

FOSFOMICINA

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes
Fecha: Mayo 2008

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Fosfomicina trometamol

Indicación clínica solicitada:

- Cistitis agudas en mujeres adultas no gestantes.
- Primera elección como tratamiento empírico de cistitis en las mujeres embarazadas.
- Tratamiento empírico de cistitis en mujeres mayores de 65 años.

Autores / Revisores: Ana Lozano Blázquez

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ningún conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Servicio que efectuó la solicitud: Servicio de Ginecología y Obstetricia.

Justificación de la solicitud: Buena tolerancia, uso en embarazadas, dosis única (en embarazo dosis única disminuye riesgo para el feto). Bajo porcentaje de resistencias en nuestro medio (*E.coli* de 0,4-1,5%), no resistencia cruzada con β -lactámicos.

Fecha recepción de la solicitud: 12-12-2007.

Petición a título: Consenso + Jefe de Servicio.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Fosfomicina trometamol

Nombre comercial: Monurol®

Laboratorio: Pharmazam

Grupo terapéutico. Denominación: Otros antibacterianos

Código ATC: J01XX01

Vía de administración: Vía oral

Tipo de dispensación: Receta médica

Vía de registro: Nacional

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
Monurol 3g sobres	2	851469	11,18 €	
Monurol 3g sobres	1	850974	5,62 €	3,06 €

(1) Apartado para cumplimentar sólo en medicamentos con posible impacto en el área de atención primaria.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA¹.

4.1 Mecanismo de acción².

La fosfomicina trometamol es un antibiótico derivado del ácido fosfónico. La actividad bactericida de la fosfomicina se debe a la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana, por inhibición del enzima enol-piruviltransferasa.

La fosfomicina es activa frente a microorganismos Gram-positivos y Gram-negativos, incluidas cepas productoras de penicilasas y los patógenos más comunes en las vías urinarias, como *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*.

La resistencia bacteriana a fosfomicina puede ser microsomal y más raramente mediada por plásmidos. La frecuencia de la aparición de resistencias a fosfomicina es baja, y parece que existe poca resistencia cruzada entre fosfomicina y otros agentes antibacterianos.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS: Profilaxis y tratamiento de las infecciones agudas no complicadas de las vías urinarias bajas, producidas por gérmenes sensibles a la fosfomicina. (noviembre 2000)

FDA: Tratamiento de infecciones urinarias no complicadas (cistitis agudas) en mujeres causadas por *E.coli* ó *S. faecalis* (1996).

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

En las infecciones agudas no complicadas de las vías urinarias bajas (cistitis, uretritis no gonocócica) producidas por gérmenes sensibles a la fosfomicina, 1 sobre de 3 g en una sola dosis.

En ancianos, pacientes encamados, infecciones recurrentes o infecciones por microorganismos susceptibles a dosis más altas de antibiótico (*Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Proteus* indol-positivos), pueden ser necesarias dos dosis de Fosfomicina trometamol, administradas con un intervalo de 24 horas.

4.4 Farmacocinética.

La fosfomicina en un principio se comercializó como sal cálcica para administración oral y sódica para administración intravenosa; posteriormente se desarrolló la sal trometamina que aumenta la biodisponibilidad oral.

La fosfomicina trometamol, se absorbe bien por vía oral, alcanzando concentraciones terapéuticas en orina hasta 36 horas después de su administración en dosis única.

Los alimentos retrasan su absorción, dando lugar a una leve disminución de los picos plasmáticos.

Tras la administración de una dosis de 2 o 3 g, se alcanzan niveles plasmáticos de 20-30 mcg/ml, a las 2 horas, siendo su semivida plasmática independiente de la dosis.

Se elimina prácticamente de forma inalterada a través del riñón, dando lugar a concentraciones muy elevadas de fármaco en orina, alrededor de 3.000 mg/L en un margen de tiempo de 2-4 horas. Su elevada concentración en orina se mantiene durante al menos 36 horas.

Concentraciones mayores de 128 mg/mL, que es la Concentración mínima inhibitoria (CMI) para la mayoría de las especies se mantienen durante 24-48 horas dependiendo del flujo urinario del paciente.

