ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Uridoz 3 g granulas iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai paciņā

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra paciņa satur fosfomicīna trometamolu, kas atbilst 3 g fosfomicīna (*fosfomycinum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību
Katra paciņa satur 2.2 g saharozes un sulfītus (<0,002 mg) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Granulas iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai paciņā.
Baltas granulas iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Uridoz 3 g granulas iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai paciņā ir indicētas (skatīt 5.1. apakšpunktu):

- akūta, nekomplicēta cistīta ārstēšanai sievietēm un pusaudzēm;
- kā perioperatīvs profilaktisks antibiotisks līdzeklis pieaugušiem vīriešiem transrektālas priekšdziedzera biopsijas gadījumā.

Jāņem vērā oficiālās vadlīnijas par pareizu antibakteriālo līdzekļu lietošanu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas
Akūts, nekomplicēts cistīts sievietēm un pusaudzēm (> 12 gadu vecuma): 3 g fosfomicīna vienu reizi.

Lietojot kā perioperatīvu profilaktisku antibiotisko līdzekli transrektālas priekšdziedzera biopsijas gadījumā: 3 g fosfomicīna 3 stundas pirms procedūras un 3 g fosfomicīna 24 stundas pēc procedūras.

Nieru darbības traucējumi
Uridoz 3 g granulu iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai paciņā lietošana nav ieteicama pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 10 ml/min, skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Uridoz 3 g granulu iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai paciņā drošums un efektivitāte bērniem vecumā līdz 12 gadiem, nav pierādīta.

Lietošanas veids
Iekšķīgai lietošanai.

Indikācijai akūts, nekomplicēts cistīts sievietēm un pusaudzēm šīs zāles jālieto tukšā dūšā (apmēram 2-3 stundas pirms vai 2-3 stundas pēc ēšanas), vēlams pirms gulētiešanas un pēc urīnpūšļa iztukšošanas.

Deva jāizšķīdina glāzē ūdens un jāizdzer tūlīt pēc tās pagatavošanas.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paaugstinātas jutības reakcijas
Fosfomicīna terapijas laikā var rasties nopietnas un dažreiz letālas paaugstinātas jūtības reakcijas, tostarp anafilakse un anafilaktisks šoks (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu). Ja rodas šādas reakcijas, ārstēšana ar fosfomicīnu nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoši neatliekamās palīdzības pasākumi.

Ar *Clostridioides difficile* saistīta caureja
Lietojot fosfomicīnu, ziņots par ar *Clostridioides difficile* saistītu kolītu un pseidomembranozu kolītu, kas var būt dažāda smaguma pakāpē – no viegla līdz dzīvībai bīstamam (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tāpēc ir svarīgi apsvērt šo diagnozi pacientiem, kuriem fosfomicīna ievadīšanas laikā vai pēc tam rodas caureja. Jāapsver fosfomicīnu terapijas pārtraukšana un specifiskas, pret *Clostridioides difficile* vērstas ārstēšanas nozīmēšana. Nedrīkst dot zāles, kas nomāc peristaltiku.

Pediatriskā populācija
Uridoz 3 g granulu iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai paciņā drošums un efektivitāte bērniem vecumā līdz 12 gadiem nav pierādīta. Tādēļ šīs zāles šajā vecuma grupā nedrīkst lietot (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Noturīgas infekcijas un vīriešu dzimuma pacienti
Noturīgu infekciju gadījumā ieteicama rūpīga izmeklēšana un diagnozes pārvērtēšana, jo to iemesls bieži vien ir komplicētas urīnceļu infekcijas vai rezistentu patogēnu izplatība (piemēram, *Staphylococcus saprophyticus*, skatīt 5.1. apakšpunktu). Parasti urīnceļu infekcijas vīriešu dzimuma pacientiem jāuzskata par komplicētām urīnceļu infekcijām, kuru gadījumā šīs zāles nav indicētas (skatīt 4.1. apakšpunktu).

Palīgvielas
Nātrijs
Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā paciņā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

Saharoze
Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību, glikozes-galaktozes malabsorbciju vai saharāzes-izomaltāzes nepietiekamību.

Sulfīti
Sulfīti reti var izraisīt smagas paaugstinātas jutības reakcijas un bronhospazmu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Metoklopramīds
Ir pierādīts, ka vienlaicīga metoklopramīda lietošana pazemina fosfomicīna koncentrāciju serumā un urīnā, tāpēc no šādas kombinācijas lietošanas jāizvairās.

Citas zāles, kas pastiprina kuņģa - zarnu trakta motoriku, var izraisīt līdzīgu iedarbību.

Uztura ietekme
Uzturs var aizkavēt fosfomicīna uzsūkšanos, tādējādi nedaudz pazeminot maksimālo koncentrāciju plazmā un koncentrāciju urīnā. Tāpēc šīs zāles ir vēlams lietot tukšā dūšā vai apmēram 2 – 3 stundas pēc ēšanas.

