KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

UROBEL 3 g oral çözelti için granül içeren saşe

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir saşe;
Fosfomisin trometamol 5,631 g (3 g fosfomisine eşdeğer)

Yardımcı maddeler:
Şeker 2,233 g

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral çözelti için granül içeren saşe
Beyaz renkli, karakteristik kokulu, akıcı granüler toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

UROBEL aşağıdaki durumlarda endikedir;
- Yetişkin kadın ve adölesan kızlardaki akut, komplike olmamış sistit tedavisi,
- Yetişkin erkeklerde transrektal prostat biyopsisi sırasında perioperatif antibiyotik profilaksisi

Antibakteriyel ilaçların doğru kullanımıyla ilgili resmi kılavuzlar göz önünde tutulmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
UROBEL;
- Yetişkin kadın ve adölesan kızlardaki (12 yaş üzerindeki) akut, komplike olmamış sistit tedavisinde tek doz (3 g fosfomisin) olarak kullanılır.
- Transrektal prostat biyopsisi perioperatif antibiyotik profilaksisi için girişimden 3 saat önce 1 doz (3 g fosfomisin) ve girişimden 24 saat sonra 1 doz (3 g fosfomisin) olarak kullanılır./

Uygulama şekli:
UROBEL içeriği oda ısısındaki bir bardak suda karıştırılarak çözündürülür, hazırlandıktan hemen sonra tamamı içilir. UROBEL sulu çözeltisi homojen ve donuk renklidir (opelesan).
Yetişkin kadın ve adölesan kızlardaki akut, komplike olmamış sistit tedavisinde UROBEL aç karnına alınmalıdır (yemeklerden 2-3 saat önce veya 2-3 saat sonra). Tercihen geceleri yatmadan önce ve mesane boşaltıldıktan sonra kullanılması önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <10 mL/dk) olan hastalarda kullanılmamalıdır. (bkz. Bölüm 4.3 ve 5.2)

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği olan hastalar için özel bir doz ayarlaması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
12 yaş ve altındaki çocuklarda fosfomisinin etkililik ve güvenliliği ile ilgili yeterli klinik çalışma bulunmadığından, kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:
Geriyatrik popülasyonda tedavi erişkinlerde önerilen ile aynıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

UROBEL'in kullanımı aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:
- Fosfomisine veya üründeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olanlarda (bkz. Bölüm 6.1).
- Kreatinin klerensi 10 mL/dk altında olan, ciddi böbrek yetmezliği bulunan ve hemodiyalize giren hastalarda
- Kalıtımsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu ya da sükroz-izomaltaz yetmezliği olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık reaksiyonları
Fosfomisin tedavisi esnasında anafilaksi ve anafilaktik şoku da içeren hipersensitivite reaksiyonları ortaya çıkabilir ve hayati tehlikeye yol açabilir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8). Eğer bu reaksiyonlar ortaya çıkarsa fosfomisin tekrar uygulanmamalıdır ve uygun bir medikal tedavi gerekir.

Clostridium difficile-kaynaklı diyare
Fosfomisin ile *Clostridium difficile* ilişkili kolit ve psödo-membranöz kolit bildirilmiştir ve şiddeti hafiften yaşamı tehdit ediciye kadar değişebilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu nedenle, fosfomisin uygulaması sırasında veya sonrasında diyare olan hastalarda bu teşhisi dikkate almak önemlidir. Fosfomisin ile tedavinin kesilmesi ve *Clostridium difficile* için spesifik tedavinin uygulanması düşünülmelidir. Peristaltizmi inhibe eden tıbbi ürünler verilmemelidir.

Pediyatrik popülasyon
12 yaş ve altındaki çocuklarda fosfomisinin etkililik ve güvenliliği ile ilgili yeterli klinik çalışma bulunmadığından, kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Persistan enfeksiyon ve erkek hastalar
Persistan enfeksiyon durumunda, komplike idrar yolu enfeksiyonu veya dirençli patojen prevalansı (örn. *Staphylococcus saprophyticus,* bkz. Bölüm 5.1) nedeniyle kapsamlı bir inceleme ve tanının yeniden değerlendirilmesi önerilir. Genel olarak, erkek hastalardaki idrar yolu enfeksiyonları bu tıbbi ürünün endike olmadığı komplike idrar yolu enfeksiyonu olarak

düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.1).

Yardımcı maddeler
Nadir kalıtımsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Metoklopramid
Eşzamanlı metoklopramid uygulanması fosfomisinin serum ve idrar konsantrasyonlarını düşürebileceğinden birlikte kullanılmamalıdır.
Gastrointestinal motiliteyi arttıran diğer ilaçlar benzer etkiler oluşturabilir.

Yiyecek ve içecek ile kullanılması
Yiyecekler ile beraber alınması, pik plazma seviyelerinde ve idrar konsantrasyonlarında hafif düşmeye neden olacak şekilde UROBEL'in etkin maddesinin emilimini geciktirebilir. Bu nedenle ilacın aç karnına ya da yemeklerden 2-3 saat sonra alınması tercih edilir.

INR'deki değişiklikle ilgili özel durum
Antibiyotik tedavisi alan hastalarda, çok sayıda oral antikoagülan aktivitede artma vakası bildirilmiştir. Ciddi enfeksiyon ya da inflamasyon, yaş ve genel sağlık durumunun bozukluğu risk faktörleri kapsamındadır. Bu şartlar altında INR'nin değişiminin enfeksiyöz hastalıktan ya da onun tedavisinden kaynaklı olup olmadığını belirlemek zordur. Ancak, bazı antibiyotik sınıfları daha sık bu etkiyi gösterirler ve bu gruplar özellikle: florokinolonlar, makrolidler, siklinler, kotrimoksazol ve bazı sefalosporinlerdir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması bildirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:
Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde yapılmıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:
Gebelik kategorisi: B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):
Fosfomisinin doğum kontrol yöntemlerine bilinen bir etkisi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi:
Gebeliğin ilk trimesterinde fosfomisin tedavisinin güvenliliği ile ilgili sınırlı sayıda veri bulunmaktadır (n=152). Bu veriler şimdiye kadar teratojenite için herhangi bir güvenlilik sinyali oluşturmamaktadır.

UROBEL plasentadan geçer.

Hayvan çalışmaları, üreme toksisitesi açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

UROBEL yalnızca, gerekli görülürse, gebelik döneminde kullanılabilir.

Sınırlı sayıda gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler fosfomisinin gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).
Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi:
Fosfomisin düşük seviyelerde anne sütüne geçer. Ancak kullanımı gerekli ise fosfomisin oral tek doz olarak laktasyon döneminde kullanılabilir.

Üreme yeteneği/Fertilite:
Erkek ve dişi sıçanlara oral yoldan 1000 mg/kg/gün dozlara kadar fosfomisin uygulaması fertiliteyi etkilememiştir. İnsanlarla ilgili veri mevcut değildir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

UROBEL'in araç ve makine kullanımına etkisi üzerine spesifik bir çalışma yapılmamıştır fakat, hastalar baş dönmesi rapor edildiği konusunda bilgilendirilmelidirler. Bu durum bazı hastaların araç ve makine kullanımı yeteneğini etkileyebilir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Tek doz fosfomisin trometamol uygulaması takiben en sık advers etkiler başta diyare olmak üzere gastrointestinal sistemde görülür. Bunlar genellikle kendini kısıtlayan ve kendiliğinden düzelen durumlardır.

Klinik çalışmalar ve satış sonrası gözetim çalışmalarından elde edilen verilere göre fosfomisin trometamol kullanımı ile bildirilen istenmeyen etkiler aşağıda sistemlere ve sıklıklarına göre sunulmuştur.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100, <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000, <1/100); seyrek (≥1/10.000, <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:
Yaygın: Vulvovajinit

Bağışıklık sistemi hastalıkları:
Bilinmiyor: Anafilaktik şokun da dâhil olduğu anafilaktik reaksiyonlar, hipersensitivite (bkz. Bölüm 4.4)

Sinir sistemi hastalıkları:
Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Gastrointestinal hastalıklar:
Yaygın: Diyare, bulantı, dispepsi, abdominal ağrı

Yaygın olmayan: Kusma
Bilinmiyor: Antibiyotik-kaynaklı kolit (bkz. Bölüm 4.4)

Deri ve deri altı doku hastalıkları:
Yaygın olmayan: Döküntü, ürtiker, kaşıntı
Bilinmiyor: Anjioödem

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Oral fosfomisinin doz aşımına ilişkin deneyim sınırlıdır. Fosfomisinin parenteral kullanımı ile hipotoni, somnolans, elektrolit bozuklukları, trombositopeni ve hipoprotrombinemi vakaları rapor edilmiştir.

Doz aşımı olduğunda, hasta monitorize edilmeli (özellikle plazma ve serum elektrolit seviyeleri) ve semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır. İlacın idrar yolu ile elimine edilmesini desteklemek için rehidratasyon önerilir. Fosfomisin vücuttan hemodiyaliz yoluyla etkili bir şekilde ve yaklaşık 4 saatlik ortalama yarılanma ömrü ile atılır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan antibakteriyeller (Diğer antibakteriyeller)
ATC kodu: J01XX01

Etki mekanizması:
Fosfomisin, bakteriyel hücre duvarının enzimatik sentezini önleyerek proliferasyon gösteren patojenler üzerinde bakterisidal etki gösterir. Fosfomisin, peptidoglikan sentezini bloke ederek bakteri hücre içindeki hücre duvarı sentezinin ilk aşamasını inhibe eder.
Fosfomisin iki farklı taşıma sistemi (sn-gliserol-3-fosfat ve heksoz-6 transport sistemleri) yoluyla bakteri hücresine aktif olarak taşınır.

Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişki:
Sınırlı sayıdaki veriler fosfomisinin büyük olasılıkla zamana bağlı olarak hareket ettiğini göstermektedir.

Direnç mekanizması:
Başlıca direnç mekanizması bakteriyel fosfomisin transport sistemlerinde değişikliğe neden olan kromozomal mutasyondur. Plazmid veya transpozon kaynaklı olan diğer direnç mekanizmaları, sırasıyla molekülü glutatyona bağlayarak veya fosfomisin molekülündeki karbon-fosfor bağının bölünmesiyle fosfomisinin enzimatik inaktivasyonuna neden olur.

Çapraz direnç:
Fosfomisin ile diğer antibiyotikler arasında çapraz direnç bilinmemektedir.

Duyarlılık testi kırılma noktaları:
Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi tarafından belirlenen duyarlılık sınır değerleri aşağıdaki gibidir (EUCAST kırılma noktası tablosu, sürüm 11)

Tür	Duyarlı	Dirençli
Enterobakteriler	≤8 mg/L	>8 mg/L

Edinilmiş direnç prevalansı:
Bireysel türlerin edinilmiş direncinin yaygınlığı zamanla ve coğrafyaya bağlı olarak değişebilir. Direnç durumu hakkında bölgesel bilgi, özellikle ciddi enfeksiyonların uygun tedavisini sağlamak için gereklidir.

Aşağıdaki tablo, sürveyans programları ve çalışmalardan elde edilen verilere dayanmaktadır. Onaylı endikasyonlarla ilgili organizmaları içermektedir:

Yaygın olarak duyarlı türler
Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar *Escherichia coli*
Edinilmiş direncin problem olabileceği türler
Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar *Enterococcus faecalis* **Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar** *Klebsiella pneumonia* *Proteus mirabilis*
Doğal dirençli olanlar
Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar *Staphylococcus saprophyticus*

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Emilim:
Oral tek doz uygulamadan sonra fosfomisin trometamolün mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %33-53'tür. Emilim hızı ve miktarı yiyecekler tarafından azaltılır, ancak zamanla idrarla atılan toplam aktif madde miktarı aynıdır. Açlık veya tokluk durumunda, 3 gram oral uygulamadan sonra fosfomisin ortalama üriner konsantrasyonları en az 24 saat boyunca 128 mcg/mL olan eşik MİK değerinin üzerindedir, ancak idrardaki maksimum konsantrasyonuna ulaşma süresi 4 saat gecikir. Fosfomisin trometamol enterohepatik resirkülasyona girer.

Dağılım:
Fosfomisin böbrekler ve mesane duvarı dahil olmak üzere dokulara dağılır. Fosfomisin plazma proteinlerine bağlanmaz ve plasenta bariyerinden geçer.

Biyotransformasyon:
Fosfomisinin metabolize olduğu gözlenmemiştir.

Eliminasyon:
Fosfomisin glomerüler filtrasyonla atılım yarı ömrü yaklaşık 4 saat olmak üzere başlıca böbreklerle (dozun %40-50'si idrarda bulunmuştur) ve daha az kısmı (dozun %18-28'lik kısmı) feçesle değişmeden atılır. Yiyecekler ilaç emilimini geciktirse bile zamanla idrarla atılan toplam ilaç miktarı aynıdır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
2-4 gram doz aralığında fosfomisinin farmakokinetikleri dozdan bağımsızdır.

Özel popülasyonlar:
Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda eliminasyon yarılanma ömrü böbrek yetmezliğinin derecesi ile orantılı olarak artar. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kreatinin klirensi 10 mL/dak'nın üzerindeyse normal bir dozdan sonra idrardaki fosfomisin konsantrasyonları 48 saat boyunca etkili kalır.
Yaşlı hastalardaki fosfomisin klirensi, yaşa bağlı olarak azalan böbrek fonksiyonlarına paralel olarak azalır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler, konvansiyonel güvenlilik farmakolojisi çalışmaları, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite veya üreme toksisitesi açısından insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamıştır.

Fosfomisin için karsinojenisite verisi bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mandalina aroması
Portakal aroması
Sakarin
Şeker

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25ºC'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PET/Alüminyum folyo/PET/PE ambalajda 8 g granül içeren 1 adet saşe, karton kutuda Kullanma Talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ PAZARLAMA VE SANAYİİ LTD. ŞTİ.
İnkılap Mah. Akçakoca Sok. No:10
34768 Ümraniye / İstanbul
(216) 633 60 00
(216) 633 60 01

8. RUHSAT NUMARASI

244/22

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.08.2012
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