En pacientes con la función renal alterada (clearance de creatinina < 80 ml/min), incluidos los ancianos, la semivida de la fosfomicina se prolonga ligeramente pero su concentración terapéutica en orina permanece inalterada.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Nombre	Amoxicilina/clavulánico	Cefuroxima axetilo
Presentación	500/125 mg sobres	250 mg sobres
Posología	500 mg/8h 3-5 días en cistitis no gestantes y bacteriuria asintomática en embarazadas y 7-10 días en cistitis en gestantes	250 mg/12 h 3 días en cistitis no gestantes y bacteriuria asintomática en embarazadas y 7-10 días en cistitis en gestantes

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se ha realizado una búsqueda en Medline y Embase de todos los ensayos clínicos publicados. Se muestra un resumen de los más relevantes; todos comparan fosfomicina en dosis única:

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Autor	Tipo ensayo	Nº pacientes	Pauta	Resp. Clínica	Resp. bacteriológica	Observaciones
				Antibi Fosfom	Antibi Fosfom	
Boerema ³	R,mc,dc	158	Norflo 400 mg/12 h 7 días	96 92	80 90	
Selvaggi ⁴	R,mc,dc	89	Norflo 800 md du	84 80	84 75	

Van Pienbroek ⁵	R,mc,dc	231	Nitrofurantoína 50 mg/6h 7 días	94	95	90	81	
Cooper ⁶	R,sc,nc	141	Amoxiclav 375 mg/8h 5 días	79	85	72	85	Incluye hombres
Ferraro ⁷	R,sc,nc	60	Norflo 400 mg/12h 7 días	83	90	73	77	>55 años incluye hombres
Zinner ⁸	R,sc,nc	291	Pipemídico 400 mg/12h 7 días	93	96	90	93	embarazadas

R: randomizado, mc: multicéntrico, dc: doble ciego, sc: un solo centro, nc: no ciego, du: dosis única

La mayoría de los ensayos publicados son de hace 10 años, cuando se comercializó el fármaco, se han comparado con referentes que no son los recomendados en las guías actuales, se publicaron en suplementos y/o revistas de bajo impacto y con escaso número de pacientes. Pese a ello los resultados son muy parecidos, y le adjudican a la fosfomicina en dosis única una eficacia similar a los otros antibióticos en pautas más largas.

Se dispone también de un estudio⁹ farmacocinético que hace una simulación teórica de una segunda administración de fosfomicina a las 72 horas de la primera. Los autores utilizan los datos de un ensayo clínico en 12 voluntarios sanos (6 de los cuales eran hombres) a los que se les administra una dosis única de fosfomicina y se miden sus parámetros farmacocinéticos, estimando qué pasaría con otra administración a las 72 horas. Concluyen que tras la segunda administración las concentraciones de fosfomicina en orina se mantendrían por encima de la CMI durante 6 días, y que "los datos de esta simulación permiten plantear la hipótesis de que la administración de dos dosis de 3 g de fosfomicina separadas 72 h puede tener un interés clínico en determinadas circunstancias, aunque es un aspecto que deberá ser investigado en estudios comparativos en la cistitis complicada".

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Drugs¹⁰ : Fosfomicina alcanza altas tasas de curación clínicas y bacteriológicas en pacientes con infección urinaria no complicada y además se tolera bien. El régimen de administración única y su favorable clasificación de categoría en el embarazo hacen que también pueda ser recomendado en esta indicación.

The Annals of Pharmacotherapy¹¹: Fosfomicina trometamol es el único antimicrobiano aprobado por la FDA como dosis única para el tratamiento de cistitis aguda en mujeres. Es tan efectivo y seguro como los antibióticos en multidosis con los que se ha comparado y parece seguro durante el embarazo.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

-Guías de Práctica Clínica:

IDSA¹²: Recomendaciones para el tratamiento de bacteriuria asintomática en adultos. Deben tratarse las embarazadas y la duración del tratamiento debe ser de 3-7 días (nivel A-II).

ACOG¹³: El tratamiento de elección para cistitis agudas no complicadas en mujeres, incluidas las mujeres mayores de 65 años es de tres días. La dosis única con fosfomicina trometamol debe restringirse a mujeres jóvenes que no han tenido síntomas más de una semana. Aunque existen estudios con buenos resultados en cuanto a dosis única se necesitan más ensayos para estudiar los efectos adversos y las recurrencias.

Fisterra¹⁴ Se puede recomendar una pauta empírica de fosfomicina 3 g dosis única en mujeres jóvenes con cistitis no complicadas; también en el embarazo, aunque hay menos experiencia.

-Evaluaciones previas por organismos independientes

A nivel nacional

Protocolos clínicos SEIMC¹⁵: Fosfomicina trometamol: aunque en estudios comparativos obtiene tasas de erradicación ligeramente inferiores a las de cotrimoxazol y las fluorquinolonas (cuando se tratan microorganismos sensibles), constituye una de las pautas de elección en nuestro medio por su comodidad de administración (con una monodosis de 3 g se consiguen niveles urinarios por encima de la CMI durante 48-72 horas), bajas tasas de resistencia (inferiores al 5%) y coste del tratamiento.

En las niñas/os menores de 5 años, y en la mujer embarazada, diabética, con insuficiencia renal, inmunodepresión, infección previa en el último mes, clínica de más de una semana de evolución (mayor riesgo de pielonefritis), utilización de diafragmas o cremas espermicidas, infección por *Proteus spp*, anomalía anatómica o funcional de la vía urinaria y en el anciano, se aconseja prolongar el

tratamiento durante 7-10 días dado el elevado porcentaje de recidivas con las pautas más cortas. En estas situaciones se aconseja realizar un urocultivo de control postratamiento 1-2 semanas después).

SEGO¹⁶: En los cuadros de cistitis y en las bacteriurias asintomáticas, la duración del tratamiento puede hacerse en pautas cortas siempre que se realicen controles posteriores. Una pauta de 7-10 días erradica la bacteriuria en el 70-80% de las pacientes. Los resultados con pautas de tres o cinco días son similares. Incluso la fosfomicina-trometamol, un antibiótico de semivida larga y eliminación urinaria prolongada administrada en monodosis (3 gramos) o en pauta de dos días, consigue unas tasas de erradicación > 85%.

Boletín de uso racional del medicamento de Cantabria¹⁷: Mujeres con cistitis no complicada, de elección fosfomicina trometamol: 3 g v.o. (vía oral) en dosis única. ó amoxicilina/clavulánico: 500/125 mg/8 h v.o. durante 3-5 días ó cefuroxima-axetilo: 250 mg/12 h v.o. durante 3-5 días. Aunque debe evitarse el tratamiento de la infección urinaria o la bacteriuria asintomática durante el embarazo con una única dosis de antibiótico, la administración de una dosis única de fosfomicina trometamol en el tratamiento de la bacteriuria asintomática en la embarazada ha mostrado la misma eficacia que la terapia durante 7 días con el tratamiento convencional.

Otros países:

Cochrane¹⁸ Esta revisión de la duración del tratamiento en pacientes ancianas sugiere que el tratamiento con antibióticos de dosis única es menos efectivo, pero puede ser mejor aceptado por los pacientes que las duraciones de tratamiento más prolongadas (tres a 14 días). Además, no hubo diferencias significativas entre los antibióticos en el tratamiento corto (tres a seis días) versus el tratamiento prolongado (siete a 14 días). La calidad metodológica de los ensayos identificados fue mala y no pudo determinarse la duración óptima del tratamiento. Por lo tanto, se necesitan ensayos controlados aleatorios diseñados adecuadamente que prueben el efecto sobre los resultados clínicos pertinentes de las diferentes duraciones de tratamiento de un antibiótico administrado en una población de mujeres ancianas definida estrictamente.

Shortliffe¹⁹ En ancianos no debería usarse pautas cortas, recomendándose en mujeres ancianas quinolonas durante 10 días. Se necesitan más ensayos que clarifiquen la dosis y duración de la terapia.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Los efectos adversos gastrointestinales más comunes son sobre todo la diarrea, aunque también se han observado náuseas, pirosis. Menos frecuentemente, se ha observado mareos y/o dolor de cabeza y vaginitis. Estas reacciones por lo general remiten de forma espontánea y rápidamente (1-2 días), sin necesidad de administrar tratamiento sintomático.

