

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Урифос 2 g гранули за перорален раствор

Урифос 3 g гранули за перорален раствор

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една ќесичка содржи 2 g фосфомицин во облик на фосфомицин трометамол.

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

Помошни состојки со познато дејство:

Една ќесичка Урифос 2 g гранули за перорална употреба содржи 1,475 g сахароза.

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 лекување на следните инфекции кај возрасни и деца постари од 6 години (видете поглавје 4.2, 4.4 и 5.1), како што се:

- Акутен бактериски циститис, акутен рекурентен бактериски циститис, акутен бактериски уретровезикуларен синдром, неспецифичен бактериски уретритис
- Значителна асимптоматска бактеурија (во текот на бременоста)
- Постоперативна инфекција на уринарниот тракт
- Профилакса на инфекција на уринарниот тракт во текот на хируршки зафати и трансуретрални дијагностички постапки

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



4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Возрасни и адолесценти (12-18 години)

Кај акутни и некомплицирани инфекции на долниот уринарен тракт (циститис, негонококен уретритис), предизвикани од микроорганизми чувствителни на фосфомицин, една ќесичка Урифос 3 g гранули за перорален раствор, еднакратно.

Во профилакса на уринарни инфекции по хируршки зафати или трансуретрални дијагностички постапки, вообичаено е примена на две дози од лекот Урифос. Првата доза (1 ќесичка од 3 g) се зема приближно 3 часа пред зафатот, а втората доза (1 ќесичка од 3 g) 24 часа по првата доза.

Кај тешко подвижни пациенти и кај рекурентни инфекции или инфекции предизвикани од микроорганизми чувствителни на повисоки дози на антибиотици (*Pseudomonas*, *Enterobacter*, индол позитивни соеви на *Proteus*) може ќе биде потребно да се земе втора доза од лекот Урифос 3 g, 24 часа по првата доза.

Постари пациенти

Кај постарите пациенти можеби ќе биде потребна втора доза од лекот Урифос 3 g која се зема 24 часа по првата доза.

Пациенти со нарушена функција на бубрегот

Кај пациентите со благо до умерено нарушување на функцијата на бубрегот, не е потребно прилагодување на дозата. Урифос не смее да се употребува кај пациенти со тешко нарушување на функцијата на бубрегот, како ниту во текот на хемодијализа.

Пациенти со нарушена функција на црниот дроб

Не е потребно прилагодување на дозата.

Педијатриска популација

Деца на возраст од 6 до 12 години

Една ќесичка од лекот Урифос 2 g гранули за перорален раствор, еднакратно.

Начин на примена

Урифос се применува како перорален раствор.

Содржината на една ќесичка се растворува во половина чаша (50-75 ml) ладна вода, со постојано мешање додека гранулите потполно се растворот и веднаш да се испие.

Се препорачува да се земе Урифос на празен желудник или приближно 2-3 часа по оброкот, по можност навечер, пред спиење, по празнење на меурот.

4.3. Контраиндикации

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

Урифос не треба да се применува кај:

- пациенти со тешко нарушување на функцијата на бубрегот ($Cl_{cr} < 10 \text{ ml/min}$)



- пациенти на хемодијализа
- деца помали од 12 години (кесички од 3 g)
- деца помали од 6 години (кесички од 2 g)

4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Реакциите на пречувствителност, вклучувајќи анафилаксија и анафилактички шок, може да се појават во текот на терапија со фосфомицин трометамол и може да бидат животозагрозувачки (видете дел 4.8). Во случај на таква реакција, не смее да се повтори употребата на фосфомицин и потребно е да се спроведе соодветно лекување. Пред примена на лекот Урифос се препорачува проверка со пациентот дали претходно имал реакција на пречувствителност на фосфомицин.

Клиничките симптоми вообичаено поминуваат во текот на 2 до 3 дена по терапијата. Повремена перзистентност на некои симптоми не значи терапевтски неуспех, туку можна последица од воспалителниот процес.

Со примена на антибиотиците од широк спектар, вклучувајќи го и фосфомицин трометамол, забележана е појава на колитис поврзан со примена на антибиотик (вклучувајќи и псевдомембранозен колитис). Ако проливот е силен, перзистентен и/или крвав (во текот и до неколку седмици по лекувањето со фосфомицин трометамол), тоа може да бидат симптоми на болеста поврзани со бактеријата *Clostridium difficile* (CDAD). Поради тоа важно е да се разгледа оваа дијагноза кај пациентите кај кои прво се појавил пролив, за време или по примената на фосфомицин трометамол. Во случаите кога постои сомнеж или е потврдена инфекција со CDAD, треба веднаш да се почне соодветно лекување (видете дел 4.8). Контраиндицирана е примена на лекови кои ја инхибираат интестиналната перисталтика.

Нарушување на бубрежната функција: Концентрацијата на фосфомицин во урината останува ефективна 48 часа по вообичаена доза ако клиренсот на креатинин е повисок од 10 ml/min.

