

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Uromaste, 2 g, granulat do sporządzania roztworu doustnego

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda saszetka jednodawkowa zawiera 2 g fosfomycyny (w postaci fosfomycyny z trometamolem).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda saszetka jednodawkowa zawiera 1,477 g sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat do sporządzania roztworu doustnego

Biały lub prawie biały granulat bez grudek lub cząstek stałych, w saszetce jednodawkowej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Uromaste jest wskazany do leczenia ostrego niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego spowodowanego przez bakterie wrażliwe na fosfomycynę (patrz punkt 5.1) u dziewcząt w wieku od 6 do 11 lat.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

*Dziewczęta (w wieku od 6 do 11 lat)*

W leczeniu ostrego niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego – stosować 1 saszetkę (2 g) jako jednorazową dawkę.

Ten produkt leczniczy jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat (patrz punkt 4.3).

*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Ten produkt leczniczy jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min) oraz u pacjentów poddawanych zabiegom hemodializy (patrz punkt 4.3).

##### Sposób podawania

Podanie doustne

Produkt Uromaste należy przyjmować około 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku; patrz punkt 4.5.

Produkt należy przyjmować na pusty żołądek, najlepiej przed snem, po opróżnieniu pęcherza moczowego.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6. Otrzymany roztwór jest lekko mętnym, białawym płynem o owocowym smaku (pomarańczowo-mandarynkowym). Gotowy roztwór należy natychmiast wypić.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min).
- Pacjenci poddawani zabiegom hemodializy.
- Dzieci poniżej 6 lat.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Podczas leczenia fosfomycyną mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja i wstrząs anafilaktyczny, mogące zagrażać życiu (patrz punkt 4.8). W razie wystąpienia takiej reakcji nigdy nie należy ponownie podawać fosfomycyny oraz należy zastosować odpowiednie leczenie.

Wystąpienie ostrej i uporczywej biegunki podczas lub po antybiotykoterapii może być objawem zapalenia jelita grubego związanego ze stosowaniem antybiotyków. Najpoważniejszą postacią tej choroby jest rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.8).

W przypadku rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego należy niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie. W takiej sytuacji przeciwwskazane są leki hamujące perystaltykę jelit.

#### Ważne informacje o substancjach pomocniczych

Ten Produkt leczniczy zawiera 1,477 g sacharozy w każdej saszetce. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Wykazano zmniejszenie niezbędnego wysokiego stężenia fosfomycyny w moczu podczas jednoczesnego stosowania metoklopramidu i fosfomycyny z trometamolem. W związku z tym zaleca się przyjmowanie tych dwóch leków w odstępie wynoszącym 2 – 3 godziny.

Pokarm może opóźnić wchłanianie fosfomycyny, powodując nieznaczne zmniejszenie jej maksymalnego stężenia we krwi oraz w moczu; w związku z tym ten produkt leczniczy należy przyjmować na czczo 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku.

Szczególne problemy związane ze zmianami wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. international normalized ratio – INR).

U pacjentów poddawanych antybiotykoterapii opisywano wiele przypadków zwiększonej aktywności antagonistów witaminy K. Czynniki ryzyka obejmują ciężkie zakażenie lub zapalenie, wiek i zły ogólny stan zdrowia. W tych okolicznościach trudno ustalić, czy zmiana wartości wskaźnika INR wywołana została chorobą zakaźną czy jej leczeniem. Jednakże niektóre grupy antybiotyków częściej mają z tym związek i są to w szczególności: fluorochinolony, makrolidy, cykliny, ko-trymoksazol i niektóre cefalosporyny.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża

Brak odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań klinicznych dotyczących stosowania fosfomycyny u kobiet w okresie ciąży. Fosfomycyna przenika przez łożysko. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na reprodukcję.

Podczas ciąży fosfomycynę należy stosować tylko w przypadku zdecydowanej konieczności.

##### Karmienie piersią

Fosfomycyna przenika do mleka kobiecego w niewielkiej ilości. U dziecka karmionego piersią mogą wystąpić biegunka i zakażenia grzybicze błony śluzowej, a także uczulenie.

Kobiety karmiące piersią powinny być leczone fosfomycyną tylko w przypadku zdecydowanej konieczności.

##### Płodność

U szczurów nie stwierdzono wpływu na płodność po zastosowaniu dawek do 1000 mg/kg mc. na dobę.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Uromaste może powodować zawroty głowy i dlatego może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Pacjentom nie zaleca się prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie maszyn, dopóki nie mają pewności, czy ten produkt leczniczy nie ma wpływu na ich zdolność wykonywania tych czynności.

#### 4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, zgodnie z konwencją MedDRA:

Bardzo często	( $\geq 1/10$ );
Często	( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ );
Niezbyt często	( $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$ );
Rzadko	( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ );
Bardzo rzadko	( $< 1/10\ 000$ );
Częstość nieznana	(nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane			
	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ )	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie sromu i pochwy		Nadkażenie bakteryjne	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość aplastyczna	Zwiększenie liczby eozynofili, Wybroczyny
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny, nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				Zmniejszenie apetytu
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, Zawroty głowy	Parestezje		

Zaburzenia oka				Pogorszenie widzenia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Duszność, Skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, Nudności	Wymioty, Ból brzucha		Zapalenie jelita grubego wywołane przez <i>Clostridium difficile</i> (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej we krwi
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, Pokrzywka, Świąd		Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				Zapalenie żył w miejscu podania leku

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C  
02-222 Warszawa  
tel. + 48 22 49 21 301,  
faks: + 48 22 49 21 309,  
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Po przedawkowaniu obserwowano u pacjentów następujące objawy: uszkodzenie narządu przedsionkowego, zaburzenia słuchu, metaliczny posmak w ustach i ogólne zaburzenia odczuwania smaku.

Nie ma specyficznej odtrutki. W razie potrzeby należy zastosować leczenie objawowe. W przypadku doustnego przedawkowania należy zwiększyć wydalanie leku z moczem podając doustnie odpowiednią ilość płynów.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego; inne leki przeciwbakteryjne; kod ATC: J01XX01.

### Mechanizm działania

Fosfomicyna jest strukturalnym analogiem fosfoenolopirogronianu. Hamuje aktywność transferazy fosfoenolopirogronianowej, która katalizuje tworzenie kwasu N-acetylomuraminowego z N-acetyloglukozaminy i fosfoenolopirogronianu. Kwas N-acetylomuraminowy jest potrzebny do syntezy peptydoglikanu – podstawowego składnika ściany komórkowej bakterii. Głównym mechanizmem działania fosfomicyny jest działanie bakteriobójcze.

### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Skuteczność działania zależy przede wszystkim od długości czasu, podczas którego stężenie substancji czynnej jest powyżej minimalnego stężenia hamującego (ang. minimum inhibitory concentration – MIC) dla danego drobnoustroju.

### Mechanizm oporności

Oporność na fosfomicynę może opierać się na poniższych mechanizmach:

- Fosfomicyna jest dopuszczana do komórki bakteryjnej za pośrednictwem dwóch różnych układów aktywnego transportu (układu glicerolo-3-fosforanu i heksozy-6). U *Enterobacteriaceae* układ transportowy glicerolo-3-fosforanu może być tak zmieniony, że fosfomicyna nie jest już transportowana do komórki.
- Inny, kodowany plazmidem mechanizm występujący u *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.* oraz *Acinetobacter spp.* oparty jest na obecności swoistego białka, pod wpływem którego fosfomicyna jest metabolizowana i wiązana z glutationem (GSH).
- Kodowana plazmidem oporność na fosfomicynę występuje również u gronkowców. Dokładny mechanizm tej oporności nie został dotychczas wyjaśniony.

Oporność krzyżowa fosfomicyny z innymi grupami antybiotyków nie jest znana.

### Stężenia graniczne (ang. breakpoints)

Badanie fosfomicyny jest wykonywane za pomocą standardowych rozcieńczeń seryjnych. Wyniki ocenia się na podstawie wartości stężeń granicznych dla fosfomicyny. Poniższe minimalne stężenia hamujące (MIC) określono dla wrażliwych i opornych drobnoustrojów:

Stężenia graniczne ustalone przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości Drobnoustrojów (ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST) (wersja 5.0 01.01.2015):

Drobnoustrój	Stężenie graniczne MIC (mg/L)	
	<b>W (wrażliwy)</b>	<b>O (oporny)</b>
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 32	> 32

### *Wrażliwość mikrobiologiczna*

Występowanie nabytej oporności wybranych gatunków może zmieniać się w zależności od położenia geograficznego i czasu. Wymagane jest zatem uzyskiwanie lokalnej informacji dotyczącej oporności – szczególnie na potrzeby właściwego leczenia ciężkich zakażeń. Jeżeli istnieją wątpliwości co do skuteczności fosfomicyny z powodu lokalnej oporności, należy skonsultować leczenie ze specjalistami. Szczególnie w przypadku ciężkiego zakażenia lub nieskutecznego leczenia zaleca się przeprowadzenie diagnostyki mikrobiologicznej, mającej na celu określenie drobnoustroju i jego wrażliwości na fosfomicynę.

Poniższe informacje przedstawiają jedynie przybliżone dane na temat prawdopodobieństwa wrażliwości lub jej braku na fosfomicynę u drobnoustrojów.

<b>Gatunki zwykle wrażliwe:</b>
<b>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<b>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</b>
<i>Escherichia coli</i>

<b>Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej:</b>
<b>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</b>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<b>Drobnoustroje o oporności wrodzonej:</b>
<b>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</b>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Fosfomycyna z trometamolem wchłania się umiarkowanie po podaniu doustnym.

Maksymalne stężenie fosfomycyny w surowicy wynosi około 30 mg/l i występuje po 2 – 3 godzinach od podania.

### Dystrybucja

Maksymalne stężenia w moczu powyżej 2000 mg/l są mierzone po 2 – 4 godzinach od podania. Stężenia powyżej hipotetycznego minimalnego stężenia hamującego dla drobnoustrojów odpowiedzialnych za zakażenia układu moczowego są utrzymywane przez co najmniej 36 godzin. Biodostępność fosfomycyny z trometamolem, wyrażona jako ilość fosfomycyny wykrywanej w moczu po podaniu doustnym, waha się w zakresie 32% – 54%. Biodostępność fosfomycyny z trometamolem (p.o.) w porównaniu z fosfomycyną sodową (iv.) pod względem stosunku AUC p.o./AUC iv. dla 50 mg/kg fosfomycyny wynosi 40,6%.

### Metabolizm

Fosfomycyna jest wydalana głównie w postaci niezmienionej z moczem, co skutkuje bardzo wysokimi jej stężeniami w moczu w ciągu 2 – 4 godzin po podaniu. Stężenia terapeutyczne w moczu są zwykle utrzymywane przez co najmniej 36 godzin

### Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji waha się w zakresie 3 – 4 godziny. Fosfomycyna jest wydalana w prawie niezmienionej postaci poprzez filtrację kłębuszkową z moczem.

W przypadku zaburzeń czynności nerek wydzielanie nerkowe substancji czynnej jest opóźnione zgodnie ze stopniem zaburzenia czynności nerek.

### *Specjalne grupy pacjentów*

#### *Osoby w podeszłym wieku:*

Badania kliniczne fosfomycyny z trometamolem nie obejmowały dostatecznej liczby pacjentów w wieku 65 lat i starszych, aby ustalić, czy odpowiedź na leczenie w tej grupie wiekowej jest odmienna niż u młodszych pacjentów. W innych zgłaszanych doświadczeniach klinicznych nie stwierdzono różnic w odpowiedzi między pacjentami w podeszłym wieku a młodszymi pacjentami. Np. w oparciu o ograniczone dane dotyczące 24-godzinnych stężeń leku w moczu nie zaobserwowano różnic w wydalaniu fosfomycyny z moczem u osób w podeszłym wieku.

#### *Płeć:*

Brak jest różnic we właściwościach farmakokinetycznych fosfomycyny u obu płci.

#### *Zaburzenia czynności nerek:*

U 5 pacjentów z bezmoczem poddawanych hemodializie,  $t_{1/2}$  fosfomycyny w czasie hemodializy wynosił 40 godzin. U pacjentów z różnymi stopniami zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny w zakresie od 54 ml/min do 7 ml/min),  $t_{1/2}$  fosfomycyny zwiększył się z 11 godzin do 50 godzin. Odsetek fosfomycyny wykrywanej w moczu zmniejszył się z 32% do 11%, co wskazuje, że zaburzenia czynności nerek istotnie zmniejszają wydalanie fosfomycyny.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach toksyczności dawki doustnej do 5 g/kg mc. fosfomicyna była dobrze tolerowana u myszy i szczurów. U królików takie same dawki rzadko powodowały wodnisty stolec. U psów zaobserwowano biegunkę i anoreksję po 2 – 3 dniach od podania pojedynczej dawki. Dawki te są 50 – 125 razy większe od dawek terapeutycznych stosowanych u ludzi.

Dane przedkliniczne wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań dotyczących potencjalnego działania rakotwórczego fosfomicyny.

Badania działania toksycznego na płód u szczurów i królików nie wykazały toksycznego wpływu na płód ani wpływu teratogennego do dawek maksymalnych 1000 mg/kg mc. na dobę.

Dawki do 1000 mg/kg mc. na dobę nie miały wpływu na płodność ani na rozwój okołoporodowy i pourodzeniowy szczurów.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sacharoza

Sacharyna sodowa

Aromat mandarynkowy [maltodekstryna (kukurydziana), guma arabska, kwas askorbowy, butylohydroksyanizol (E320) i preparaty smakowe]

Aromat pomarańczowy [maltodekstryna (kukurydziana), guma arabska i preparaty smakowe]

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Nieotwarte saszetki: 3 lata

Po rozpuszczeniu: Gotowy roztwór należy natychmiast wypić.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Saszetka jednodawkowa z folii Surlyn/PE/Aluminium/Papier.

Pudełko tekturowe zawierające 1 lub 2 saszetki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### Instrukcja dotycząca rozpuszczania

Zawartość jednej saszetki należy wsypać do szklanki wody, tak aby uzyskać jednorodny, opalizujący roztwór. W razie potrzeby roztwór można zamieszać.

Roztwór należy wypić natychmiast po przygotowaniu.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Labiana Pharmaceuticals, S.L.U.  
C/ Casanova 27-31  
08757 Corbera de Llobregat (Barcelona)  
Hiszpania

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr: 23362

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 sierpnia 2016 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**