La incidencia de efectos adversos fue menor (3,1%) cuando se administró en dosis única que en múltiples dosis (3 g durante dos o tres días, 9,2%).

Raramente han sido notificadas reacciones de hipersensibilidad graves, incluida anafilaxis.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

-Precauciones

La ingestión de alimentos puede retrasar la absorción de la fosfomicina trometamol, dando lugar a una leve disminución de los picos hemáticos y la concentración urinaria, respectivamente. Se recomienda por lo tanto administrar el fármaco con el estómago vacío o 1 hora antes de ingerir los alimentos, o bien 2 horas después de haberlos ingerido, y preferiblemente al acostarse después de haber vaciado la vejiga.

Los diversos estudios llevados a cabo en animales con fosfomicina trometamol, no han evidenciado efectos dañinos para el feto. Estudios previos llevados a cabo en ratas con las sales sódica y cálcica de fosfomicina determinaron efectos tóxicos sobre el feto a dosis elevadas equivalentes a 25 veces la dosis terapéutica, y los estudios realizados en conejos con dosis inferiores del fármaco no manifestaron signos de toxicidad fetal.

Aunque los estudios realizados en animales con fosfomicina trometamol no han demostrado acción teratógena, y su administración en dosis única en el embarazo reduce el riesgo para el feto, respecto

a los tratamientos prolongados, se recomienda utilizarla en el embarazo únicamente en aquellos casos en que se considere favorable el balance riesgo/beneficio.

La fosfomicina trometamol puede pasar a la leche materna, por lo que se recomienda su administración durante la lactancia únicamente en aquellos casos en que se considere favorable el balance riesgo/beneficio.

-Interacciones:

La administración simultánea con metoclopramida aumenta la motilidad con lo que se disminuirían las concentraciones plasmáticas de fosfomicina y por tanto las concentraciones urinarias, por lo que no se recomienda su uso conjunto. Esto sería extrapolable a otros fármacos que aumenten la motilidad gastrointestinal.

Los antiácidos y sales de calcio pueden disminuir la absorción de fosfomicina.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s medicamento			
	Fosfomicina 3g	Amoxicilina/clavulánico 500/125 mg	Cefuroxima axetilo 250 mg sobres
Precio unitario (PVL+IVA) *	3,06 €	0,09 €	0,74 €
Posología	Dosis única	500/125 mg/8h 3 días	250 mg/12 h 3 días
Coste día	3,06 €	0,27 €	1,48 €
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	3,06 €	0,81 €	4,44€
Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia	2,25 € frente a amoxi/clav - 1,38 € frente a cefuroxima		

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- Fosfomicina en dosis única tiene una eficacia similar a los antibióticos con los que se ha comparado en el tratamiento de la cistitis aguda no complicada en mujeres jóvenes y en la bacteriuria asintomática de la embarazada.
- Puede usarse sin problema en el embarazo (categoría B de la FDA).
- Presenta buen patrón de sensibilidad en los microorganismos en pacientes ingresados, aunque amoxiclavulánico y cefuroxima presentan también buenos patrones²⁰
- Las cistitis agudas en embarazadas y mujeres ancianas se consideran complicadas, por lo que es necesario hacer tratamientos más largos para asegurar la eficacia y evitar recurrencias.
- No existen ensayos clínicos que demuestren la eficacia de dos dosis de fosfomicina separadas 72 horas, esta pauta se basa en una simulación teórica que hasta que no haya datos de ensayos (actualmente el laboratorio fabricante está realizando un estudio con esta pauta) no puede recomendarse; sugiriendo usarse en estos casos las pautas largas de los antibióticos recomendadas en el protocolo de infección urinaria.

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

Se propone incluir en la Guía Farmacoterapéutica para el tratamiento exclusivamente de la cistitis aguda no complicada en mujeres jóvenes y en la bacteriuria asintomática de la embarazada, ambos en dosis única.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Fecha de evaluación por la CFyT: 21/05/08

Fecha de notificación: 01/07/2008

“Decisión adoptada por la CFyT” : **INCLUIR EN LA GFT**

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

- Cistitis agudas no complicadas en mujeres jóvenes en dosis única
- Bacteriuria asintomática de la embarazada en dosis única

ANEXO

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, Ana Lozano Blázquez declara:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores

-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

¹ Ficha técnica especialidad Monurol®

² Patel S, Balfour J, Bryson H. Fosfomicin trometamino. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. *Drugs* 1997; 53(4):637-56.

