

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Welnur 3 g granule pro perorální roztok v sáčku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden sáček obsahuje 3 g fosfomycinu (jako fosfomycin-trometamol).

Pomocné látky se známým účinkem

Jeden sáček obsahuje 2,153 g sacharosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Granule pro perorální roztok v sáčku

Téměř bílé granule s citrusovou příchutí.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Welnur 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), nejlépe před spaním a po vyprázdnění močového měchýře.

Obsah jednoho sáčku se má rozpustit ve sklenici vody a poté ihned vypít.

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 včetně anafylaxe a anafylaktického šoku (viz body 4.3 a 4.8). Pokud k takové reakci 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 Welnur 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 případech 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).

Pomocné látky

Sacharosa

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktosy, malabsorpcí glukosy a galaktosy nebo se sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom sáčku, to znamená, že je v podstatě bez sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metoklopramid

Bylo prokázáno, že současné podávání fosfomycinu s metoklopramidem snižuje koncentrace fosfomycin-trometamolu v séru a moči, proto je třeba se ho vyvarovat.

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

Účinek jídla

Jídlo může zpomalit absorpci fosfomycinu s následným mírným snížením maximálních hladin v plasmě a koncentrace v moči. Proto je výhodné užívat přípravek Welnur nalačno nebo 2 až 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 u 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 Welnur 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

Žádné specifické studie provedeny nebyly, ale pacienti mají být informováni, 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

odezňí.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

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

velmi časté (>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, hypersenzitivita (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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

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

V případě předávkování musí být pacienti sledováni (zejména hodnoty elektrolytů v plazmě/séru)

a léčba má být symptomatická a podpůrná.

Doporučuje se rehydratace k podpoře eliminace léčivé látky močí. 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, jiné antibakteriální látky.

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 11):

Druh	citlivý	rezistentní
<i>Enterobacterales</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l

Referenční metodou pro fosfomycin je ředění agaru. MIC musí být stanoveny v přítomnosti glukosa-6 fosfátu (25 mg/l v médiu).

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 mikrogramů/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

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin se poločas 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.

Starší pacienti

U starších pacientů je clearance fosfomycinu nižší a odpovídá snížené funkci ledvin související s věkem.

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

Sacharosa

Dihydrát sodné soli sacharinu (E 954)

Přírodní pomerančové aroma [složené aroma, přírodní aroma, maltodextrin, arabská klovatina (E 414), kyselina citronová (E 330), natrium-citrát (E 331), butylhydroxyanisol (E 320)]

Mandarinkové aroma v prášku [složené aroma, přírodní aroma, maltodextrin, arabská klovatina (E 414), kyselina citronová (E 330), natrium-citrát (E 331)]

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Sáček z třívrstvé fólie papír/hliník/polyethylen v krabičce. Krabička obsahuje 1 nebo 2 sáčky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Egis Pharmaceuticals PLC

1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.

Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/093/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 5. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 5. 2023