

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Рефламейд, 3 г, порошок для приготовления раствора для приема внутрь

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фосфомицин.

Каждый пакет содержит 3 г фосфомицина (в виде фосфомицина трометамола).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сахароза (см. разделы 4.3, 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для приема внутрь.

Порошок белого или почти белого цвета с цитрусовым запахом. Допускается наличие единичных гранул.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к фосфомицину микроорганизмами:

- острый неосложненный цистит у женщин и девочек-подростков старше 12 лет;
- периоперационная антибиотикопрофилактика при трансректальной биопсии предстательной железы у мужчин.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Острый неосложненный цистит у женщин и девочек-подростков старше 12 лет: 3 г фосфомицина (1 пакет) препарата Рефламейд однократно.

Периоперационная антибиотикопрофилактика при трансректальной биопсии предстательной железы у мужчин: 3 г фосфомицина (1 пакет) препарата Рефламейд примерно за 3 ч до и 3 г фосфомицина (1 пакет) через 24 ч после медицинской процедуры.

Особые группы пациентов*Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с легкой или средней степенью тяжести почечной недостаточности коррекции дозы не требуется.

У пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) < 10 мл/мин) применение препарата Рефламейд не рекомендуется.

Дети

Безопасности и эффективность препарата Рефламейд у детей в возрасте от 0 до 12 лет не установлены.

Способ применения

Внутрь.

Порошок растворяют в ½ стакана воды, перемешивают до полного растворения, принимают сразу же после растворения.

При остром неосложненном цистите у женщин и девочек-подростков старше 12 лет препарат Рефламейд следует принимать натощак, т.е. примерно за 2-3 ч до или через 2-3 ч после еды, предпочтительно перед сном и после опорожнения мочевого пузыря.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к фосфомицину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1; тяжёлая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) < 10 мл/мин); детский возраст до 12 лет; мальабсорбция глюкозы-галактозы или недостаточность сахаразы/изомальтазы.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Во время лечения фосфомицином могут возникнуть фатальные реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию и анафилактический шок, представляющие опасность для жизни.

Если такая реакция возникает, необходимо исключить повторный прием фосфомицина и провести адекватное лечение.

Антибиотик-ассоциированная диарея наблюдалась при использовании практически всех антибактериальных средств, в том числе фосфомицина. Ее тяжесть может варьировать от легкой диареи до колита с летальным исходом. Диарея, в особенности тяжелая, непрекращающаяся и/или с кровью во время или после лечения препаратом Рефламейд (в том числе, в течение нескольких недель после лечения), может быть симптомом заболевания, вызванного *Clostridium difficile* (псевдомембранозный колит). Этот диагноз важно учитывать при лечении пациентов во время или после приема препарата Рефламейд. При предполагаемом или подтвержденном диагнозе псевдомембранозного колита соответствующее лечение должно быть начато незамедлительно. Препараты, подавляющие перистальтику кишечника, в данной клинической ситуации противопоказаны.

Почечная недостаточность: при КК выше 10 мл/мин концентрация фосфомицина в моче сохраняется в течение 48 ч после приема обычной дозы.

Фертильность

Данных об исследованиях у людей нет. У самцов и самок крыс пероральное введение фосфомицина в дозе до 1000 мг/кг/сут не выявило снижение фертильности.

Вспомогательные вещества

Пациентам с сопутствующим сахарным диабетом следует учитывать, что в 1 пакетике препарата Рефламейд 3 г содержится 2,3 г сахарозы.

Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость фруктозы, мальабсорбция глюкозы-галактозы или недостаточность сахаразы-изомальтазы, данный препарат противопоказан.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Метоклопрамид снижает концентрацию фосфомицина в сыворотке крови и моче при одновременном применении.

Другие препараты, которые усиливают перистальтику желудочно-кишечного тракта, могут вызывать аналогичный эффект.