³ Boerema JB, Willems FT. Fosfomicin trometamol in a single dose versus norfloxacin for seven days in the treatment of uncomplicated urinary tract infections in general practice. *Infection* 1990; 18 Suppl. 1:50-2.

⁴ Selvaggi FP, Ditunno P, Traficante A, et al. Fosfomicin trometamol (Monuril) versus norfloxacin in single dose for adult female uncomplicated UTIs. Multicenter randomized, double-blind study. *Chemotherapy*. 1990;36 Suppl 1:31-3.

⁵ Van Pienbroek E, Hermans J, Kaptein AA, Mulder JD. Fosfomicin trometamol in a single dose versus seven days nitrofurantoin in the treatment of acute uncomplicated urinary tract infections in women. *Pharm World Sci* 1993;15:257-62

⁶ Cooper J, Raeburn AL, Brumfitt W, et al. General practitioner study: fosfomicin trometamol versus amoxicillin clavulanate in acute urinary tract infections. *Chemotherapy*. 1990;36 Suppl 1:24-6.

⁷ Ferraro G, Ambrosi G, Bucci L, Palmieri R, Palmieri G. Fosfomicin trometamol versus norfloxacin in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infections of the elderly. *Chemotherapy*. 1990;36 Suppl 1:46-9.

-
- ⁸ Zinner S. Fosfomicin trometamol versus pipemidic acid in the treatment of bacteriuria in pregnancy. *Chemotherapy*. 1990;36 Suppl 1:50-2.
- ⁹ Sábada B, Azanza JR, García E, Honorato J. Fosfomicina trometamol. Dosis múltiples como pauta larga en el tratamiento de las infecciones urinarias bajas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24 (9):546-50.
- ¹⁰ Patel S, Balfour J, Bryson H. Fosfomicin tromethamine, a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. *Drugs* 1997;53:637-56.
- ¹¹ Stein GE. Single-doset treatment of acute cystitis with fosfomicin tromethamine. *Ann Pharmacother* 1998;32(2):215-9.
- ¹² Nicolle et al. Infectious Diseases society of America Guidelines for the diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. *CID* 2005; 40:pp. 643-654.
- ¹³ ACOG Practice Bulletin n 91. Treatment of urinary tract infections in nonpregnant women. *Obstetrics and Gynecology* 2008; 111 (3):785-93.
- ¹⁴ Viana C, Molina F, Díez M, Castro P. Infección de las vías urinarias en el adulto. *Fisterrae Guía Clínicas* junio 2007. <http://www.fisterra.com/fisterrae/guias.asp?idGuia=106>
- ¹⁵ SEIMC. Protocolos Clínicos SEIMC. Mensa J. Infección urinaria. <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/clinicos/>
- ¹⁶ SEGO. Infección Urinaria y embarazo. Información terapéutica del sistema nacional de salud 2005; 29 (2): 33-9.
- ¹⁷ Royano M, Correas M, Clavo J, Roiz MP, Sangrador A, Casado S. Infecciones del tracto urinario. Boletín de uso racional del medicamento. Srvicios de Farmacia de Atención Primaria. Servicio Cántabro de Salud. 2007 nº4.
- ¹⁸ Lutters M, Vogt N. Duración del tratamiento antibiótico para las infecciones urinarias bajas sintomáticas no complicadas en ancianas (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus, número 4, 2007*. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- ¹⁹ Shortliffe LM, McCue JD. Urinary tract infection at the age extremes: pediatrics and geriatrics . *The American Journal of Medicine* 2002; 113 ,Suppl :1 55 - 66
- ²⁰ Protocolo de tratamiento de la infección del tracto urinario. Comisión de infección Hospitalaria, Profilaxis y Política Antibiótica. Hospital de Cabueñes. Noviembre de 2007.