

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Urifos 3 g granule pro perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Fosfomycinum trometamolium.

Jeden jednodávkový sáček obsahuje fosfomycinum trometamolium 5631 mg, což odpovídá fosfomycinum 3 g.

Pomocná látka se známým účinkem: Jeden jednodávkový sáček obsahuje 1,923 g sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Granule pro perorální roztok.

Bílé až téměř bílé granule v jednodávkovém sáčku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Urifos je indikován (viz bod 5.1):

- k léčbě akutní nekomplikované cystitidy u dospělých a dospívajících žen,
- jako perioperační antibiotická profylaxe při transrektální biopsii prostaty u dospělých mužů.

Je třeba vzít v úvahu oficiální doporučení ke správnému podávání antibakteriálních přípravků.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Akutní nekomplikovaná cystitida u žen a dospívajících dívek (ve věku > 12 let): 3 g fosfomycinu jednorázově

Perioperační antibiotická profylaxe při transrektální biopsii prostaty: 3 g fosfomycinu 3 hodiny před výkonem a 3 g fosfomycinu 24 hodin po výkonu.

Porucha funkce ledvin:

Podávání přípravku Urifos se nedoporučuje u pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 10 ml/min, viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Urifos u dětí mladších 12 let nebyly stanoveny.

Způsob podání

Perorální podání.

V indikaci akutní nekomplikovaná cystitida u žen a dospívajících dívek je třeba přípravek užívat nalačno (přibližně 2-3 hodiny před jídlem nebo 2-3 hodiny po jídle), pokud možno před spaním a po vyprázdnění močového měchýře.

Dávku je třeba rozpustit ve sklenici vody a po přípravě ihned vypít.
Pro návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

Starší pacienti a pacienti s poruchou funkce ledvin

Fosfomycin-trometamol je vylučován zejména ledvinami. Při podávání tohoto antibiotika pacientům s poruchou funkce ledvin je třeba dbát zvýšené opatrnosti (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce

Během léčby fosfomycinem se mohou vyskytnout závažné a někdy i fatální hypersenzitivní reakce, např. anafylaxe nebo anafylaktický šok (viz body 4.3 a 4.8). Pokud k takovým reakcím dojde, musí být léčba fosfomycinem okamžitě přerušena a musejí být zahájena odpovídající urgentní opatření.

Průjem související s bakterií *Clostridioides difficile*

U fosfomycinu byly hlášeny kolitida související s bakterií *Clostridioides difficile* a pseudomembranózní kolitida a jejich závažnost může být mírná až život ohrožující (viz bod 4.8). Proto je důležité vzít v úvahu tuto diagnózu u pacientů s průjmem během podávání fosfomycinu nebo po něm. Je třeba zvážit ukončení léčby fosfomycinem a podávání specifické léčby proti bakteriím *Clostridioides difficile*. Nemají být podávány léčivé přípravky, které inhibují peristaltiku.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Urifos u dětí mladších 12 let nebyly stanoveny. Proto nemá být tento přípravek podáván pacientům v této věkové skupině (viz bod 4.2).

Přetrvávající infekce a pacienti mužského pohlaví

V případě přetrvávajících infekcí se doporučuje důkladné vyšetření a přehodnocení diagnózy, protože příčinou často bývá komplikovaná infekce močových cest nebo výskyt rezistentních patogenů (např. *Staphylococcus saprophyticus*, viz bod 5.1). Infekci močových cest u mužů je třeba obecně považovat za komplikovanou infekci močových cest, pro niž tento přípravek není indikován (viz bod 4.1).

Jeden sáček tohoto léčivého přípravku obsahuje 1,923 g sacharózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpce glukózy a galaktózy nebo se sacharózoisomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metoklopramid

Bylo prokázáno, že souběžné podávání metoklopramidu snižuje koncentraci fosfomycinu v séru a v moči, a proto je třeba se ho vyvarovat.

Podobné účinky mohou mít i jiné léčivé přípravky, které zvyšují gastrointestinální motilitu.