Возможно изменение международного нормализованного отношения (МНО): у пациентов, получающих антибиотики, были зарегистрированы многочисленные случаи повышения активности антагонистов витамина К и избыточной антикоагуляции. К факторам риска относятся тяжелая инфекция или воспаление, возраст и плохое общее состояние здоровья. В этих условиях трудно определить, является ли изменение МНО следствием инфекционного заболевания или его лечения. Тем не менее, определенные классы антибиотиков чаще упоминаются в этой связи, а именно: фторхинолоны, макролиды, ко-тримоксазол, пенициллины и некоторые цефалоспорины.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Имеются ограниченные данные о безопасности применения фосфомицина в 1-м триместре беременности (n = 152). Эти данные не гарантируют безопасность в отношении тератогенности. Фосфомицин проникает через плаценту.

Исследования на животных не показали какой-либо прямой или косвенной связи в отношении токсического воздействия на протекание беременности, в отношении развития эмбриона, развития плода и/или развития после рождения. Рефламейд следует применять во время беременности только тогда, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Поскольку фосфомицин проникает в грудное молоко даже после приема однократной дозы, женщинам, кормящим грудью, не следует принимать препарат без крайней необходимости.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Специальных исследований не проводилось, но пациентов следует информировать о том, что применение препарата может вызвать головокружение.

При появлении головокружения следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее распространенными нежелательными реакциями на однократный прием фосфомицина являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, чаще всего диарея. Эти реакции являются кратковременными и проходят спонтанно.

Табличное резюме нежелательных реакций

Далее в таблице приведены нежелательные реакции, которые были зарегистрированы при использовании фосфомицина, в ходе клинических испытаний или пострегистрационного наблюдения.

Частота реакций указана следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В каждой группе нежелательные реакции представлены в порядке убывания тяжести.

Системно-органный класс	Нежелательные реакции		
	Часто	Нечасто	Неизвестно
Инфекции и инвазии	Вульвовагинит		
Нарушения со стороны иммунной системы			Анафилактические реакции, в том числе анафилактический шок, гиперчувствительность
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение		
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея, тошнота, диспепсия, боль в животе	Рвота	Антибиотик-ассоциированный колит

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь, крапивница, зуд	Ангioneвротический отек
--	--	-----------------------	-------------------------

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств - членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Данные в отношении передозировки фосфомицина при приеме внутрь ограничены.

Симптомы

Сообщалось о случаях гипотонии, сонливости, электролитных нарушениях, тромбоцитопении и гипопротромбинемии после парентерального введения фосфомицина.

Лечение

Симптоматическое и поддерживающее. В случае передозировки рекомендуется прием жидкости внутрь с целью увеличения диуреза. Фосфомицин эффективно выводится из организма путем гемодиализа, а средний $T_{1/2}$ составляет примерно 4 ч.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; антибактериальные средства.

Код АТХ: J01XX01

Механизм действия

Препарат Рефламейд содержит фосфомицин [моно (2-аммоний-2-гидроксиметил-1,3-пропандиол)(2R-цис)-(3-метилоксиранил) фосфонат] – антибактериальное средство

широкого спектра действия, производное фосфоновой кислоты, предназначенное для лечения инфекций мочевыводящих путей.

Механизм действия связан с подавлением первого этапа синтеза клеточной стенки бактерий. Являясь структурным аналогом фосфоенолпирувата, конкурентно необратимо ингибирует фермент (УДФ)-N-ацетилглюкозамиенолпирувилтрансферазу, который катализирует реакцию образования УДФ-N-ацетил-3-O-(1-карбоксивинил)-D-глюкозамина из фосфоенолпирувата и УДФ-N-ацетил-D-глюкозамина.

Фосфомицин активно транспортируется в бактериальную клетку через две разные транспортные системы (sn-глицерин-3-фосфат и транспортная система гексозы-6).

Также фосфомицин способен снижать адгезию бактерий со слизистыми оболочками мочевого пузыря, которая может играть роль предрасполагающего фактора для рецидивирующих инфекций.

Фармакодинамические эффекты

Предельные значения, установленные Европейским комитетом по тестированию чувствительности к противомикробным препаратам, выглядят следующим образом (таблица предельных значений EUCAST, версия 11, 01.01.2021):

Виды	Чувствительный	Резистентный
Энтеробактерии	≤ 8 мг/л	> 8 мг/л

Распространенность приобретенной резистентности у отдельных видов может меняться географически и со временем. Поэтому необходима местная информация о ситуации с резистентностью, в частности, для обеспечения адекватного лечения тяжелых инфекций.