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.

4.5. Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Истовремена употреба на метоклопрамид ја намалува оралната апсорпција на фосфомицин трометамол. Други лекови кои го зголемуваат мотилитетот на цревата може да произведат слични ефекти.

Истовремена употреба со антациди или соли на калциум може да предизвика намалување на концентрацијата на фосфомицин во плазмата и урината.



Храната може да ја забави апсорпцијата на фосфомицин трометамол што како последица има благо намалување на максималните концентрации во плазмата и концентрацијата во урината. Поради тоа се препорачува да се земе лекот на празен желудник или 2-3 часа по оброкот.

Специфични проблеми поврзани со примена во ИНР: Кај пациентите лекувани со антибиотици пријавени се бројни случаи со зголемена активност на антагонистот на витамин К. Фактори на ризик вклучуваат тешка инфекција или воспаление, возраст и лоша здравствена состојба. Во оваа состојба тешко е да се определи дали промената во ИНР се случила поради инфективната болест или лекувањето на болеста. Класите на антибиотици кои се често вклучени се: флуорокинони, макролиди, циклини, котримоксазол и некои цефалоспорини.

4.6. Плодност, бременост и доење

Бременост

Лекување со еднократни дози на антибиотици не е соодветно за лекување на уринарни инфекции кај бремени жени.

Но, испитувањата кај животните не укажуваат на репродуктивна токсичност (видете дел 5.3). Достапни се многубројни податоци за ефикасноста на фосфомицин за време на бременоста. Достапни се ограничени податоци за сигурноста на примена кај бремени жени кои не укажуваат на малформациски или токсични ефекти на фетус или новороденче.

Кај бремените жени лекот може да се применува само ако потенцијалната корист го оправдува потенцијалниот ризик и под лекарски надзор.

Доење

Фосфомицин се излачува во мајчиното млеко во мали количини по примената на една инекција. Оттука, фосфомицинот може да се зема при доење (еднократна орална доза). За време на доењето лекот може да се применува само ако потенцијалната корист го оправдува потенцијалниот ризик и под лекарски надзор.

Плодност

Во испитувањата на животни не се забележани ефекти на плодноста. Нема достапни податоци за луѓето.

4.7. Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

Пријавени се неколку случаи на вртоглавица. Овој лек може да влијае на способноста за управување со возила и работа со машини.

4.8. Несакани дејства

Најчести несакани дејства по еднократна доза на фосфомицин трометамол вклучувајќи нарушување на дигестивниот систем, особено дијареа. Тие несакани дејства се најчесто



ограничени за време на примената и спонтано поминуваат. Подолу наведените несакани дејства се забележани во клиничките или постмаркетиншките испитувања, според следната зачестеност:

- 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)

Класификација по органски системи	Несакани дејства			
	Често	Помалку често	Ретко	Непознато
Инфекции и инфестации	вулвовагинитис		суперинфекции на резистентни бактерии	
Нарушување на крвниот и лимфниот систем			апластична анемија	благо зголемување на бројот на еозинофили и тромбоцити, со блага петехија
нарушување на имунолошкиот систем				анафилактички реакции, анафилактичен шок, пречувствителност
нарушување на нервниот систем	главоболка, вртоглавица	парестезија		
нарушување на окото				нарушување на видот
Срцеви нарушувања			тахикардија	
Кардиоваскуларни нарушувања				хипотензија, флебитис
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања				астма, бронхоспазам, диспнеа
нарушување на дигестивниот систем	пролив, мачнина, диспепсија	повраќање, болка во стомакот		колитис поврзан со антибиотици (видете дел 4.4), губиток на апетит
Нарушување на црниот дроб и жолчката				преодно зголемување на алкалната



				фосфатаза и аминотрансфераза во плазмата
нарушување на кожата и поткожното ткиво		исип, уртикарија, пруритус		ангиоедем
општи нарушувања и реакции на местото на примена		замор		

4.9. Предозирање

Искуствата поврзани со предозирање со фосфомицин по перорален пат се ограничени. Меѓутоа, кај парентералната примена на фосфомицин се пријавени случаи на: хипотонија, сомноленција, нарушување на електролити, тромбоцитопенија и хипотромбонемија.

Ако се случило предозирање со фосфомицин може да се појават следните симптоми: нарушување на вестибуларниот систем, проблеми со слухот, метален вкус во устата и ошто ослабено чувство за вкус.

Во случај на предозирање (5-10 кесички), потребна е терапија која се базира на симптоматско лекување. Се препорачува зголемена хидратација за да се подобри елиминацијата на лекот преку урината.

5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: препарати за лекување на бактериски инфекции, останати антимикробици. АТС код: J 01 XX 01

Фосфомицин трометамол, дериват на фосфонска киселина, е антибиотик со широк спектар ефикасен во лекување на инфекции на долни уринарни патишта.