Účinek jídla

Jídlo může oddalovat absorpci fosfomycinu s následným mírným poklesem maximálních hladin v plazmě a koncentraci v moči. Proto se doporučuje užívat léčivý přípravek na lačný žaludek nebo přibližně 2-3 hodiny po jídle.

Specifické problémy týkající se změny INR

U pacientů léčených antibiotiky byly hlášeny četné případy zvýšené aktivity perorálních antikoagulancií. Mezi rizikové faktory patří závažná infekce nebo zánět, věk a celkově špatný zdravotní stav. Za těchto okolností je obtížné určit, zda je změna INR způsobena infekčním onemocněním, nebo jeho léčbou. Častěji se to však týká určitých tříd antibiotik, zejména fluorochinolonů, makrolidů, cyklinů, kotrimoxazolu a některých cefalosporinů.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze na dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Jsou dostupné pouze omezené údaje o bezpečnosti léčby fosfomycinem během 1. trimestru těhotenství (n = 152). Z těchto údajů zatím neplyne žádný bezpečnostní signál pro teratogenitu. Fosfomycin prochází placentou.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Přípravek Urifos má být během těhotenství podáván, pouze pokud je to nezbytně nutné.

Kojení

Fosfomycin se v malém množství vylučuje do mateřského mléka. Pokud je to nezbytně nutné, lze během kojení užít jednu dávku fosfomycinu perorálně.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje u lidí. U samců a samic potkanů nedošlo při perorálním podání fosfomycinu až do dávky 1000 mg/kg/den k poruše fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné zvláštní studie, ale pacienti mají být poučeni, že byly hlášeny případy závratí. U některých pacientů to může mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinky po podání jedné dávky fosfomycin-trometamolu se týkají gastrointestinálního ústrojí, zejména průjem. Tyto příhody obvykle nevyžadují léčbu a spontánně odezní.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V následující tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky, které byly hlášeny při užívání fosfomycin-trometamolu v klinických studiích nebo během peregistračního monitorování přípravku.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle orgánového systému a frekvence podle následující konvence:

velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit)

V každé skupině podle frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v sestupném pořadí podle závažnosti.

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky		
	Časté	Méně časté	Není známo
Infekce a infestace	vulvovaginitida		
Poruchy imunitního systému			anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku a hypersenzitivity (viz bod 4.4)
Poruchy nervového systému	bolest hlavy, závrať		
Gastrointestinální poruchy	průjem, nauzea, dyspepsie, bolest břicha	zvracení	kolitida související s antibiotiky (viz bod 4.4)
Poruchy kůže a podkožní tkáň		vyrážka, kopřivka, svědění	angioedém

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním perorálně užívaným fosfomycinem jsou omezené. Při parenterálním podávání fosfomycinu byly hlášeny případy hypotonie, somnolence, poruchy elektrolytické rovnováhy, trombocytopenie a hypoprotrombinemie.

V případě předávkování musí být pacient sledován (zejména hodnoty elektrolytů v plazmě/séru) a léčba má být symptomatická a podpůrná. K podpoře eliminace léčivé látky močí se doporučuje rehydratace. Fosfomycin je účinně vylučován z těla hemodialýzou s průměrným poločasem eliminace přibližně 4 hodiny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, jiná antibakteriální léčiva

ATC kód: J01XX01

Mechanismus účinku

Fosfomycin vykazuje baktericidní účinek na proliferující patogeny tím, že brání enzymatické syntéze bakteriální buněčné stěny. Fosfomycin inhibuje první stupeň nitrobuněčné syntézy stěny bakteriální buňky blokováním syntézy peptidoglykanů.

Fosfomycin je aktivně transportován do bakteriální buňky prostřednictvím dvou různých transportních systémů (transportní systémy sn-glycerol-3-fosfátu a hexózy-6).

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Omezená data naznačují, že účinek fosfomycinu je s největší pravděpodobností závislý na čase.

Mechanismus vzniku rezistence

Hlavním mechanismem rezistence je chromozomální mutace způsobující změnu bakteriálních transportních systémů fosfomycinu. Další mechanismy rezistence přenášené plasmidy nebo transpozony způsobují enzymatickou inaktivaci fosfomycinu navázáním jeho molekuly na glutathion nebo štěpením vazby uhlíku s fosforem v molekule fosfomycinu.

