

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Cisof 3 g prašek za peroralno raztopino

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vrečica vsebuje 5,631 g trometamolijevega fosfomicinata, kar ustreza 3 g fosfomicina.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena vrečica vsebuje 2,2 g saharoze (E474), glejte poglavje 4.4.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za peroralno raztopino.

Bel ali skoraj bel prašek z okusom pomaranče.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Trometamolijev fosfomicinat je indiciran za zdravljenje akutnih nezapletenih okužb spodnjih sečil pri odraslih ženskah in mladostnicah, starih vsaj 12 let (glejte poglavje 5.1).

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih učinkovin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli (s telesno maso nad 50 kg)

Enkratni odmerek 3 g.

Pediatrična populacija

Mladostnice, stare od 12 do 18 let (s telesno maso nad 50 kg): Enkratni odmerek 3 g.

Varnost in učinkovitost fosfomicina pri otrocih, mlajših od 12 let, nista bili dokazani. Zdravilo ni priporočljivo za otroke, mlajše od 12 let.

Starejši

Prilagajanje odmerka pri starejših bolnicah ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Pri bolnicah z očistkom kreatinina ≥ 10 ml/min prilagajanje odmerka ni potrebno. Fosfomicin se ne sme uporabljati pri očistku kreatinina < 10 ml/min. Glejte poglavji 4.4 in 5.2.

Jetrna okvara

Pri bolnicah z jetrno okvaro ni na voljo nobenih podatkov. Prilagajanje odmerka ni potrebno, kar kaže, da se fosfomicin v jetrih ne presnavlja v pomembnejšem obsegu.

Način uporabe

Fosfomicin se uporablja peroralno. Treba ga je vzeti približno 2 uri pred obrokom ali 2 uri po njem, najbolje pred spanjem in po praznjenju mehurja.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila glejte poglavje 6.6. Vsebino vrečice je treba raztopiti v kozarcu vode (pribl. 150–200 ml) in takoj popiti.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med zdravljenjem s fosfomicinom se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaksijo in anafilaktičnim šokom, ki so lahko smrtno nevarne (glejte poglavje 4.8). Če se takšna reakcija pojavi, jo je treba ustrezno zdraviti in fosfomicin se ne sme uporabiti nikoli več.

Pri uporabi skoraj vseh protibakterijskih učinkovin, vključno s trometamolijevim fosfomicinatom, so poročali o driski, povezani z antibiotiki, ki lahko sega od blage driske do kolitisa s smrtnim izidom. Driska, zlasti huda, trdovratna in/ali krvava, ki se pojavi med zdravljenjem s fosfomicinom ali po njem (vključno z nekaj tedni po zdravljenju), je lahko simptom bolezni, povezane z bakterijo *Clostridium difficile* (CDAD – *Clostridium difficile-associated disease*). Zato je pri bolnicah, pri katerih se med zdravljenjem ali po zdravljenju s fosfomicinom pojavi huda driska, pomembno razmisliti o tej diagnozi. Pri domnevnem ali potrjenem CDAD je treba brez odlašanja uvesti ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.8). V tej klinični situaciji so protiperistaltična zdravila kontraindicirana.

To zdravilo vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem sukraze/izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost fosfomicina pri otrocih, mlajših od 12 let, nista bili dokazani. Zdravilo ni priporočljivo za otroke, mlajše od 12 let.

Ledvična insuficienca

Koncentracije fosfomicina v urinu ostajajo učinkovite še 48 ur po običajnem odmerku, če je očistek kreatinina nad 10 ml/min. Vendar pa so klinični podatki o učinkovitosti fosfomicina pri bolnikih z ledvično okvaro omejeni.

Fosfomicin ni priporočljiv za bolnice na hemodializi, saj fosfomicin pri tej skupini bolnic ni učinkovit.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasno dajanje metoklopramida dokazano znižuje koncentracije fosfomicina v serumu in urinu. Zato je priporočljiv časovni zamik med uporabljenima učinkovinama (približno 2–3 ure). Druga zdravila, ki povečujejo motiliteto prebavil, lahko povzročijo podobne učinke.

Hrana lahko podaljša čas do absorpcije fosfomicina in posledično povzroči rahlo znižanje najvišjih ravni v plazmi in urinu. Zato je zdravilo najbolje vzeti približno 2 uri pred obrokom ali 2 uri po njem.

Posebne težave glede spremenjenega INR

Pri bolnikih, ki so prejeli antibiotike, so poročali o številnih primerih povečane aktivnosti antagonistov vitamina K. Dejavniki tveganja vključujejo okužbo ali vnetje, starost in slabo splošno zdravstveno stanje. V teh okoliščinah je težko ugotoviti, ali je spremenjena vrednost INR posledica infekcijske bolezni ali njenega zdravljenja. Vendar pa so nekateri razredi antibiotikov s tem pogostejše povezani, zlasti: fluorokinoloni, makrolidi, ciklini, kotrimoksazol in določeni cefalosporini.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

O učinku na plodnost v študijah na živalih niso poročali. Podatkov pri ljudeh ni na voljo.

