

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FOSDAY 3 g efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir efervesan tablet etkin madde olarak 3000 mg fosfomisin'e eşdeğer 5631,00mg fosfomisin trometamol içermektedir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür 60,00 mg

Sodyum hidrojen karbonat 783,00 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet

Beyaz renkli, iki tarafı düz, yuvarlak efervesan tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

FOSDAY, fosfomisine duyarlı patojenlerin (*Escherichia coli* ve *Enterococcus faecalis*) neden olduğu kadınlardaki komplike olmamış alt üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde endikedir. Ayrıca, diyagnostik ve cerrahi prosedürlerin profilaksisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

18 yaş ve üstü kadınlarda, komplike olmamış üriner sistem enfeksiyonlarında tavsiye edilen fosfomisin dozu günde tek doz 3 gr'dır.

Yine yaşlılar da dahil olmak üzere, erişkinlerde transüretal cerrahi veya tanı amaçlı girişimler öncesinde önerilen profiloaksi dozu iki kez 3 g'dır. İlk doz cerrahi girişimden 3 saat önce, ikinci doz cerrahiden 24 saat sonra alınmalıdır.

Uygulama şekli:

FOSDAY, aç karnına alınmalıdır. Geceleri yatmadan önce ve mesane boşaltıldıktan sonra kullanılması önerilir. Bir efervesan tablet FOSDAY bir bardak suda eritilir ve çözünme tamamlandıktan sonra içilir. Suda çözülerek kullanıma hazırlanan ilaç bekletilmeden içilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Kreatinin klerensi 10 ml/dak altında olan ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda FOSDAY kullanımı tavsiye edilmemektedir (*Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar*).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalar için özel bir doz ayarlaması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Fosfomisin'in 12 yaş altı çocuklarda kullanımının etkinlik ve güvenilirliğine dair yeterli veri bulunmadığından kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı popülasyonda yeterli veri bulunmamaktadır. Yaşlı hastalarda doz ayarlaması yaparken böbrek, karaciğer ve kardiyak fonksiyonlarındaki azalmalar, eşlik eden diğer hastalıklarda göz önünde bulundurularak en düşük dozun seçilmesine dikkat edilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

FOSDAY, fosfomisin veya preparat bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda ve kreatinin klerensi 10 ml/dak altında ciddi böbrek yetmezliği olan kişilerde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Neredeyse tüm antibakteriyel ajanların kullanımında görülen *Clastridium difficile* ilişkili diyare (CDAD) bildirilmiştir. Antibakteriyel ilaçlarla tedavi, *C. difficile* fazlalığına neden olarak barsak florasını değiştirmektedir.

C. difficile, CDAD gelişimine neden olan toksin A ve toksin B üretmektedir. Hipertoksin oluşturan *C. difficile* suşu artmış morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır ve bu enfeksiyonlar antimikrobiyal tedaviye dayanıklıdır ve kolektomi gerekebilmektedir. Antibiyotik kullanımını takiben diyare görülen tüm hastalarda CDAD düşünülmelidir.

Antibakteriyal ajan kullanımından sonraki 2 ay içinde gelişen CDAD bildiriminde dikkatli medikal öykü gereklidir.

CDAD'dan şüphelenildiğinde veya doğrulandığında, *C. difficile*'ye karşı direkt etkili olmayan antibiyotik kullanımına son vermek gerekebilir. Uygun sıvı ve elektrolit uygulaması, protein takviyesi, *C. difficile* antibiyotik tedavisi ve cerrahi değerlendirme klinik uygulama olarak belirtilmektedir.

Yiyeceklerle birlikte alınması, kan ve idrar seviyelerinde hafif düşmeye neden olacak şekilde etkin maddenin emilimini geciktirebilir. FOSDAY aç karnına alınmalıdır (yemeklerden 2-3 saat sonra). Geceleri yatmadan önce ve mesane boşaldıktan sonra kullanılması önerilir.

