones urinarias de 24 horas, no se han visto diferencias en la eliminación urinaria de fosfomicina en pacientes de edad avanzada.

Género: No hay diferencias de género en la farmacocinética de fosfomicina.

Pacientes con insuficiencia renal:

En 5 pacientes anúricos en hemodiálisis, el $t_{1/2}$ de fosfomicina durante la hemodiálisis fue de 40 horas. En pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal (con aclaramientos de creatinina de 54 ml/min hasta 7 ml/min), el $t_{1/2}$ de fosfomicina aumentó de 11 horas a 50 horas. El porcentaje de fosfomicina recuperada en orina disminuyó de 32% a 11% indicando que la insuficiencia renal disminuye significativamente la excreción de fosfomicina.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En ensayos de toxicidad una dosis oral de hasta 5 g/kg de fosfomicina fue bien tolerada en ratones y ratas. La misma dosis administrada en conejos causó deposiciones acuosas en raras ocasiones. En perros, la administración de una dosis única causó diarrea y anorexia 2 o 3 días después de la administración. La dosis administrada equivale a dosis 50-125 veces superiores a la dosis administrada en humanos.

Los datos obtenidos en los estudios de toxicidad a dosis repetidas y de genotoxicidad no mostraron efectos tóxicos para los humanos. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con fosfomicina.

Los estudios de embriotoxicidad en ratas y conejos con dosis máximas de 1000 mg/kg/día no mostraron indicios de embriotoxicidad o efectos teratógenos. La fertilidad y el desarrollo peri y postnatal en ratas no se vieron afectados tras la administración de dosis de hasta de 1000 mg/kg/día.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sacarosa,

Sacarina sódica,

Aroma de mandarina (maltodextrina (contiene almidón de maíz), goma arábiga, ácido ascórbico (E300), butilhidroxianisol (E320), preparaciones aromatizantes, sustancias aromatizantes y sustancias aromatizantes naturales) (contiene sacarosa y sodio),

Aroma de naranja (maltodextrina (contiene almidón de maíz), goma arábiga, preparaciones aromatizantes y sustancias aromatizantes naturales).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Sobres sin abrir: 3 años.

Después de la reconstitución: la solución reconstituida debe utilizarse inmediatamente.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Sobres unidos (surlyn/aluminio/polietileno de baja densidad/papel).

Los sobres se envasan en cajas que contienen 1 o 2 sobres.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

Instrucciones para la reconstitución

Verter el contenido del sobre en un vaso de agua para obtener una solución uniforme ligeramente turbia. Si es necesario, se puede agitar la solución.

La solución debe administrarse inmediatamente después de su preparación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Labiana Pharmaceuticals, S.L.U.

C/ Casanova 27-31

08757 Corbera de Llobregat (Barcelona)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

81061

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Julio 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2019

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>.