Nosečnost

O učinkovitosti fosfomicina med nosečnostjo je na voljo veliko podatkov. O varnosti pri nosečnicah je na voljo samo zmerna količina podatkov, ki pa ne kažejo, da bi trometamolijev fosfomicinat povzročal malformacije ali toksičnost za plod/novorojenčka. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Fosfomicin se sme med nosečnostjo uporabljati samo, če je jasno indicirano.

Dojenje

Fosfomicin se izloča v materino mleko v majhnih koncentracijah.

Učinek fosfomicina na novorojenčke/dojenčke ni znan. Zdravilo se izloči v 24 urah, zato se po enkratnem odmerku 3 g fosfomicina lahko dojenje nadaljuje po 24 urah.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Posebne študije niso bile opravljene, vendar je treba bolnicam povedati, da so poročali o omotici, kar lahko vpliva na njihovo sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki po enkratnem dajanju trometamolijevega fosfomicinata vključujejo prebavne učinke, zlasti drisko. Ti dogodki so običajno omejenega trajanja in spontano izzvenijo.

V spodnji preglednici so prikazani neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi fosfomicina v kliničnih preskušanjih ali v obdobju trženja.

Kategorije pogostnosti so prikazane po naslednjem dogovoru:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)
 pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
 občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
 redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
 zelo redki ($\leq 1/10.000$)
 neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V vsaki pogostnostni skupini so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Neželeni učinek			
	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Infekcijske in parazitske bolezni	vulvovaginitis			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		levkopenija, trombocitoza		
Bolezni imunskega sistema				anafilaktične reakcije, vključno z anafilaktičnim šokom, preobčutljivost
Bolezni živčevja	glavobol, omotica	parestezija		optični nevritis
Bolezni srca			tahikardija	
Žilne bolezni				hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				astma
Bolezni prebavil	driska, navzea, dispepsija	bruhanje, bolečine v trebuhu		kolitis, povezan z antibiotiki (glejte poglavje 4.4)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišane vrednosti transaminaz		
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, urtikarija, pruritus		angioedem, toksična epidermalna nekroliza
Splošne motnje in spremembe na mestu aplikacije	astenija	utrujenost		

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8

2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri bolnikih, ki so vzeli prevelik odmerek fosfomicina, so opazili naslednje učinke: poslabšanje vestibularne funkcije, okvaro sluha, kovinski okus in splošen upad zaznavanja okusa. Ob prevelikem odmerjanju mora biti zdravljenje simptomatsko in podporno. Za pospešitev ledvičnega izločanja fosfomicina mora bolnik piti večje količine vode.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij – druge protimikrobne učinkovine
Oznaka ATC: J01XX01

Mehanizem delovanja

Zdravilo vsebuje trometamolijev fosfomicinat, širokospektralni baktericidni antibiotik. Deluje na prvo stopnjo sinteze bakterijske celične stene. Ker je analog fosfoenolpiruvata, zavira encim fosfoenolpiruvat-transferazo in tako ireverzibilno zavre kondenzacijo uridin-difosfat-N-acetilglukozamina s p-enolpiruvatom, ki je ena prvih stopenj v sintezi bakterijske celične stene. Zavira tudi pritrdjanje bakterij na sluznico mehurja, kar je lahko dejavnik predispozicije za ponovno okužbo. Trometamolijev fosfomicinat deluje proti po Gramu pozitivnim in Gramu negativnim organizmom, ki jih pogosto izolirajo pri okužbah sečil.

Mehanismi odpornosti

Pojav odpornosti *in vitro* povzroča mutacija v kromosomskih genih *gIpT* in *uhp*, ki nadzorujeta prenos L- α -glicerofosfata oziroma heksoza-fosfata. Mehanizem delovanja zagotavlja razlago za odsotnost navzkrižne odpornosti z drugimi antibiotiki in sinergijo z drugimi razredi antibiotikov, kot so β -laktamski antibiotiki.

Mejne vrednosti

Za fosfomicin so po EUCAST opredeljene naslednje mejne vrednosti za aerobne bakterije:
Enterobakterije: občutljive ≤ 32 mg/l, odporne > 32 mg/l¹

¹ Referenčna metoda za fosfomicin je metoda dilucije v agarju. Vrednosti MIK je treba določiti v prisotnosti glukoza-6-fosfata (25 mg/ml) v gojišču. Pri komercialnih sistemih upoštevajte navodila proizvajalca.

Prevalenca pridobljene odpornosti pri izbrani vrsti se lahko razlikuje geografsko in časovno; zaželeno so lokalne informacije o odpornosti, zlasti pri zdravljenju hudih okužb. Po potrebi je treba poiskati strokovni nasvet, kadar je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je uporabnost zdravila pri vsaj nekaterih vrstah okužb vprašljiva.