Приведенный ниже перечень основан на данных программ мониторинга и исследований.

Он включает микроорганизмы, соответствующие утвержденным показаниям:

Обычно чувствительные виды

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

Escherichia coli

Виды, для которых приобретенная устойчивость может быть проблемой

Аэробные грамположительные микроорганизмы

Enterococcus faecalis

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Естественно устойчивые виды

Аэробные грамположительные микроорганизмы

Staphylococcus saprophyticus

Резистентность

Основным механизмом устойчивости бактерий к фосфомицину является хромосомная мутация, вызывающая изменение в системе транспорта бактериального фосфомицина. Дополнительные механизмы устойчивости, которые вызываются плазмидами или транспозонами, вызывают ферментативную инактивацию фосфомицина за счет связывания молекулы с глутатионом или за счет расщепления углерод-фосфорной связи в молекуле фосфомицина.

Фосфомицин сохранил свою активность против наиболее распространенных микробов, обнаруживаемых при инфекциях мочевыводящих путей. Только незначительное число бактерий могут приобрести устойчивость. Уровень резистентности кишечной палочки, вызывающей неосложненные инфекции мочевыводящих путей, низкий.

Механизм действия препарата объясняет отсутствие перекрестной резистентности с другими антибиотиками и взаимное усиление действия с антибиотиками других классов, например, с бета-лактамами антибиотиками.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После однократного приема абсолютная биодоступность фосфомицина трометамола составляет около 33-53 %. Скорость и степень абсорбции снижаются при приеме препарата во время еды, но общее количество действующего вещества, выделяемого с мочой с течением времени, остается неизменным. Средние концентрации фосфомицина в моче после перорального приема дозы 3 г остаются выше порогового значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) 8 мкг/мл в течение как минимум 24 ч после перорального приема, как натощак, так и после еды, но время достижения максимальной концентрации в моче задерживается на 4 ч. Фосфомицин подвержен энтерогепатической рециркуляции.

После однократного приема 3 г время достижения максимальной концентрации составляет 2 – 2,5 ч, а максимальная концентрация составляет 22 – 32 мкг/мл.

Распределение

Фосфомицин распределяется в тканях, включая почки и стенку мочевого пузыря; не связывается с белками плазмы. Объем распределения составляет 136,1 л.

Фосфомицин проникает через плацентарный барьер и выделяется в грудное молоко.

Элиминация

Фосфомицин выводится в неизменном виде, в основном, почками путем клубочковой фильтрации (40–50 % принятой дозы обнаруживается в моче), и в меньшей степени – с калом (18–28 % дозы); период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 4 ч.

После однократного приема 3 г фосфомицина трометамола концентрация фосфомицина в моче 1053–4415 мкг/мл достигается через 2–4 ч. Терапевтически эффективные концентрации (> 100 мкг/мл) сохраняются в течение 48 ч после приема внутрь.

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек $T_{1/2}$ увеличивается пропорционально степени почечной недостаточности. Концентрации фосфомицина в моче у пациентов с нарушением функции почек остаются эффективными в течение 48 ч после приема обычной дозы, когда клиренс креатинина (КК) превышает 10 мл/мин.

Лица пожилого возраста

У пожилых людей клиренс фосфомицина снижается вместе с возрастным снижением функции почек.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сахароза

Сахарин

Ароматизатор апельсиновый

Ароматизатор мандариновый

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

Приготовленный раствор принимают сразу же после приготовления.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 8 г в пакетик из материала комбинированного (бумага/полиэтилен/алюминий/полиэтилен).

По 1, 2, 3 пакетика вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «НПО Петровакс Фарм»

142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

Тел./факс: +7 (495) 926-21-07

Электронная почта: info@petrovax.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «НПО Петровакс Фарм»

Российская Федерация, 142143, Московская обл., г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая,
д. 1

Тел.: +7 (495) 730-75-45, 8 (800) 234-44-80

Электронная почта: adr@petrovax.ru, pv@petrovax.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Рефламейд доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>.