

## Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

**Urifos 2 g granule za oralnu otopinu**

**Urifos 3 g granule za oralnu otopinu**

**(fosfomicin)**

Ovaj dokument objašnjava kako je lijek Urifos ocijenjen, kao i koji su uvjeti za njegovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka. Detaljne upute o primjeni ovog lijeka, bolesnici mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

### Što je Urifos i za što se koristi?

Urifos je generički lijek. To znači da je on esencijalno sličan referentnim lijekovima *Monuril Bambini 2 g granulato per soluzione orale* i *Monuril Adulti 3 g granulato per soluzione orale*, proizvođača ZAMBON ITALIA s.r.l., Italija. Referentni lijek je onaj za kojeg je u odgovarajućim kliničkim ispitivanjima dokazano da je djelotvoran i siguran, te je već najmanje deset godina u primjeni na tržištu Europske unije. Generički lijek je lijek koji sadrži iste djelatne tvari u istoj količini kao referentni lijek, te dolazi u istom obliku kao referentni lijek. Iako generički lijek ima različit naziv u odnosu na referentni lijek, sigurnost i djelotvornost generičkog i referentnog lijeka moraju biti jednake.

Ovaj lijek se koristi za liječenje i profilaksu (nakon kirurških i transuretralnih dijagnostičkih postupaka) akutnih nekompliciranih infekcija u donjem dijelu mokraćnog sustava, uzrokovanih mikroorganizmima osjetljivim na fosfomicin.

### Kako djeluje Urifos?

Urifos sadrži fosfomicin, koji spada u skupinu antibiotika širokog spektra djelovanja, a djelotvoran je u liječenju bakterijske infekcija donjih mokraćnih putova.

### Kako se primjenjuje Urifos?

Sadržaj vrećice potrebno je otopiti u pola čaše hladne vode miješajući dok se granule ne otope te odmah popiti. Preporučuje se uzeti Urifos na prazan želudac ili otprilike 2-3 sata nakon obroka, po mogućnosti navečer, prije spavanja, nakon pražnjenja mjehura.

Preporučena doza za djecu stariju od 12 godina i odrasle je, u slučaju akutne infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava, jedna vrećica lijeka Urifos 3 g, jednokratno. U slučaju prevencije urinarnih infekcija nakon kirurških zahvata i transuretralne dijagnostike, 1 vrećica lijeka Urifos 3 g tri sata prije zahvata i 1 vrećica lijeka Urifos 3 g 24 sata nakon prve doze.

U slabo pokretnih bolesnika te kod ponavljajućih infekcija ili infekcija mikroorganizmima osjetljivijim na veće doze antibiotika može biti potrebna i dodatna doza lijeka Urifos 3 g, 24 sata nakon prve doze.

Za djecu u dobi od 6-12 godina preporučena doza je jedna vrećica lijeka Urifos 2 g, jednokratno.

Za detaljne informacije o doziranju, putu i načinu primjene i trajanju liječenja bolesnici trebaju pročitati dio 3. upute o lijeku.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

### **Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost Urifosa?**

Budući da je Urifos generički lijek koji se primjenjuje u obliku oralne vodene otopine i sadrži istu djelatnu tvar kao i referentni lijek za kojeg su provedena odgovarajuća ispitivanja kojima je dokazana sigurnost i djelotvornost, dodatna ispitivanja za Urifos nije bilo potrebno provesti.

### **Koje su moguće nuspojave Urifosa?**

Budući da je Urifos generički lijek, njegove koristi i moguće nuspojave smatraju se jednakima referentnom lijeku.

Kao i svi drugi lijekovi, Urifos može izazvati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka) su alergijske reakcije, uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok. U slučajevima ovakvih reakcija potrebno je prestati uzimanje lijeka Urifos te se odmah obratiti liječniku jer ove nuspojave mogu biti opasne po život.

