

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Urifos 2 g granule za oralnu otopinu

Urifos 3 g granule za oralnu otopinu

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna vrećica sadrži 2 g fosfomicina u obliku fosfomicintrometamola.

Jedna vrećica sadrži 3 g fosfomicina u obliku fosfomicintrometamola.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Jedna vrećica Urifos 2 g granula za oralnu otopinu sadrži 1,475 g saharoze.

Jedna vrećica Urifos 3 g granula za oralnu otopinu sadrži 2,213 g saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule za oralnu otopinu.

Bijele do skoro bijele granule bez grudica i stranih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Urifos granule za oralnu otopinu su namijenjene za liječenje sljedećih infekcija u odraslih i djece starije od 6 godina (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1), kao što su:

- Akutni bakterijski cistitis, akutni rekurentni bakterijski cistitis, akutni bakterijski uretrovezikalni sindrom, nespecifični bakterijski uretritis
- Značajna asimptomatska bakteriurija (tijekom trudnoće)
- Postoperativne infekcije urinarnog trakta
- Profilaksa infekcija urinarnog trakta tijekom kirurških zahvata i transuretralnih dijagnostičkih postupaka

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnom korištenju antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i adolescenti (12-18 godina)

Kod akutnih, nekomplikiranih infekcija donjeg urinarnog trakta (cistitis, negonokokni uretritis), uzrokovanih mikroorganizmima osjetljivim na fosfomicin, jedna vrećica lijeka Urifos 3 g granule za oralnu otopinu, jednokratno.

U profilaksi urinarnih infekcija nakon kirurških zahvata ili transuretralnih dijagnostičkih postupaka, uobičajena je primjena dvije doze lijeka Urifos. Prva doza (1 vrećica od 3 g) uzima se otprilike 3 sata prije zahvata, a druga doza (1 vrećica od 3 g) 24 sata nakon prve doze.

U slabo pokretnih bolesnika te kod rekurentnih infekcija ili infekcija mikroorganizmima osjetljivijim na veće doze antibiotika (*Pseudomonas*, *Enterobacter*, indol pozitivni soj *Proteusa*) možda će biti

potrebno uzeti drugu dozu lijeka Urifos 3 g, 24 sata nakon prve doze.

Stariji bolesnici

U starijih bolesnika može biti potrebna druga doza lijeka Urifos 3 g koja se uzima 24 sata nakon prve doze.

Bolesnici sa oštećenom funkcijom bubrega

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, nije potrebna prilagodba doze. Urifos se ne smije koristiti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, kao niti tijekom hemodijalize.

Bolesnici sa oštećenom funkcijom jetre

Nije potrebna prilagodba doze.

Pedijatrijska populacija

Djeca u dobi od 6 do 12 godina

Jedna vrećica lijeka Urifos 2 g granule za oralnu otopinu, jednokratno.

Način primjene

Urifos se primjenjuje kao oralna otopina.

Sadržaj jedne vrećice potrebno je otopiti u pola čaše (50-75 ml) 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.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Urifos se ne smije primjenjivati u:

- bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($Cl_{cr} < 10 \text{ mL/min}$)
- bolesnika na hemodijalizi
- djece mlađe od 12 godina (vrećice od 3 g)
- djece mlađe od 6 godina (vrećice od 2 g).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksu i anafilaktički šok, mogu se javiti tijekom terapije fosfomicintrometamolom i mogu biti opasne po život (vidjeti dio 4.8). U slučaju takve reakcije, više se ne smije ponoviti primjena fosfomicina te je potrebno odgovarajuće liječenje. Prije primjene lijeka Urifos preporučuje se provjeriti s bolesnikom je li prethodno imao reakcije preosjetljivosti na fosfomicin.

Klinički simptomi općenito prolaze u roku 2 do 3 dana nakon terapije. Povremena ustrajnost nekih simptoma ne znači terapijski neuspjeh, već je moguća posljedica upalnog procesa.

Uz primjenu antibiotika širokog spektra, uključujući i fosfomicintrometamol, zabilježena je pojava kolitisa povezanog s primjenom antibiotika (uključujući i pseudomembranozni kolitis). Ako je proljev jak, perzistentan i/ili krvav (za vrijeme i do nekoliko tjedana nakon liječenja fosfomicintrometamolom), to može biti simptom bolesti povezane s bakterijom *Clostridium difficile* (CDAD). Stoga je važno razmotriti ovu dijagnozu u bolesnika kod kojih se javio proljev, za vrijeme ili nakon primjene fosfomicintrometamola. U slučajevima kada se sumnja ili je potvrđena infekcija s CDAD, treba odmah započeti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.8). Kontraindicirana je primjena lijekova koji inhibiraju intestinalnu peristaltiku.

Oštećenje funkcije bubrega: Koncentracija fosfomicina u urinu ostaje efektivna 48 sati nakon uobičajene doze ako je klirens kreatinina viši od 10 ml/min.

Urifos sadrži saharozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena metoklopramida smanjuje oralnu apsorpciju fosfomicintrometamola. Drugi lijekovi koji povećavaju motilitet crijeva mogu proizvesti slične učinke.

Istodobna primjena s antacidima ili solima kalcija može uzrokovati smanjivanje koncentracije fosfomicina u plazmi i urinu.

Hrana može usporiti apsorpciju fosfomicintrometamola što kao posljedicu ima blago snižavanje vršnih koncentracija u plazmi te koncentracija u urinu. Stoga se preporučuje uzeti lijek na prazan želudac ili 2-3 sata nakon obroka.

Specifični problemi povezani s promjenom u INR-u: U bolesnika liječenih antibioticima su prijavljeni brojni slučajevi s povećanom aktivnošću antagonista vitamina K. Faktori rizika uključuju tešku infekciju ili upalu, dob i loše zdravstveno stanje. U ovim okolnostima teško je odrediti je li promjena u INR-u uslijedila zbog infektivne bolesti ili liječenja bolesti. Klase antibiotika koje su češće uključene su: fluorokinolini, makrolidi, ciklini, kotrimoksazol i neki cefalosporini.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Liječenje jednokratnim dozama antibiotika nije prikladno za liječenje urinarnih infekcija u trudnica. Međutim, ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Dostupni su mnogobrojni podaci o učinkovitosti fosfomicina za vrijeme trudnoće. Ograničeni podaci dostupni o sigurnosti primjene u trudnica ne ukazuju na malformacijske ili toksične učinke na fetus ili novorođenče.

U trudnica lijek se smije primjenjivati samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik i uz liječnički nadzor.

Dojenje

Fosfomicin se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama nakon primjene jedne injekcije. Stoga, fosfomicin se može uzimati prilikom dojenja (jednokratna oralna doza). Za vrijeme dojenja lijek se smije primjenjivati samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik i uz liječnički nadzor.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama nisu uočeni učinci na plodnost. Nema dostupnih podataka za ljude.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Prijavljeno je nekoliko slučajeva omaglica. Ovaj lijek može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Najčešće nuspojave nakon jednokratne doze fosfomicintrometamola uključuju poremećaje probavnog sustava, osobito dijareju. Te su nuspojave najčešće ograničene na vrijeme primjene i spontano prolaze. Dolje navedene nuspojave zabilježene su u kliničkim ispitivanjima ili postmarketinški, prema sljedećoj učestalosti:

- vrlo često ($\geq 1/10$)
- često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

- manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
- vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave			
	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije	vulvovaginitis		superinfekcija rezistentnim bakterijama	
Poremećaji krvi i limfnog sustava			aplastična anemija	blago povećanje broja eozinofila i trombocita, uz blagu petehiju
Poremećaji imunološkog sustava				anafilaktičke reakcije, anafilaktički šok, preosjetljivost
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, omaglica	parestezija		
Poremećaji oka				poremećaji vida
Srčani poremećaji			tahikardija	
Krvožilni poremećaji				hipotenzija, flebitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				astma, bronhospazam, dispneja
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje, mučnina, dispepsija	povraćanje, bol u abdomenu		kolitis povezan s antibioticima (vidjeti dio 4.4.), gubitak apetita
Poremećaji jetre i žuči				prolazno povećanje alkalne fosfataze i aminotranferaze u plazmi
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, urtikarija, pruritus		angioedem
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor		

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V*](#).

4.9 Predoziranje

Iskustva vezana uz predoziranje fosfomicinom oralnim putem su ograničena. Međutim, kod parenteralne primjene fosfomicina su prijavljeni slučajevi: hipotonije, somnolencije, poremećaja elektrolita, trombocitopenije i hipoprotrombonemije.

Ako je došlo do predoziranja fosfomicinom mogu se javiti slijedeći simptomi: vestibularni poremećaji, problemi sa sluhom, metalni okus u ustima te općenito slab osjet okusa.

<p style="text-align: center;">H A L M E D 20-04-2016 O D O B R E N O</p>

U slučaju predoziranja (5-10 vrećica), potrebna je terapija koja se bazira na simptomatskom liječenju. Preporuča se pojačana hidratacija kako bi se pospješila eliminacija lijeka putem urina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu, ostali antimikrobiци. ATK oznaka: J01XX01

Fosfomicintrometamol, derivat fosfonske kiseline je antibiotik širokog spektra djelotvoran u liječenju infekcija donjih mokraćnih putova.

Fosfomicintrometamol je djelotvoran protiv Gram-pozitivnih i Gram-negativnih mikroorganizama, uključujući sojeve koji proizvode penicilazu i protiv uobičajenih urinarnih patogena (*Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* i ostali rezistentni sojevi).

Mehanizam djelovanja

Fosfomicintrometamol je strukturno analogan fosfoenolpiruvatu te inhibira enzim fosfoenolpiruvat-transferazu koji katalizira stvaranje N-acetilmuraminske kiseline iz N-acetilglukozamina i fosfoenolpiruvata. N-acetilmuraminska kiselina je potrebna za stvaranje peptidoglikana koji je značajna komponenta bakterijske stanične stijenke.

Stoga, fosfomicin ima pretežno baktericidno djelovanje.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Terapijsko djelovanje lijeka znatno ovisi o vremenu tijekom kojeg je koncentracija djelatne tvari iznad minimalne inhibicijske koncentracije (MIK) za patogene.

Mehanizam rezistencije

Rezistencija na fosfomicin može biti uzrokovana sljedećim mehanizmima:

- Ulaz fosfomicina u bakterijske stanice događa se aktivno putem dva mehanizma prijenosa (glicerин-3-fosfat i heksoza-6-fosfat transportni sustav). U soju *Enterobacteriaceae* transportni sustav glicerин-6-fosfat može mutirati i posljedično se fosfomicin više ne prenosi u stanicu.
- Drugi plazmidom kodirani mehanizam rezistencije koji se javlja kod sojeva *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.* i *Acinetobacter spp.* ovisi o prisutnosti specifičnog proteina, pod čijim utjecajem se fosfomicin metabolizira i veže na glutation (GSH).
- Kod stafilokoka se također javlja plazmidom kodirani mehanizam rezistencije na fosfomicin koji nije još u potpunosti razjašnjen.

Unakrsna rezistencija s drugim antibioticima nije poznata.

Granične vrijednosti

Ispitivanje fosfomicina provedeno je koristeći uobičajeni postupak razrjeđivanja. Procjena rezultata obavlja se na osnovu graničnih vrijednosti za fosfomicin. Utvrđene su sljedeće MIK za osjetljive i rezistentne patogene:

Granične vrijednosti prema Europskoj komisiji za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing):

Bakterija	Granična vrijednost	
	osjetljivi	rezistentni
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 32 mg/l	> 32 mg/l

Prevalencija stečene rezistencije

Prevalencija stečene rezistencije pojedinih vrsta može varirati lokalno i tijekom vremena. Stoga je za adekvatno liječenje potrebno sakupiti podatke o rezistenciji. Ako je učinkovitost fosfomicina upitna, potrebno je zatražiti savjet stručnjaka iz područja: posebno kod teških infekcija ili u slučaju neučinkovite terapije, potrebna je mikrobiološka analiza za identificiranje antibiotika i određivanja njegove osjetljivosti na fosfomicin.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Fosfomicin trometamol se dobro apsorbira nakon oralne primjene, i postiže terapijske koncentracije u urinu do 36 sati nakon primjene jednokratne doze. Hrana može usporiti apsorpciju lijeka što za posljedicu ima blago smanjenje koncentracija u plazmi i urinu koje ne utječe na antibakterijsko djelovanje lijeka.

Distribucija

Nakon primjene 2 ili 3 g fosfomicina postiže se koncentracija u plazmi od 20-30 mikrograma/ml.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije fosfomicina je približno 3 sata i ne ovisi o dozi.

Fosfomicin se ne veže na proteine plazme i eliminira se nepromijenjen najvećim dijelom putem urina. Visoke razine u urinu (približno 3000 mikrograma/ml) postižu se vrlo brzo, nakon 2-4 sata i traju do 36-48 sati.

U starijih bolesnika s umjereno smanjenom funkcijom bubrega, uključujući i fiziološko smanjenje u starijih osoba, poluvrijeme života fosfomicina je malo produljeno, ali koncentracija u urinu i dalje je terapijski zadovoljavajuća.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja subakutne toksičnosti na štakorima i kronične toksičnosti na psima (doze do 1000 mg/kg) nisu pokazala toksične učinke na organe i organske sustave.

Fosfomicin nema mutageno djelovanje. Iako fosfomicin prolazi kroz placentu, ispitivanja teratogenosti u životinja (štakora i zečeva), ispitivanja plodnosti (kod štakora) te ispitivanja perinatalne i postnatalne toksičnosti nisu pokazala moguće toksične učinke lijeka.

Uočena je fetotoksičnost kod zečeva tretiranih toksičnim dozama fosfomicina (s utjecajem na crijevnu mikrofloru) kod majke.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Saharoza

Saharinnatrij

Aroma mandarine (maltodekstrin, arapska guma, askorbatna kiselina (E300), butilhidroksianizol (E320) i aroma)

Aroma naranče (maltodekstrin, arapska guma i aroma)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Vrećice za jednokratnu primjenu (surlin/polietilen/aluminij/papir).

1 ili 2 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.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ovaj lijek se primjenjuje kao oralna otopina.

Sadržaj jedne vrećice potrebno je otopiti u pola čaše vode. Nakon otapanja granula nastaje lagano bjelkasta, mutna otopina voćnog okusa (naranča-mandarina).

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PharmaS d.o.o.
Radnička cesta 47
10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Urifos 2 g granule za oralnu otopinu: HR-H-571591931

Urifos 3 g granule za oralnu otopinu: HR-H-755442271

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20.04.2016.

Datum posljednje obnove: /-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-