

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Урифос 3 g гранули за перорален раствор

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една ќесичка содржи 3 g фосфомицин во облик на фосфомицин трометамол.

Помошни состојки со познато дејство:

Една ќесичка Урифос 3 g гранули за перорална употреба содржи 2,213 g сахароза.

За целосен список на помошните состојки види поглавје 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Гранули за перорален раствор.

Бели со скоро бели гранули без грутки и страни честички.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Урифос гранулите за перорален раствор се наменети за (видете поглавје 5.1):

- лекување на акутен, некомплицирен циститис кај жени и адолесцентки

Потребно е да се земат во предвид и службените насоки за правилна употреба на антибактериски лекови.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Акутен, некомплицирен циститис кај жени и адолесцентки > 12 години

3 g фосфомицин еднаш дневно



Пациенти со нарушена функција на бубрегот:

Не се препорачува примена на лекот Урифос, гранули за перорален раствор, кај пациенти со тешко нарушување на функција на бубрегот (клиренс на креатинин < 10 ml/min, видете дел 5.2).

Педијатриска популација

Не се утврдени безбедноста и ефикасноста на лекот Урифос, гранули за перорален раствор кај деца помлади од 12 години.

Начин на употреба

Перорална употреба

Кај индикација на акутен, некомплицирани циститис кај жени и адолесцентки, лекот треба да се земе на празен желудник (околу 2-3 часа пред или 2-3 часа по оброк), по можност пред спиење и по празнење на мочниот меур.

Дозата треба да се раствори во чаша со вода и да се земе веднаш по подготовката.

4.3. Контраиндикации

Пречувствителност на активната супстанција или некоја од помошните состојки наведени во делот 6.1.

4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Реакциите на пречувствителност

Во текот на терапија со фосфомицин трометамол, може да се појават сериозни, понекогаш и животозагрозувачки реакции на пречувствителност, вклучувајќи анафилаксија и анафилактички шок, (видете дел 4.4 и 4.8). Во случај на таква реакција, треба да се прекине употребата на фосфомицин и потребно е да се спроведе соодветни мерки за итно лекување.

Дијареа поврзана со *Clostridioides difficile*

При лекување со фосфомицин, пријавени биле колитис и псевдомембранозен колитис поврзан со *Clostridium difficile* и според тежината може да варираат од блага форма до животозагрозувачки (видете дел 4.8). Затоа е важно да се земе во предвид оваа дијагноза кај пациенти кои имаат пролив во текот или по лекувањето со фосфомицин. Потребно е да се разгледа можноста за прекин на терапија со фосфомицин и примена на специфично лекување за *Clostridium difficile*. Не смеат да се даваат лекови кои ја инхибираат перисталтиката.

Педијатриска популација

Не се утврдени безбедноста и ефикасноста на лекот Урифос гранули за перорален раствор кај деца помлади од 12 години. Затоа, овој лек не смее да се користи кај оваа возрастна група (видете дел 4.2).

Перзистентни инфекции и пациенти од машки пол

Во случај на перзистентни инфекции, се препорачува темелен преглед и повторна процена на дијагнозата, бидејќи за тоа често се причина комплицирани инфекции на уринарниот тракт или преваленца на резистентни патогени (пр. *Staphylococcus saprophyticus*, водете дел 5.1). Вообичаено, инфекциите на уринарниот систем кај



пациенти од машки пол треба да се сметаат како комплицирани инфекции на уринарниот тракт, за кои овој лек не е индициран (видете дел 4.1).

Урифос содржи сахароза. Пациентите со ретко наследно нарушување на неподнесување на фруктоза, малапсорпција на гликоза и галактоза или инсуфициенција на сукраза-изомалтаза не треба да го земаат овој лек.

Овој лек содржи помалку од 1 mmol (23 mg) натриум во една кесичка, односно незначителни количини на натриум.

4.5. Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Метоклопрамид

Треба да се избегнува истовремена употреба со метоклопрамид, затоа што се покажало дека доведува до намалување на концентрацијата на фосфомицин во серумот и урината. Слични ефекти може да имаат и други лекови кои го зголемуваат гастроинтестиналниот моторитет.

Дејство на храна

Храната може да ја забави апсорпцијата на фосфомицин, со последователно благо намалување на максималните нивоа во плазмата и концентрацијата во урината. Затоа е пожелно да се зема лекот на празен желудник или околу 2-3 часа по оброк.

Специфични проблеми поврзани со ИНР

Кај пациентите лекувани со антибиотици пријавени се бројни случаи со зголемени перорални антикоагулантни активности. Причинителите на ризик вклучуваат тешка инфекција или воспаление, возраст и општа лоша здравствена состојба. Во такви околности, тешко е да се утврди дали промената на ИНР е предизвикана од инфективни заболувања или од лекување. Меѓутоа, одредени групи на антибиотици се почесто вклучени: флуорокинони, макролиди, циклини, котримоксазол и некои цефалоспорини.