Sljedeće nuspojave se mogu javiti kod primjene ovog lijeka:

#### Česte nuspojave (javljaju se u najviše 1 na 10 bolesnika):

- proljev, dispepsija (osjećaj nadutosti), mučnina
- glavobolja, omaglica
- vulvovaginitis (upala stidnice i rodnice)

#### Manje česte nuspojave (javljaju se u najviše 1 na 100 bolesnika):

- povraćanje i bol u trbuhu
- parestezija (osjećaj trnaca)
- osip, koprivnjača, svrbež
- umor

#### Rijetke nuspojave (javljaju se u najviše 1 na 1000 bolesnika):

- superinfekcije otpornim bakterijama
- tahikardija (ubrzani rad srca)
- aplastična anemija (smanjeni broj crvenih krvnih stanica)

#### Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- poremećaj vida
- gubitak apetita, kolitis (teški proljev) povezan s antibioticima
- flebitis (stvaranje ugrušaka u venama), hipotenzija (nizak krvni tlak)
- dispneja (problemi s disanjem), bronhospazam (otežano disanje), astma
- prolazno povećanje jetrenih enzima u krvi
- blago povećanje broja eozinofila i trombocita (krvne stanice), uz blagu petehiju (male crvene točkice na koži)

- angioedem (oteklina)

### **Na koji način je Urifos odobren?**

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Urifos odgovarajuće farmaceutske kakvoće i bioekvivalentan referentnom lijeku *Monuril*. Stoga je zaključeno da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Urifos veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom Zakonu o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.) odobreno stavljanje ovog generičkog lijeka u promet.

### **Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i djelotvorna primjena lijeka Urifos?**

Kako bi se osiguralo da se Urifos koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, uvrštene su sigurnosne informacije u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku, uključujući odgovarajuće mjere opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i bolesnici.

Sve sigurnosne informacije kontinuirano se prate. Nadalje, sve nuspojave koje HALMED-u prijavljuju bolesnici i zdravstveni djelatnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

### **Ostale informacije o lijeku Urifos**

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Urifos 2 g granule za oralnu otopinu i Urifos 3 g granule za oralnu otopinu u promet u Republici Hrvatskoj dano je 20. travnja 2016. godine.

Cjelovito javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku nalazi se u nastavku ovog Sažetka.

Za više informacija o liječenju lijekom Urifos, pročitajte uputu o lijeku (na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/ Baza lijekova) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj Sažetak je zadnji puta revidiran u rujnu 2016.

# **Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku**

## **Znanstvena rasprava**

**Urifos 2 g granule za oralnu otopinu  
Urifos 3 g granule za oralnu otopinu  
(fosfomicintrometamol)**

**Datum: Rujan 2016.**

## I. UVOD

Na temelju ocjene kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) izdala je Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet lijekova Urifos 2 g granule za oralnu otopinu i Urifos 3 g granule za oralnu otopinu, nositelja odobrenja PharmaS d.o.o., dana 20. travnja 2016. godine.

Urifos granule za oralnu otopinu namijenjene su za liječenje infekcija kao što su akutni bakterijski cistitis, akutni rekurentni bakterijski cistitis, akutni bakterijski uretrovezikalni sindrom, nespecifični bakterijski uretritis, značajna asimptomatska bakteriurija (tijekom trudnoće) te postoperativne infekcije urinarnog trakta. Lijek je indiciran i kao profilaksa infekcija urinarnog trakta tijekom kirurških zahvata i transuretralnih dijagnostičkih postupaka. Urifos je namijenjen za primjenu u odraslih i djece starije od 6 godina.

Djelatna tvar u ovom lijeku je fosfomicintrometamol, derivat fosfonske kiseline, antibiotik širokog spektra djelovanja, djelotvoran protiv Gram-pozitivnih i Gram-negativnih mikroorganizama, uključujući sojeve koji proizvode penicilazu i protiv uobičajenih urinarnih patogena.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Urifos 2 g granule za oralnu otopinu i Urifos 3 g granule za oralnu otopinu dano je na temelju članka 29. Zakona o lijekovima (NN 76/13 i 90/14.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na dokazu da su predmetni lijekovi generički lijekovi referentnih lijekova *Monuril Bambini 2 g granulato per soluzione orale* i *Monuril Adulti 3 g granulato per soluzione orale*, nositelja odobrenja ZAMBON ITALIA s.r.l., Italija, odobrenog 1986. godine u Europskoj uniji.

