

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 in do 14,5 mg glukoze (v obliki monohidrata).

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

Zdravilo Cisof je indicirano za zdravljenje akutnega, nezapletenega cistitisa pri ženskah in mladostnicah (glejte poglavje 5.1).

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih učinkovin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Akuten, nezapleten cistitis pri ženskah in mladostnicah (> 12 let starosti): enkratno odmerek 3 g fosfomicina.

Okvara ledvic:

Uporaba zdravila Cisof ni priporočljiva pri bolnikih z okvaro ledvic (očistek kreatinina < 10 ml/min, glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Cisof pri otrocih, mlajših od 12 let, še nista bili dokazani.

Način uporabe

peroralna uporaba

Pri indikaciji akutni, nezapleten cistitis pri ženskah in mladostnicah je treba zdravilo vzeti na prazen želodec (približno 2–3 ure pred obrokom ali 2–3 ure po njem), najbolje pred spanjem in po izpraznitvi mehurja.

Odmerek je treba raztopiti v kozarcu vode in ga takoj spiti.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivostne reakcije

Med zdravljenjem s fosfomicinom se lahko pojavijo resne in včasih smrtne preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilakso in anafilaktičnim šokom (glejte poglavji 4.3 in 4.8). Če se pojavijo takšne reakcije, je treba zdravljenje s fosfomicinom takoj prekiniti in uvesti ustrezne urgentne ukrepe.

Driska, povezana s *Clostridioides difficile*

Pri fosfomicinu poročajo o kolitisu in psevdomembranskem kolitisu, povezanima z bakterijo *Clostridioides difficile*, ki lahko po resnosti segata od blage do življenjsko nevarne oblike (glejte poglavje 4.8). Zato je pomembno, da pri bolnikih, ki dobijo drisko med dajanjem fosfomicina ali po tem, pomislite na to diagnozo. Razmisliti je treba o prekinitvi zdravljenja s fosfomicinom in o dajanju zdravljenja, specifičnega za bakterijo *Clostridioides difficile*. Zdravil, ki ovirajo peristaltiko, se ne sme uporabiti.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Cisof pri otrocih, mlajših od 12 let, še nista bili dokazani. Zato tega zdravila ne smete uporabljati v tej starostni skupini (glejte poglavje 4.2).

Trdovratne okužbe in moški bolniki

V primeru trdovratne okužbe je priporočljiv temeljit pregled in ponovna ocena diagnoze, saj je to pogosto posledica zapletenih okužb sečil ali prevalence odpornih povzročiteljev (npr. *Staphylococcus saprophytius*, glejte poglavje 5.1). Na splošno je treba okužbe sečil pri moških bolnikih upoštevati kot zapleteno okužbo sečil, za katero to zdravilo ni indicirano (glejte poglavje 4.1).

Zdravilo Cisof vsebuje saharozo, glukozo in natrij

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

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vrečico, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Metoklopramid:

Dokazano je bilo, da sočasna uporaba metoklopramida zmanjšuje koncentracije fosfomicina v serumu in urinu, zato se ji je treba izogniti.

Druga zdravila, ki povečujejo peristaltiko v prebavilih, lahko povzročijo podobne učinke.

Vpliv hrane:

Hrana lahko zakasni absorpcijo fosfomicina s posledičnim zmanjšanjem najvišjih ravni v plazmi in koncentracij v urinu. Zato je treba zdravilo vzeti na prazen želodec ali približno 2–3 ure po obroku.

Posebni pomisleki, povezani s spremembo INR:

Pri bolnikih, ki so prejeli antibiotike, so poročali o številnih primerih povečane aktivnosti peroralnih antikoagulantov. Dejavniki tveganja vključujejo hudo okužbo ali vnetje, starost in slabo splošno zdravstveno stanje. V teh okoliščinah je težko določiti, ali je sprememba INR posledica okužbe ali zdravljenja. Vendar pa so nekatere skupine antibiotikov s tem pogosteje povezane, zlasti: fluorokinoloni, makrolidi, ciklini, kotrimoksazol in določeni cefalosporini.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost:

Za 1. trimesečje so na voljo le omejeni podatki o varnosti zdravljenja s fosfomicinom (n = 152). Ti podatki za sedaj ne vzbujajo razloga za zaskrbljenost glede varnosti, kar zadeva teratogenost. Fosfomicin prehaja skozi placento.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo Cisof se lahko med nosečnostjo uporablja le, če je to nujno potrebno.

Dojenje:

Fosfomicin se v majhnih količinah izloča v materino mleko. Če je nujno potrebno, se lahko med dojenjem uporabi enkratni peroralni odmerek fosfomicina.

Plodnost:

Podatki za ljudi niso na voljo. Pri samcih in samicah podgan peroralno dajanje fosfomicina do 1000 mg/kg/dan ni vplivalo na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Posebne študije niso bile opravljene, vendar je treba bolnikom povedati, da so poročali o omotici. To lahko pri nekaterih bolnikih vpliva na njihovo sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželjeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki po dajanju enkratnega odmerka trometamolijevega fosfomicinata prizadenejo prebavila, večinoma pa gre za drisko. Trajanje teh učinkov je običajno omejeno in spontano izzvenijo.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

V naslednji preglednici so prikazani neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi trometamolijevega fosfomicinata, bodisi iz kliničnih preskušanj ali iz obdobja trženja.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:

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 ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Neželeni učinek		
	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	vulvovaginitis		
Bolezni imunskega sistema			anafilaktične reakcije, vključno z anafilaktičnim šokom, preobčutljivost (glejte poglavje 4.4.)
Bolezni živčevja	glavobol, omotica		
Bolezni prebavil	diareja, navzea, dispepsija, bolečine v trebuhu	bruhanje	kolitis, povezan z antibiotiki (glejte poglavje 4.4)
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, urtikarija, pruritus	angioedem

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

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem peroralnega fosfomicina so omejene. Pri parenteralni uporabi fosfomicina so poročali o primerih hipotonije, somnolence, motenj elektrolitov, trombocitopenije in hipoprotrombinemije.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika spremljati (zlasti ravni elektrolitov v plazmi/serumu), zdravljenje pa mora biti simptomatsko in podporno. Priporoča se rehidracija za spodbujanje izločanja učinkovine z urinom. Hemodializa učinkovito odstrani fosfomicin iz telesa s povprečno razpolovno dobo izločanja približno 4 ure.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij; druge protimikrobne učinkovine

Oznaka ATC: J01XX01

Mehanizem delovanja

Fosfomicin ima baktericidni učinek na proliferacijo patogenov, tako da prepreči encimsko sintezo bakterijske celične stene. Fosfomicin zavira prvo stopnjo intracelične sinteze bakterijske celične stene, tako da zavira sintezo peptidoglikana.

Fosfomicin se aktivno prenaša v bakterijsko celico z dvema različnima sistemoma prenosa (sistema prenosa sn-glicerol-3-fosfat in heksoza-6).

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Omejeni podatki kažejo, da je učinek fosfomicina najverjetneje odvisen od časa.

Mehanizem odpornosti

Glavni mehanizem odpornosti je kromosomska mutacija, ki povzroča spremembo bakterijskih sistemov za prenos fosfomicina. Dodatni mehanizmi odpornosti, ki jih posredujejo plazmidi ali transpozoni, povzročajo encimsko inaktivacijo fosfomicina z vezavo molekule na glutation ali s cepitvijo vezi ogljik-fosfor v molekuli fosfomicina.

Navzkrižna odpornost

Navzkrižna odpornost med fosfomicinom in drugimi antibiotiki ni znana.

Mejne vrednosti testiranja občutljivosti

Mejne vrednosti občutljivosti, ki jih je določil Evropski odbor za testiranje občutljivosti na antibiotike (EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), so naslednje (preglednica mejnih vrednosti po EUCAST, različica 10):

vrsta	občutljiva	odporna
<i>Enterobacterales</i>	≤ 32 mg/ml	> 32 mg/ml

Prevalenca pridobljene odpornosti

Prevalenca pridobljene odpornosti posamezne vrste se lahko razlikuje geografsko in glede na časovno obdobje. Zato so potrebne lokalne informacije o stanju odpornosti, zlasti za zagotovitev ustreznega zdravljenja hudih okužb.

Naslednja preglednica temelji na podatkih iz programov spremljanja zdravila in iz študij. Obsega organizme, ki so pomembni za odobrene indikacije:

Pogosto občutljive vrste

Aerobni gramnegativni mikroorganizmi

Escherichia coli

Vrste, pri katerih je pridobljena odpornost lahko težava

Aerobni grampozitivni mikroorganizmi

Enterococcus faecalis

Aerobni gramnegativni mikroorganizmi

Klebsiella pneumonia

Proteus mirabilis

Inherentno odporne vrste

Aerobni grampozitivni mikroorganizmi

Staphylococcus saprophyticus

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost trometamolijevega fosfomicinata po peroralni uporabi enkratnega odmerka je približno 33–53 %. Hitrost in obseg absorpcije se zmanjšata s hrano, vendar pa je celotna količina učinkovine, ki se v določenem času izloči v urinu, enaka. Povprečne koncentracije fosfomicina v sečilih ostajajo nad prazno vrednostjo MIK 128 µg/ml vsaj 24 ur po 3 g peroralnem odmerku, zaužitem na tešče ali po obroku, vendar pa se čas za doseganje največjih koncentracij v urinu podaljša za 4 ure. Trometamolijev fosfomicinat je podvržen enterohepatični recirkulaciji.

Porazdelitev

Kaže, da se fosfomicin ne presnavlja. Fosfomicin se porazdeli v tkivih, vključno z ledvicami in steno sečnega mehurja. Fosfomicin se ne veže na plazemske beljakovine in prehaja skozi posteljico.

Izločanje

Fosfomicin se izloča nespremenjen zlasti skozi ledvice z glomerulno filtracijo (40–50 % odmerka se pojavi v urinu) z razpolovnim časom izločanja približno 4 ure po peroralni uporabi, v manjši meri pa v blatu (18–28 % odmerka). Čeprav hrana zakasni absorpcijo, je skupna količina izločenega zdravila v določenem času enaka.

Posebne populacije

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic se razpolovni čas izločanja poveča sorazmerno s stopnjo ledvične insuficience. Koncentracije v urinu pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ostanejo na učinkovni ravni še 48 ur po običajnem odmerku, če je očistek kreatinina nad 10 ml/min.

Pri starejših ljudeh se očistek fosfomicina zmanjša glede na starost in delovanje ledvic.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Podatki o kancerogenosti za fosfomicin niso na voljo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza (E 474)

natrijev saharinat (E 954)

okus pomaranče (vsebuje etilbutirat, linalol, arabski gumi (E 414), glukozo monohidrat, maltodekstrin, BHA (E 320), 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 za peroralno raztopino je pakiran v vrečice iz papirja/polietilena/aluminija/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 zavrzite 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. 8. 2020