Nefrit, pyelonefrit gibi üst üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılması önerilmemektedir.

On iki yaş altındaki çocuklarda fosfomisin etkinlik ve güvenilirliği ile ilgili yeterli ve iyi kontrollü klinik çalışma bulunmadığından, kullanımı önerilmemektedir.

Tedaviden önce ve tedavinin tamamlanmasından sonra kültür ve duyarlılık testleri için idrar örnekleri alınmalıdır.

Sodyum uyarısı

Bu tıbbi ürün her dozunda 237,97 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmalarında, fosfomisinin gastrointestinal motiliteyi artıran metoklopramid ile birlikte kullanımının serum konsantrasyonunu ve üriner fosfomisin atılımını düşürdüğü belirtilmiştir. Gastrointestinal motiliteyi artıran diğer ilaçlar da aynı etkiyi gösterebilmektedir.

Fosfomisin ile birlikte simetidin uygulaması, fosfomisinin farmakokinetik parametrelerini değiştirmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

FOSDAY'ın gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı etkileri olduğunu gösteren yeterli veri bulunmamaktadır.

FOSDAY'ın oral kontraseptifler üzerine etkisi çalışılmamıştır. Ancak estrogen içeren kontraseptiflerin etkinliği antimikrobiyal ajanlarla eş zamanlı kullanıldığında azalabilir. Bu nedenle antimikrobiyal tedavisi sırasında alternatif ya da ek doğum kontrol yöntemleri kullanılması dikkate alınmalıdır.

Gebelik dönemi

Hamile kadınlarda kullanımı sonucunda teratojen etki ile ilgili kontrollü ve yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ancak, FOSDAY gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Sadece doktor kontrolünde ve annenin alacağı faydanın fetüse verilecek zarardan daha fazla olması halinde kullanılabilir.

Laktasyon dönemi

Fosfomisin trometamol'ün insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar fosfomisin trometamol'ün sütle atıldığını göstermemektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da FOSDAY tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve FOSDAY tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FOSDAY'ın araç ve makine kullanımı üzerinde bilinen olumsuz bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışma verileri

Fosfomisin genellikle iyi tolere edilmiştir.

Aşağıdaki ifadeler, fosfomisin ile ilişkili istenmeyen etki profiline dair bilgileri yansıtmaktadır.

Advers reaksiyonlar sıklık aralıklarına göre gruplanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Anoreksi

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Enfeksiyon

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Lenfadenopati

Seyrek: Aplastik anemi

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, dispepsi, diyare, karın ağrısı, dispepi, faranjit

Yaygın: Kusma, kabızlık, ağız kuruluğu, gaz, anormal dışkı

Hepato-biliyer bozukluklar

Yaygın: SGPT artışı

Seyrek: Kolestatik sarılık, hepatik nekroz

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, cilt bozuklukları, pruritis

Seyrek: Anjiyoödem

Kas-iskelet sistemi, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın: Miyalji

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı

Yaygın: Migren, uyuklama, parestezi

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Sinirlilik, uykusuzluk

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Rinit

Seyrek: Astım

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Yaygın: İşitme bozuklukları

Genitoüriner sistem bozuklukları

Çok yaygın: Vajinit, dismenore

Yaygın: Menstrual bozukluklar, hematüri, dizüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Asteni, ağrı, sırt ağrısı, ateş

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

FOSDAY doz aşımına ilişkin veri mevcut değildir.