Zkřížená rezistence

Zkřížená rezistence mezi fosfomycinem a jinými třídami antibiotik není známa.

Hraniční hodnoty testování citlivosti

Evropským výborem pro testování antimikrobiální citlivosti jsou stanoveny následující hraniční hodnoty citlivosti (tabulka hraničních hodnot EUCAST verze 10):

Druh	citlivý	rezistentní
<i>Enterobacterales</i>	≤ 32 mg/ml	> 32 mg/ml

Prevalence získané rezistence

Prevalence získané rezistence u jednotlivých druhů se může lišit geograficky i v čase. Proto jsou nutné lokální informace o stavu rezistence, zejména s cílem zajistit odpovídající léčbu závažných infekcí.

Následující tabulka je založena na údajích z programů epidemiologického dohledu a ze studií. Obsahuje organismy relevantní pro schválené indikace:

Běžně citlivé druhy

Aerobní gramnegativní mikroorganismy

Escherichia coli

Druhy, u nichž může být problémem získaná rezistence

Aerobní grampozitivní mikroorganismy

Enterococcus faecalis

Aerobní gramnegativní mikroorganismy

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Přirozeně rezistentní druhy

Aerobní grampozitivní mikroorganismy

Staphylococcus saprophyticus

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání jednorázové dávky má fosfomycin-trometamol absolutní biologickou dostupnost asi 33-53 %. Rychlost a míru absorpce snižuje jídlo, ale celkové množství léčivé látky vylučované močí zůstává v průběhu času stejné. Průměrná koncentrace fosfomycinu v moči zůstává nad hraniční hodnotou MIC 128 µg/ml minimálně 24 hodin po perorální dávce 3 g nalačno nebo po jídle, ale dosažení maximální koncentrace v moči je zpožděno o 4 hodiny. Fosfomycin-trometamol prochází enterohepatálním oběhem.

Distribuce

Zdá se, že fosfomycin není metabolizován. Fosfomycin je distribuován do tkání, včetně ledvin a močového měchýře. Fosfomycin se neváže na plazmatické proteiny a prochází placentární bariérou.

Eliminace

Fosfomycin se vylučuje nezměněný hlavně ledvinami glomerulární filtrací (v moči se vyskytuje 40-50 % dávky) s biologickým poločasem vylučování přibližně 4 hodiny po perorálním a v menší míře ve stolici (18-28 % dávky). I když jídlo oddaluje absorpci léčiva, celkové množství léčiva vylučovaného močí zůstává v průběhu času stejné.

Zvláštní skupiny pacientů

U pacientů s poruchou funkce ledvin se počas vylučování prodlužuje úměrně stupni poruchy funkce ledvin. Koncentrace fosfomycinu v moči u pacientů s poruchou funkce ledvin je účinná po dobu 48 hodin po podání obvyklé dávky při clearance kreatininu vyšší než 10 ml/min.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity nebo reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Pro fosfomycin nejsou k dispozici žádné údaje o karcinogenitě.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Pomerančové aroma: maltodextrin, monohydrát glukózy, arabská klovatina (E414), kyselina citronová (E330), butylhydroxyanisol (E320).

Sodná sůl sacharinu
Sacharóza
Hydroxid vápenatý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřený sáček: 3 roky.
Po rekonstituci: Roztok musí být okamžitě spotřebován.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Sáček papír/LDPE/Al/LDPE
1 sáček s obsahem 8 g (z čehož 3 g je fosfomycin).
2 sáčky, každý s obsahem 8 g (z čehož 3 g je fosfomycin).
Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Obsah jednoho sáčku má být nasypán do sklenice vody tak, aby vznikl homogenní opalizující roztok. Je-li to nutné, roztok se zamíchá. Roztok se má užít okamžitě po přípravě.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Exeltis Czech s.r.o.
Želetavská 1449/9
140 00 Praha 4 - Michle

Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

15/367/13-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

16. 10. 2013/10. 5. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 9. 2020