## II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

### II.1 Uvod

Urifos su granule za oralnu otopinu. Pakirane su u jednu ili dvije vrećice, u kutiji.

Svaka vrećica lijeka Urifos 2 g sadrži oko 5,33 g granula za oralnu otopinu.

Svaka vrećica lijeka Urifos 3 g sadrži oko 8,0 g granula za oralnu otopinu.

Pomoćne tvari u lijeku su saharoza, saharinnatrij, aroma mandarine i aroma naranče.

### II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar je fosfomicin u obliku soli fosfomicintrometamola te je opisana u Europskoj farmakopeji (Ph. Eur.).

Fosfomicintrometamol je bijeli do gotovo bijeli, higroskopni prašak, vrlo topljiv u vodi, djelomično topljiv u etanolu (96%) i metanolu te praktički netopljiv u acetonu.

Za djelatnu tvar korištena je CEP procedura. Kada je djelatna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, proizvođači djelatne tvari mogu aplicirati za Ovjernicu o prikladnosti monografije Europske farmakopeje (CEP) koju izdaje Europsko ravnateljstvo za kakvoću

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

lijekova Vijeća Europe (EDQM).

Ovjernica o prikladnosti monografije Europske farmakopeje osigurava da je kakvoća djelatne tvari u skladu sa zahtjevima Europske farmakopeje te zamjenjuje relevantne podatke u odgovarajućim dijelovima dokumentacije o kakvoći djelatne tvari.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar fosfomicintrometamol kao i metode analize koje proizvođač lijeka koristi za ispitivanje djelatne tvari u skladu su s Ph. Eur. monografijom i Ovjernicom. Priloženi su certifikati i rezultati analize za tri serije djelatne tvari koji su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Primarni spremnik za djelatnu tvar odobren je u postupku izdavanja Ovjernice. Ispitivanje stabilnosti provedeno je prema ICH protokolu na više serija fosfomicintrometamola. Potvrđen je period retestiranja djelatne tvari od 24 mjeseca uz čuvanje u originalnom pakiranju na temperaturi do 25 °C.

### II.3 Lijek

Urifos granule za oralnu otopinu su bijele do skoro bijele granule bez grudica i stranih čestica pakirane u četveroslojne vrećice. Jedna ili dvije vrećice pakirane su u kartonsku kutiju.

Pripremljena otopina za oralnu uporabu je slabo bjelkasta, mutna otopina voćnog okusa (naranča-mandarina).

Dostavljeni su odgovarajući podaci o razvoju lijeka. Lijek je razvijen kao ekvivalent referentnog lijeka *Monuril* proizvođača Zambon. U skladu sa smjernicom CPMP/QWP/EWP/1401/98 studija bioekvivalencije za predmetni lijek nije provedena s obzirom da je lijek u trenutku primjene vodena oralna otopina. Kako je topljivost djelatne tvari jedan od najbitnijih preduvjeta za izostavljanje ispitivanja bioekvivalencije, proizvođač je u skladu s navedenom smjernicom ispitao topljivost referentnog lijeka *Monuril* i Urifos granula u vodenim otopinama različitih pH vrijednosti. Usporedbom rezultata potvrđena je kompatibilnost referentnog i ispitivanog lijeka kao i njihova dobra topljivost u različitim medijima (>85% u 15 min.).

Proizvođač je prijavio dvije proizvodne veličine serije lijeka te priložio proizvodne recepture za obje jačine lijeka.

Proizvodni postupak lijeka je odgovarajuće opisan i validiran. Navedeni su svi parametri procesne kontrole i njihove granice kao i kritične faze proizvodnje koji se prate odgovarajućim metodama ispitivanja.