Īpašas problēmas saistībā ar INR (*International Normalized Ratio*) izmaiņām
Pacientiem, kuri lieto antibiotiskos līdzekļus, ir ziņots par daudziem iekšķīgi lietojamo antikoagulantu paaugstinātas aktivitātes gadījumiem. Riska faktori ir smaga infekcija vai iekaisums, vecums un slikts vispārējais veselības stāvoklis. Šādos apstākļos ir grūti noteikt, vai INR izmaiņas ir saistītas ar infekcijas slimību vai tās ārstēšanu. Tomēr, noteiktu antibiotisko līdzekļu zāļu grupu, jo īpaši fluorhinolonu, makrolīdu, ciklīnu, kotrimoksazola un dažu cefalosporīnu, lietošana ir vairāk saistīta ar šīm izmaiņām.

Pediatriskā populācija
Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība
Pieejami tikai ierobežoti dati par fosfomicīna terapijas drošumu grūtniecības 1. trimestrī (n=152). Šie dati līdz šim nerada nekādu drošuma signālu attiecībā uz teratogenitāti. Fosfomicīns šķērso placentu.
Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi attiecībā uz reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).
Uridoz 3 g granulas iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai paciņā grūtniecības laikā drīkst lietot tikai absolūtas nepieciešamības gadījumā.

Barošana ar krūti
Fosfomicīns nelielā daudzumā cilvēkiem izdalās mātes pienā. Absolūtas nepieciešamības gadījumā bērna barošanas ar krūti laikā drīkst lietot vienu fosfomicīna devu iekšķīgi.

Fertilitāte
Dati par cilvēkiem nav pieejami. Žurku tēviņiem un mātītēm iekšķīga fosfomicīna ievadīšana līdz pat 1000 mg/kg dienā nepasliktināja fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Specifiski pētījumi nav veikti, taču pacienti jāinformē, ka ziņots par reiboni. Tas var ietekmēt dažu pacientu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums
Biežākās blakusparādības pēc fosfomicīna trometamola vienreizējas devas lietošanas ir saistītas ar kuņģa-zarnu traktu, galvenokārt caureja. Šie notikumi parasti ir ierobežoti pēc ilguma un izzūd spontāni.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā
Tabulā zemāk norādītas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot fosfomicīna trometamolu klīniskajā pētījumā vai pēcreģistrācijas periodā.

Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmām un sastopamības biežumam, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži (≥1/10), bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1 000 līdz <1/100), reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000), ļoti reti (<1/10 000) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klasifikācija	**Nevēlamās blakusparādības**		
	Bieži	**Retāk**	**Nav zināmi**
Infekcijas un infestācijas	Vulvovaginīts		
Imūnās sistēmas traucējumi			Anafilaktiskas reakcijas, tostarp anafilaktisks šoks,

			paaugstināta jutība (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes, reibonis		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja, slikta dūša, dispepsija, sāpes vēderā	Vemšana	Ar antibiotisko līdzekļu lietošanu saistīts kolīts (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi, nātrene, nieze	Angioedēma

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas iela 15, Rīga, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Pieredze par iekšķīgi lietota fosfomicīna pārdozēšanu ir ierobežota. Parenterālas fosfomicīna lietošanas gadījumā ziņots par hipotonijas, miegainības, elektrolītu līdzsvara traucējumu, trombocitopēnijas un hipoprotrombinēmijas gadījumiem.

Pārdozēšanas gadījumā pacients jānovēro (īpaši attiecībā uz elektrolītu līmeni plazmā/serumā), un ārstēšanai jābūt simptomātiskai un atbalstošai. Ieteicams veikt rehidratāciju, lai veicinātu aktīvās vielas izvadīšanu ar urīnu. Fosfomicīns tiek efektīvi izvadīts no organisma ar hemodialīzes palīdzību. Vidējais eliminācijas pusperiods ir apmēram četras stundas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie antibakteriālie līdzekļi, citi antibakteriālie līdzekļi.
ATĶ kods: J01XX01

Darbības mehānisms
Fosfomicīnam piemīt baktericīda iedarbība uz patogēnu proliferāciju, novēršot baktēriju šūnu apvalka enzīmu sintēzi. Fosfomicīns inhibē intracelulāro baktēriju šūnu apvalka sintēzes pirmo posmu, bloķējot peptidoglikāna sintēzi.

Fosfomicīns tiek aktīvi transportēts baktēriju šūnā, izmantojot divas dažādas transportsistēmas (sn-glicerīna-3-fosfāta un heksozes-6 transportsistēmas).

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība
Ierobežoti dati liecina, ka fosfomicīns visdrīzāk iedarbojas no laika atkarīgā veidā.