Педијатриска популација

Испитувањето на интеракции е потврдено само кај возрасни.

4.6. Плодност, бременост и доење

Бременост

Достапни се само ограничени податоци за безбедност од лекување со фосфомицин во тек на првиот триместар од бременоста (n=152). Тие податоци за сега не даваат никаков безбедносен сигнал за тератогеност. Фосфомицин преминува преку плацентата.



Испитувањата на животни не укажуваат на директен или индиректен штетен ефект врз репродукцијата (видете дел 5.3).

Урифос, гранулите за перорален раствор смеат да се употребуваат во тек на бременоста само ако е тоа навистина потребно.

Доење

Фосфомицин се излачува во мајчиното млеко во мали количини. Ако навистина е потребно, може да се употреби еднакратна перорална доза на фосфомицин во тек на доењето.

Плодност

Нема достапни податоци кај луѓето. Кај мажјаци и женки на стаорци, перорална доза од 1000 mg/kg/ден не делувала штетно на плодната.

4.7. Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

Не се направени специфични испитувања, но треба да се известат пациентите дека била забележана вртоглавица. Тоа може да влијае на способноста за управување со возила и работа со машини (видете дел 4.8).

4.8. Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил

Најчести несакани дејства по примена на еднакратна доза на фосфомицин трометамол вклучуваат несакани дејства поврзани со гастроинтерстицијалниот тракт, воглавно прилов. Тие несакани дејства се најчесто ограничени за време на примената и спонтано се повлекуваат.

Табеларен приказ на несакани дејства

Во следната табела се прикажани несаканите дејства кои се пријавени при примена на фосфомицин трометамол во клинички испитувања или во текот на следење по ставање на лекот во промет.

Несаканите дејства се наведени според органски системи и зачестеност, согласно следнава класификација:

- Многу често ($\geq 1/10$)
- Често ($\geq 1/100$ и $<1/10$)
- Помалку често ($\geq 1/1000$ и $<1/100$)
- Ретко ($\geq 1/10\ 000$ и $<1/1000$)



- Многу ретко (<1/10 000)
- Непознато (фреквенцијата не може да се процени од достапните податоци)

Во рамките на секоја група на зачестеност, несаканите дејства се прикажани во опаѓачки редослед, според сериозноста.

Класификација по органски системи	Несакани дејства		
	Често	Помалку често	Непознато
Инфекции и инфестации	вулвовагинитис		
Нарушување на имунолошкиот систем			анафилактички реакции, вклучително и анафилактичен шок, пречувствителност (видете дел 4.4)
Нарушување на нервниот систем	главоболка, вртоглавица		
Нарушување на дигестивниот систем	пролив, мачнина, диспепсија, болка во стомакот	повраќање	колитис поврзан со антибиотици (видете дел 4.4)
Нарушување на кожата и поткожното ткиво		исип, уртикарија, пруритус	ангиоедем

Пријавување на суспектни несакани реакции

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Медицинскиот персонал треба да го пријави секое сомнително несакано дејство преку Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk>

4.9. Предозирање

Искуствата за предозирање со фосфомицин по перорален пат се ограничени.

При парентералната примена на фосфомицин се пријавени случаи на: хипотонија, сомноленција, нарушување на електролити, тромбоцитопенија и хипотромбонемия.

Во случај на предозирање, треба да се следи пациентот (особено нивоата на електролити во плазма/серум), а лекувањето треба да биде симптоматско и супортивно. Се препорачува рехидрација за да се поттикне елиминацијата на активните супстанции преку урината. Фосфомицин ефикасно се отстрнува од телото со хемодијализа при средна вредност на полуживот на елиминација од приближно 4 часа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: антибактериски лекови за системска примена, останати антибактериски лекови.

АТС код: J 01 XX 01

Механизам на дејство

Фосфомицин покажува бактерицидно дејство на пролиферирачки патогени, преку спречување на ензимска синтеза на клеточниот сид на бактериите. Фосфомицин ја инхибира првата фаза на интраклеточна синтеза на клетките од клеточниот сид на бактериите преку блокирање на синтезата на пептидогликан.

Фосфомицин активно се транспортира во клетките на бактериите по пат на два различни транспортни системи (глицерол-3-фосфатен и хексоза-6-фосфат транспортен систем)

Фармакокинетски/фармакодинамски однос

Ограничените податоци укажуваат дека фосфомицин најверојатно делува на начин зависен од времето.

Механизам на резистенција

Главниот механизам на резистенција е хромозомска мутација која предизвикува алтерација на бактерискиот транспортен систем на фосфомицин. Понатамошниот механизам на резистенција, која ја носат плазмидите или транспозони, предизвикуваат ензимска инаktivација на фосфомицинот преку врзување на таа молекула за глутатион, односно кинење на врската јаглерод-фосфор во молекулата на фосфомицин.

Вкрстена резистенција

Не е позната вкрстена резистенција помеѓу фосфомицин и други групи на антибиотици.

Гранични вредности во испитување на осетливоста

Гранични вредности за осетливост, утврдени од страна на Европската комисија за испитување на осетливост на антимикробни лекови (табела со гранични вредности EUCAST, верзија 10):

Вид	осетлива	резистентна
<i>Enterobacterales</i>	≤ 32 mg/L	> 32 mg/L

Превалнеца на стекната резистенција:

Преваленца на стекната резистенција за поединечни видови може да варира со оглед на географската положба и време. Затоа се потребни локални податоци за ситуацијата во поглед на резистенција, особено како би се осигурало соодветно лекување на тешки инфекции.

Следната табела се темели на податоци од програмот на надзор и испитување. Вклучува организми релевантни за одредени индикации:

Вообичаено осетливи видови

Аеробни грам-негативни микроорганизми

Escherichia coli

Видови кај кои стекната резистенција може да претставува проблем

Аеробни грам-позитивни микроорганизми

Enterococcus faecalis

Аеробни грам-негативни микроорганизми

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Видови со вродена резистенција

Аеробни грам-позитивни микроорганизми

Staphylococcus saprophyticus

5.2. Фармакокинетски својства

Апсорпција

По перорална примена на еднократна доза, фосфомицин трометамол постигнува апсолутна биорасположливост од околу 33-53 %. Брзината и опсегот на апсорпција се намалуваат со храна, но вкупната количина на активна супстанција која се излачува со урина со тек на време, останува иста. Средната вредност на концентрацијата на фосфомицин во урината се одржува над прагот MIC од 128 $\mu\text{g/ml}$ од најмалку 24 часа по перорална доза од 3 g на гладно или по оброк, но времето на постигнување на максимална концентрација во урината е одложено за 4 часа. Фосфомицин трометамол ја поминува ентерохепатичката рециклизација.

Дистрибуција

Изгледа фосфомицин не се метаболизира. Фосфомицин се дистрибуира во ткивата, вклучително бубрезите и сидот на мочниот меур. Фосфомицин не се врзува за плазматските протеини и преминува низ плацентарната бариера.



Елиминација

Фосфомицин се излачува непроменет во главно низ бубрезите преку гломеруларна филтрација (40-50% од дозата е најдено во урината) со полуживот на елиминација од околу 4 часа по перорална примена, и во помала мера преку фецесот (18-28% од дозата). Иако храната ја одложува апсорпцијата на лекот, вкупната количина на лекот излачена со урина со тек на времето, останува иста.

Посебни популациони групи

Кај пациенти со оштетена бубрежна функција, полуживотот на елиминација се зголемува пропорционално со степенот на бубрежна инсуфициенција. Концентрацијата на фосфомицин во урина кај пациенти со оштетена бубрежна функција, останува ефикасна во тек на 48 часа по вообичаена доза ако клиренсот на креатинин е над 10 ml/min.

Кај постари особи, клиренсот на фосфомицин се намалува согласно намалувањето на бубрежната функција со возраста.

5.3. Предклинички податоци за сигурноста на примената

Предклиничките податоци не укажуваат на посебен ризик кај луѓето на база на конвенционални фармаколошки испитувања за безбедност, токсичност по повторувани дози, генотоксичност и репродуктивна токсичност.

Не се достапни податоци за карциногеност на фосфомицин.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Листа на помошни состојки

Сахароза

Сахарин натриум

Арома мандарина (малтодекстрин, арапска гума, аскорбинска киселина (E300), бутилхидроксианизол (E320) и арома)

Арома портокал (малтодекстрин, арапска гума и арома)



6.2. Инкомпатибилност

Не е позната.

6.3. Рок на употреба

3 години

6.4. Начин на чување

Нема посебни услови на чување.

6.5. Пакување и содржина на пакувањето

Ќесички за еднократна употреба (сурлин/полиетилен/алуминиум/хартија).

1 ќесичка во кутија

Секоја ќесичка на лекот Урифос 3 g содржи околу 8,0 g гранули за перорален раствор

6.6. Посебни мерки за отстранување на неупотребениот лек

Овој лек се употребува како перорален раствор.

Содржината на една ќесичка треба да се раствори во половина чаша вода. По растворување на гранулите се добива малку беловиден, заматен раствор со овошен вкус (портокал-мандарина).

Нема посебни мерки за отстранување.

Неискористениот лек или отпаден материјал се отстранува согласно локалните прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ПхармаС Лекови дооел Скопје

Ул. Борка Талевски бр. 42/2 кат 3 стан 6

1000 Скопје

Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ / ДАТУМ НА ПОСЛЕДНО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

12.09.2018



10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Март, 2023