Proizvođač lijeka dostavio je zajednički zahtjev kakvoće za obje jačine lijeka. Granice zahtjeva za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti u skladu su s ICH smjericama i Ph.Eur. monografijama za farmaceutski oblik. Za ispitivanje kakvoće lijeka, proizvođač uz farmakopejske metode za pojedine parametre koristi i vlastite metode koje su detaljno opisane i odgovarajuće validirane. Priloženi su certifikati analize za po 6 proizvodnih serija obje jačine lijeka.

Rezultati svih serija su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je na po tri serije obje jačine lijeka prema predloženom protokolu usklađenom s ICH Q1A smjernicom u dugoročnim, međuuvjetima i ubrzanim uvjetima čuvanja. Rezultati ispitivanja u sva tri uvjeta čuvanja su unutar granica postavljenih zahtjevom kakvoće za lijek u roku valjanosti te je temeljem dostavljenih rezultata prihvaćen predloženi rok valjanosti lijeka od 3 godine bez posebnih uvjeta čuvanja.

### III. NEKLINIČKI PODACI

Urifos je generički lijek referentnog lijeka *Monuril* te nisu dostavljeni novi neklinički podaci o farmakologiji, farmakokinetici i toksikologiji fosfomicina, što je opravdano za ovaj tip zahtjeva.

#### **Procjena rizika koji lijek može imati na okoliš (Environmental Risk Assessment, ERA)**

Podnositelj zahtjeva obvezao se u roku od 12 mjeseci dostaviti procjenu rizika koji lijek može imati na okoliš (Environmental Risk Assessment (ERA) s obzirom da se radi o generičkom lijeku čija djelatna tvar nije prethodno bila odobrena na tržištu u Republici Hrvatskoj.

### IV. KLINIČKI PODACI

Prema smjernici *Guideline on the Investigation of Bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*), za lijekove koji su u trenutku primjene vodene otopine, a sadrže istu djelatnu tvar u istoj koncentraciji kao i referentni lijek nije potrebno provesti ispitivanje bioekvivalencije. Lijekovi Urifos 2 g granule za oralnu otopinu i Urifos 3 g granule za oralnu otopinu imaju jednak kvalitativni i kvantitativni sastav kao i referentni lijek pa se mogu smatrati terapijskim ekvivalentima jednake djelotvornosti i sigurnosti kao i referentni lijekovi. U skladu s time, podnositelj zahtjeva nije predao klinička ispitivanja već se klinička dokumentacija temelji na literaturnim referencama.

#### **Farmakovigilancijski sustav**

Podnositelj zahtjeva je dostavio dokaz da raspolaže lokalnom odgovornom osobom za farmakovigilanciju i Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava (PSMF).

Dostavljeni Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava zadovoljava formu propisanu smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul I.

#### **Plan upravljanja rizikom (Risk Management Plan, RMP)**

Podnositelj zahtjeva dostavio je Plan upravljanja rizicima u skladu sa smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Urifos.

### V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost Upute o lijeku ispitana je u skladu sa zahtjevom članka 99. Zakona o lijekovima NN 76/13 i 90/14. Ispitana je razumljivost upute o lijeku na hrvatskom jeziku.

Rezultati ispitivanja razumljivosti upute o lijeku zadovoljavaju kriterije sukladno smjernici *Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use*.

## **VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, ODNOS KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE**

Lijek Urifos odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka *Monuril* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

S obzirom da se Urifos primjenjuje u obliku vodene otopine i sadrži istu djelatnu tvar u istoj koncentraciji kao i referentni lijek nije bilo potrebno provesti ispitivanje bioekvivalencije.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećim QRD predlošcima i u skladu su s referentnim lijekom.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijekova Urifos 2 g granule za oralnu otopinu i Urifos 3 g granule za oralnu otopinu 20. travnja 2016. godine.