Фосфомицинот е ефикасен против Грам-позитивни и Грам-негативни микроорганизми, вклучувајќи соеви кои произведуваат пеницилаза и против вообичаени уринарни патогени (*Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* и останати резистентни соеви).

Механизам на дејство

Фосфомицин трометамол е структурно аналоген на фосфоенолпируват и го инхибира ензимот фосфоенолпируват-трансфераза која го катализира создавањето на Н-



ацетилмураминска киселина од Н-ацетилглицозамин и фосфоенолпируват. Н-ацетилмураминската киселина е потребна за создавање на пептоглицан кој е значајна компонента на бактерискиот клеточен сид.

Поради тоа фосфомицинот има претежно бактерицидно дејство.

Фармакокинетски/фармакодинамски однос

Терапевтското дејство на лекот значително зависи од времето во текот на кое концентрацијата на активната супстанција е над минималната инхибиторна концентрација (МИК) за патогените.

Механизам на резистентност

Резистентноста на фосфомицин може да биде предизвикана од следните механизми:

- Влезот на фосфомицин во бактериските клетки се одвива активно по пат на два механизми на пренос (глицерин-3-фосфат и хексоза-6-фосфат транспортен систем). Во сојот на *Enterobacteriaceae* транспортниот систем глицерин-6-фосфат може да мутира и последователно фосфомицин не се пренесува во клетката.
- Вториот механизам на резистентност е плазмид кодиран и се јавува кај соеви на *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp* и *Acinetobacter spp*, зависи од присутноста на специфичниот протеин, под чие влијание фосфомицин се метаболизира и врзува на глутатион (GSH).
- Кај стафилококите исто така се јавува плазмид кодиран механизам на резистентност на фосфомицин кој се уште не е во целост разјаснет.

Вкрстена резистентност со други антибиотици не е позната.

Гранични вредности

Испитувањето на фосфомицин е спроведено користејќи вообичаена постапка на разредување. Процена на резултатите се одвива на основа на граничните вредности за фосфомицин. Потврдени се следните МИК за суспектни и резистентни патогени:

Гранични вредности според Европската комисија за испитување на суспектноста на антимикробни лекови (EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing):

Бактерија	Гранична вредност	
	суспектни	резистентни
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 32 \text{ mg/l}$	$> 32 \text{ mg/l}$

Преваленција на стекната резистентност

Преваленцата на стекнатата резистенција на поединечните видови може да варира локално и со текот на времето. Поради тоа за адекватно лекување потребно е да се соберат податоци за резистенцијата. Ако е во прашање ефикасноста на фосфомицин, потребно е да се побара совет од стручно лице од областа, посебно кај тешките инфекции или во случај на неефикасна терапија, потребна е микробиолошка анализа за



идентификација на антибиотик и определување на неговата суспектност на фосфомицин.

5.2. Фармакокинетски својства

Апсорпција

Фосфомицин трометамол добро се апсорбира по перорална примена и се постигнува терапевтска концентрација во урината до 36 часа по примена на еднократна доза. Храната може да ја забави апсорпцијата на лекот што за последица има благо намалување на концентрацијата во плазмата и урината која не влијае на антибактериското дејство на лекот.

Дистрибуција

По примена на 2 или 3 g фосфомицин се постигнува концентрација во плазмата од 20-30 микрограми/ml.

Елиминација

Полувремето на елиминација на фосфомицин е приближно 3 часа и не зависи од дозата. Фосфомицин не се врзува за протеините на плазмата и се елиминира непроменет во најголем дел преку урината. Високите концентрации во урината (приближно 3000 микрограми/ml) се постигнуваат многу брзо, по 2-4 часа и траат до 36-48 часа.

Кај постарите пациенти со умерено намалена функција на бубрезите, вклучувајќи и физиолошко намалување кај постарите лица, полувремето на живот на фосфомицин е малку продолжено, но концентрацијата во урината и понатаму е терапевтски задоволителна.

5.3. Предклинички податоци за сигурноста на примената

Испитувањата на субакутна токсичност на стаорци и хронична токсичност кај кучиња (доза до 1000 mg/kg) не покажале токсични ефекти на органите и органските системи. Фосфомицин нема мутагено дејство. Иако фосфомицинот поминува низ плацентата, испитувањата на тератогеност кај животните (стаорци и зајаци), испитувања на плодност (кај стаорци) и испитувања на перинатална и постнатална токсичност не покажале можни токсични дејства на лекот.

Забележана е фетотоксичност кај зајаци третиран со токсични дози на фосфомицин (со влијание на цревната микрофлора) кај мајките.

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 еднакратна употреба (сурлин/полиетилен/алуминиум/хартија).

1 ќесичка во кутија

Секоја ќесичка на лекот Урифос 2 g содржи околу 5,33 g гранули за перорален раствор

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

Бул. 8-ми Септември бр. 2/2 локал 13 кат 4

1 000 Скопје, Р. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

/