Pogosto občutljive vrste (razdeljene na aerobne in anaerobne bakterije)

Escherichia coli

Enterobacter cloacae

Staphylococcus saprophyticus

Enterococcus spp.

Vrste, pri katerih pridobljena odpornost lahko pomeni težavo (razdeljene na aerobne in anaerobne bakterije)

Proteus mirabilis

Klebsiella spp.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem dajanju in absorpciji se trometamolijev fosfomicinat pretvori v prosto kislino fosfomicin. Najvišje koncentracije v plazmi so dosežene v približno 2 urah po dajanju. Absolutna biološka uporabnost je približno 37 %.

Jemanje s hrano zmanjša hitrost absorpcije ($t_{\max} = 4$ ure) in obseg absorpcije za 15 %.

Porazdelitev

Fosfomicin se porazdeli v ledvice, steno mehurja, prostato in semenske mešičke. V 24 do 48 urah po peroralnem dajanju so koncentracije fosfomicina v urinu presegale MIK.

Fosfomicin se ne veže na plazemske beljakovine in lahko prehaja skozi placento.

Izločanje

Fosfomicin se izloča nespremenjen z urinom in blatom. Po peroralnem dajanju trometamolijevega fosfomicinata je bil celokupni telesni očistek fosfomicina (Cl_t) $16,9 \pm 3,5$ l/h, povprečni ledvični očistek (Cl_r) fosfomicina pa $6,3 \pm 1,7$ l/h. Približno 38 % odmerka (kar ustreza 3 gramom fosfomicina) se izloči z urinom, 18 % pa z blatom. Po intravenskem dajanju je bila srednja vrednost Cl fosfomicina $6,1 \pm 1,0$ l/h, Cl_r pa $5,5 \pm 1,2$ l/h. V 2–4 urah po enkratnem peroralnem odmerku (ki je ustrezal 3 g fosfomicina) na tešče je bila dosežena povprečna raven fosfomicina v urinu 706 ± 466 µg/ml. Srednja raven fosfomicina v vzorcih urina, odvzetih 72–84 ur po enkratnem odmerku trometamolijevega fosfomicinata (ki je ustrezal 3 gramom fosfomicina), je bila 10 µg/ml. Po peroralnem odmerku trometamolijevega fosfomicinata (ki je ustrezal 3 gramom fosfomicina) z obrokom z veliko vsebnostjo maščob je bila po 6–8 urah dosežena povprečna raven fosfomicina v urinu 537 ± 252 µg/ml. Čeprav se je hitrost izločanja z urinom ob jemanju s hrano zmanjšala, je bila kumulativna količina fosfomicina v urinu 1118 ± 201 mg (s hrano) v primerjavi s 1140 ± 238 mg (na tešče). Poleg tega so koncentracije v urinu v enakem obdobju 26 ur ostale vsaj na ravni 100 µg/ml, kar kaže, da se trometamolijev fosfomicinat lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Po peroralnem dajanju trometamolijevega fosfomicinata je bil srednji razpolovni čas ($t_{1/2}$) $5,7 \pm 2,8$ ure.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Glede na omejene podatke o 24-urni koncentraciji zdravila v urinu pri starejših preiskovancih niso opazili razlik v izločanju fosfomicina z urinom. Pri starejših ni potrebno prilagajanje odmerka.

Spol

Razlik v farmakokinetiki fosfomicina med moškimi in ženskami ni.

Ledvična okvara

Pri petih anuričnih bolnikih na hemodializi je $t_{1/2}$ fosfomicina med hemodializo znašal 40 ur. Pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične okvare (z očistkom kreatinina v razponu med 54 ml/min in 7 ml/min) se je $t_{1/2}$ fosfomicina podaljšal z 11 ur na 50 ur. Odstotek fosfomicina, izločenega z urinom, se je znižal z 32 % na 11 %, kar kaže, da ledvična okvara pomembno zmanjša izločanje fosfomicina. Povezava med farmakokinetičnimi parametri in ledvičnim očistkom je linearna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, toksičnosti za razmnoževanje in razvoj ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študij kancerogenosti fosfomicina niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza (E474)

natrijev saharinat (E954)

okus pomaranče (vsebuje etilbutirat, linalol, arabski gumi (E414), glukozo monohidrat, maltodekstrin, BHA (E320), etilheksanoat, izoamilheksanoat, naravni citral, izoamilacetat, nerol, naravno eterično olje pomaranče in naravno eterično olje limone)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po rekonstituciji: Rekonstituirano raztopino je treba uporabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek je zapakiran v vrečice iz papirja/polietilena/alumunija/polietilena.

Ena vrečica vsebuje 8,0 g praška.

Velikosti pakiranj: 1 ali 2 vrečici.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Prašek iz vrečice je treba raztopiti v kozarcu vode (pribl. 150–200 ml) in zaužiti takoj, ko se raztopi. Rekonstituirana raztopina je bistra in ne vsebuje neraztopljenih delcev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/19/02554/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. 2. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23.05.2019