Aşırı doz fosfomisin alan hastalarda aşağıdaki olaylar gözlenmiştir: vestibüler kayıp, duymada bozukluk, metalik tat, tat algısında azalma. Aşırı doz alımı durumunda, tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer Antibakteriyeller

ATC Kodu: J01XX01

Etki Mekanizması

Fosfomisin antibakteriyel etkinliğini bakteri hücre duvarı sentezini engelleyerek göstermektedir. Fosfomisin peptidoglikan sentezindeki ilk aşamalardan birini inhibe etmektedir. Gliserol-3-fosfat veya glukoz-6-fosfat transport sistemleri aracılığıyla bakteri hücrelerine taşındıktan sonra, yapısındaki epoksit grubu vasıtasıyla enolpirüvil transferaz enzimini fosfoenolpiruvatın yerini alarak kalıcı bir şekilde ilk anahtar adım olan p-enolpiruvat ile üridin difosfat-N-asetilglukozamin kondenzasyonunu bloke eder. Fosfomisin diğer p-enolpiruvat bağımlı diğer enzimlere de bağlanır, fakat kalıcı inaktivasyona neden olmaz. Peptidoglikan sentezinin inhibisyonu nükleotid prekürsörlerinin birikmesi ve ardından bakterinin ölmesi ve hücrenin lizise uğraması ile sonuçlanır. Fosfomisin terapötik dozlarda idrarda bakterisid etki gösterir.

Enol piruvil transferazı özgün olarak baskılayan özel etki mekanizması nedeni ile diğer antibiyotiklerle çapraz direnç gözlenmez ve muhtemelen diğer antibiyotiklerle sinerjizma gösterir (in vitro amoksisilin, sefaleksim, pipedimik asit ve aztreonam ile sinerji gösterir). Fosfomisin trometamolün antibakteriyel spektrumu in vitro üriner sistem enfeksiyonlarında sık olarak izole edilen bir çok gram-negatif ve gram pozitif bakteriyi kapsar. Bunlardan bazıları E.coli, Citrobacter türleri, Klebsiella türleri, Proteus türleri, Stafilokokus türleri, Salmonella, S. Faecalis, P. Aeruginosa ve Serratia türleridir. İndol proteuslar orta derece duyarlı veya dirençlidir. Fosfomisin trometamol in vitro olarak bakterinin üriner sistem epiteline yapışması engeller. Fosfomisin tedavisi uygulanan kurumda bu ilaca karşı duyarlılığın saptanması önerilir.

Akut sistit ile ilgili yürütülen kontrollü, çift kör çalışmalarda, tek doz fosfomisin etkinliği diğer oral antibiyotiklerin etkinliği ile karşılaştırılmıştır. Çalışma popülasyonu 4 günden daha kısa bir süre için akut sistit semptom ve bulgularını gösteren, üst idrar yolu enfeksiyonu belirtileri göstermeyen, rekürren üriner sistem enfeksiyonu öyküsü olmayan, laboratuvar değerlerinde hepatik fonksiyon bozukluğuna dair bulgu bulunmayan, merkezi sinir sistemi bozukluğu olmayan hastalardan oluşmaktadır. Çalışmada, tedavi sonrası 5-11 gün içinde mikrobiyolojik eradikasyonu %82, klinik başarı oranı %70 ve E. coli ve E. faecalis başarı oranı sırasıyla %79 ve %100 gözlenmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Fosfomisin trometamol oral alımı takiben hızlı absorbe olmakta ve serbest yağ asidi fosfomisine dönüşmektedir. FOSDAY 3 g tek dozu takiben, ortalama (± 1 SD) maksimum serum konsantrasyonu (C_{maks}) 2 saat içinde 26.1 (± 9.1) $\mu\text{g/ml}$ 'ye ulaşmıştır. Oral ve intravenöz uygulama sonrasında plazma seviyeleri ve idrarla atılan miktarlardan hesaplanan mutlak biyoyararlanımı 1,5-3 g dozlar için %31 ile %58 arasındadır. Fosfomisinin oral biyoyararlanımı tokluk durumunda %30 düşmektedir. Yağdan zengin bir diyetle birlikte alındığında, ortalama C_{maks} değeri 4 saat içinde 17.6'ya (± 4.4) ulaşmaktadır.

Dağılım:

Oral alımı takiben kararlı durum dağılım hacmi 136.1 (± 44.1) L'dir. Fosfomisin plazma proteinlerine bağlanmamaktadır. Fosfomisin böbrekler, mesane duvarı, prostat ve seminal vesiküllere dağılmaktadır. İlaç plasentadan geçmektedir.

Biyotransformasyon:

Fosfomisin metabolize olmaz, idrar ve feçesle atılır.

Eliminasyon:

Fosfomisin değişmeden idrar ve feçes yoluyla elimine olmaktadır. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 4 saattir. Fosfomisin çok yüksek idrar konsantrasyonları oluşturacak şekilde başlıca böbreklerden atılmaktadır. İdrarda 24-48 saat boyunca terapötik konsantrasyonlarda bulunur. Dozun yaklaşık %18-28'i enterohepatik döngüye uğrayarak feçesle atılır. Böbrek yetmezliği olanlarda glomerüler atılımı azalır ve plazma yarılanma süresi uzar. Böbrek fonksiyonlarının azalması durumunda idrar ile atılımı azalır.

Doęrusallık/Doęrusal olmayan durum:

Serum EAA_{0-∞} interstisyel doku sıvısı EAA_{0-∞} ve interstisyel doku sıvısı Cmaks'ı ve çalışılan dozlar arasında doğrusal ilişki belirlenmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Hemodiyaliz alan 5 anürik hasta ile yapılan çalışmada, hemodiyaliz sırasında fosfomisin t_{1/2}'si 40 saat olarak gözlenmiştir. Çeşitli derecelerde böbrek fonksiyon bozukluğu olan (kreatinin klerensi 54 ml/dak-7 ml/dak) hastalarda fosfomisin t_{1/2}'si 11 saatten 50 saate yükselmiştir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda idrar ile atılan fosfomisin yüzdesi %32'den %11'e olmak üzere belirgin derecede düşmüştür.

Cinsiyet:

Cinsiyet fosfomisinin farmakokinetik parametrelerini değiştirmemektedir.

Yaşlılarda:

24 saatlik üriner ilaç konsantrasyonlarıyla ilişkili sınırlı verilere göre, yaşlı popülasyonlarda fosfomisinin idrarla atılımında bir farklılık gözlenmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

FOSDAY ile herhangi bir hayvan çalışması yapılmamıştır. Aşağıdaki veriler fosfomisin çalışmalarından elde edilen verilerdir.

Akut toksikoloji çalışmalarında, 5 g/kg'a kadar yüksek doz fosfomisin uygulaması fare ve sıçanlarda iyi tolere edilmiş, tavşanlarda geçici ve düşük insidanslı olmakla birlikte, sulu feçes

ve köpeklerde tek doz uygulamasından sonra 2-3 gün anoreksi ile birlikte diyare gözlenmiştir. Bu dozlar insanlar için önerilen terapötik dozun 50-125 katıdır.

FOSDAY insanlarda tek doz kullanım için olduğundan, kemirgenlerle uzun süreli karsinojenite çalışmaları yürütülememiştir. Kültüre edilmiş insan lenfositlerinde, çin hamsteri V79 hücreleri in vitro Ames bakteriyel reversiyon testlerinde ve in vivo fare mikronükleus çalışmalarında mutajenik veya genotoksik bulunmamıştır. Erkek ve dişi sıçanlarda üreme performansına veya fertilité üzerine etki göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Polivinil pirolidon

Sodyum klorür

Polietilen glikol

Sukraloz (E 955)

Sitrik asit anhidrus

Sodyum hidrojen karbonat

Limon aroması

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliğı bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliğı ve içeriğı

1 ve 2 efervesan tablet strip ambalajda, karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Mentis İlaç San. Tic. Ltd. Şti

Florya Asfaltı Florya İş Merkezi

No:88 B Blok No:6 Bakırköy/İSTANBUL

Telefon: 0 212 481 79 52

Faks: 0 212 481 79 52

e-mail: info@mentisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

232/82

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 20.06.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