Rezistences mehānisms
Galvenais rezistences mehānisms ir hromosomu mutācija, kas izraisa izmaiņas baktēriju fosfomicīna transportsistēmās. Turpmākie rezistences mehānismi, kas saistīti ar plazmīdām vai transposoniem, izraisa fermentatīvu fosfomicīna inaktivāciju, attiecīgi saistot molekulu ar glutationu vai sašķeļot oglekļa-fosfora saiti fosfomicīna molekulā.

Krusteniskā rezistence
Fosfomicīna un citu antibiotisko līdzekļu grupu krusteniskā rezistence nav zināma.

Jutības pārbaudes robežvērtības
Jutības robežvērtības, ko noteikusi Eiropas antimikrobiālās jutības noteikšanas komisija, ir šādi (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* – EUCAST robežvērtību tabulas 11. versija):

Sugas	**Jutīgas**	**Rezistentas**
Enterobaktērijas	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l

Iegūtās rezistences izplatība
Atsevišķu sugu iegūtās rezistences izplatība var mainīties atkarībā no ģeogrāfiskā reģiona un laika gaitā. Tādēļ ir nepieciešama vietējā informācija par rezistences situāciju, jo īpaši, lai nodrošinātu atbilstošu smagu infekciju ārstēšanu.

Zemāk sniegtie dati ir pamatoti ar uzraudzības programmas un pētījumu datiem. Tie aptver mikroorganismus, kas attiecināmi uz apstiprinātajām indikācijām:

Bieži jutīgas sugas
Aerobi gramnegatīvie mikroorganismi
Escherichia coli

Sugas, kuru iegūtā rezistence var būt problēma
Aerobi grampozitīvie mikroorganismi
Enterococcus faecalis

Aerobi gramnegatīvie mikroorganismi
Klebsiella pneimonia
Proteus mirabilis

Iedzimti rezistentas sugas
Aerobi grampozitīvie mikroorganismi
Staphylococcus saprophyticus

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās
Pēc vienas devas iekšķīgas lietošanas fosfomicīna trometamola absolūtā biopieejamība ir apmēram 33-53 %. Uzturs samazina uzsūkšanās ātrumu un apjomu, bet kopējais aktīvās vielas daudzums, kas laika gaitā izdalās ar urīnu, ir nemainīgs. Fosfomicīna vidējā koncentrācija urīnā saglabājas virs MIK sliekšņa 128 µg/ml vismaz 24 stundas pēc 3 g perorālas devas lietošanas tukšā dūšā vai pēc ēšanas, bet laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai urīnā pagarinās par 4 stundām. Fosfomicīna trometamols tiek pakļauts enterohepatiskai recirkulācijai.

Izkliede
Fosfomicīns netiek metabolizēts. Fosfomicīns tiek izplatīts audos, tai skaitā nieres un urīnpūšļa sienas. Fosfomicīns nav saistīts ar plazmas olbaltumvielām un šķērso placentas barjeru.

Eliminācija
Fosfomicīns izdalās neizmainītā veidā galvenokārt caur nierēm glomerulārās filtrācijas rezultātā (40 – 50 % devas ir nosakāma urīnā) - eliminācijas pusperiods ir apmēram 4 stundas pēc iekšķīgas lietošanas un mazākā mērā ar fēcēm (18 – 28 % no devas). Pat ja uzturs kavē zāļu uzsūkšanos, kopējais zāļu daudzums, kas laika gaitā izdalās ar urīnu, ir nemainīgs.

Īpašas pacientu grupas
Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem eliminācijas pusperiods pagarinās proporcionāli nieru mazspējas pakāpei. Fosfomicīna koncentrācija urīnā pacientiem ar nieru darbības traucējumiem saglabājas efektīvā līmenī 48 stundas pēc parastās devas lietošanas, ja kreatinīna klīrenss ir lielāks par 10 ml/min.

Gados vecākiem cilvēkiem fosfomicīna klīrenss ir samazināts atbilstoši ar vecumu saistītajai nieru darbības traucējumu pakāpei.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti vai toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Dati par fosfomicīna kancerogenitāti nav pieejami.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mandarīnu aromatizētājs (satur nātriju, saharozi un sulfītus)
Apelsīnu aromatizētājs (satur nātriju un sulfītus)
Saharīns
Saharoze

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Paciņas sastāv no četriem slāņiem: papīrs/polietilēns/alumīnijs/polietilēns.

Paciņas ir pieejams kartona kastītēs pa 1 paciņai vai 2 paciņām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Lietojamā deva jāizšķīdina glāzē ūdens un jālieto tūlīt pēc izšķīdināšanas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Zambon S.p.A, Via Lillo del Duca 10, 20091, Bresso/Milan, Itālija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

21-0096

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021.gada 7.jūnijs.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023.gada 13.janvāris.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS