ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

УРОФОСЦИН[â]

(UROFOSCIN)

Склад:

діюча речовина: фосфоміцин;

1 пакет-саше містить фосфоміцину трометамолу 5,631 г, що еквівалентно 3 г фосфоміцину;

допоміжні речовини: ароматизатор апельсиновий, ароматизатор мандариновий, сахарин натрію, сахароза.

Лікарська форма. Гранули для орального розчину.

Основні фізико-хімічні властивості: гранульований порошок білого або майже білого кольору з характерним запахом ароматизатора мандаринового.

Фармакотерапевтична група.

Протимікробні засоби для системного застосування. Інші протимікробні засоби.

Код АТХ J01X X01.

Фармакологічні властивості.

Урофосцин[â] містить діючу речовину фосфоміцин у вигляді солі фосфоміцину трометамолу. Фосфоміцин є антибіотиком бактерицидної дії (похідне фосфонової кислоти). Він інгібує синтез клітинної стінки бактерій, блокуючи один з перших етапів синтезу пептидоглікану.

Фармакодинаміка.

Урофосцин[â] містить фосфоміцин [моно (2-аміно-2-гідроксиметил-1,3-пропандіол) (2R-цис)-(3-метилоксираніл) фосфонат] – антибіотик, який одержують із фосфонової кислоти та застосовують для лікування інфекцій сечовивідних шляхів.

Фосфоміцин впливає на перший етап синтезу клітинної стінки бактерій.

Структура фосфоміцину аналогічна структурі фосфоенолпірувату. Саме тому він інактивує фермент енолпірувіл-трансферазу, тим самим необоротно блокуючи конденсацію уридиндифосфат-N-ацетилглюкозаміну з фосфоенолпіруватом, одну з перших стадій синтезу клітинної стінки бактерій. Фосфоміцин може також знижувати адгезію бактерій на епітелії слизової оболонки сечового міхура, яка може бути провокуючим фактором розвитку рецидивуючих інфекцій.

У таблиці нижче представлені дані активності фосфоміцину трометамолу *in vitro* проти клінічно ізольованих мікроорганізмів. Мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) була визначена дисково-дифузним методом із використанням дисків фосфоміцину трометамолу 200 мкг. Мікроорганізми з діаметром зони повного пригнічення >16 мм (на середовищі Мюллера – Хінтона) класифікувалися як чутливі (що відповідає 200 мкг/мл).

_	$МІК_{90}$ (мкг/мл)	Діапазон
Чутливі мікроорганізми		
E. coli	8	0,25–128
Klebsiella	32	2–128
Citrobacter spp.	2	0,25–2
Enterobacter ssp.	16	0,5–64
Proteus mirabilis	128	0,12–256
S. faecalis	60	8–256
Стійкі мікроорганізми (діаметр зони повного пригнічення >16 мм)		
Serratia spp.	32	
Enterobacter cloacae	256	
Pseudomonas aeruginosa	256	
Morganella morganii	>256	
Providencia rettgeri	>256	
Providencia stuartii	>256	
Pseudomonas ssp.	>256	

Резистентність/перехресна резистентність

Фосфоміцин зберігає свою ефективність щодо найпоширеніших бактерій, виявлених при інфекціях сечовивідних шляхів.

Лише деякі бактерії можуть набути резистентності. Показник резистентності *E. coli*, яка викликає розвиток неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів, дуже низький.

Велика частина мультирезистентних *E. coli* та інших ентеробактерій, що продукують бета-лактамази розширеного спектра (БЛРС), чутливі до фосфоміцину. Так само більшість типів резистентного до метициліну золотистого стафілокока чутливі до фосфоміцину.

Дотепер не було зареєстровано випадків перехресної резистентності з іншими антибактеріальними речовинами. Перехресна резистентність малоймовірна, оскільки фосфоміцин відрізняється від будь-якого іншого антибіотика за хімічною структурою та має унікальний механізм дії.

Клінічна ефективність

Фосфоміцин володіє широким спектром антибактеріальної дії, в тому числі на більшість грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, що спричиняють інфекції сечовивідних шляхів, а також пеніциліназопродукуючі штами.

In vivo спостерігається резистентність до *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterococci*, *Proteus mirabilis*, *Staph. aureus* та *Staph. saprophyticus*.

Крім того, Урофосцинâ знижує адгезію бактерій на епітелії слизової оболонки сечового міхура, яка може бути провокуючим фактором розвитку рецидивуючих інфекцій.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Після прийому внутрішньо приблизно 50 % фосфоміцину трометамолу швидко всмоктується. Після прийому 50 мг/кг маси тіла час досягнення максимальної концентрації (t_{max}) становить 2–2,5 години і максимальна концентрація (C_{max}) становить 20–30 мкг/мл.

Розподіл

Зв’язування фосфоміцину з білками плазми крові дуже низьке (менше 5 %). Об’єм розподілу становить 1,5–2,4 л/кг маси тіла.

Фосфоміцин проникає через плацентарний бар’єр і виділяється у грудне молоко.

Метаболізм

Фосфоміцин не метаболізується.

Виділення

Період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 4 години. Після одноразового прийому 3 г фосфоміцину трометамолу концентрація в сечі 1800–3000 мкг/мл досягається через 2–4 години. Терапевтично ефективні концентрації (200–300 мкг/мл) зберігаються до 48 годин після введення. 40–50 % дози виводиться із сечею протягом перших 48 годин у незміненому вигляді.

Кінетика в особливих груп пацієнтів

У пацієнтів з нирковою недостатністю виведення препарату сповільнюється відповідно до ступеня функціонального порушення, тоді як період напіввиведення з плазми крові ($t_{1/2}$) збільшується (до 50 годин при кліренсі креатиніну 10 мл/хв).

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів, спричинених чутливими до фосфоміцину мікроорганізмами, у чоловіків, у дівчат віком від 12 років та жінок. Профілактика під час діагностичних процедур та хірургічних втручань у дорослих пацієнтів.

Протипоказання.

Гіперчутливість до компонентів препарату, тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну <10 мл/хв), дитячий вік до 12 років, проходження гемодіалізу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасний прийом з метоклопрамідом та іншими препаратами, що підвищують моторику ШКТ, знижує всмоктування Урофосцину^{â}, що призводить до зниження концентрації Урофосцину^{â} в сироватці крові та сечі.

Специфічні проблеми при коливаннях МНВ (міжнародного нормалізованого відношення, INR). Повідомлялося про численні випадки підвищеної антагоністичної активності антивітаміну К у пацієнтів, які приймали антибіотики. До факторів ризику належать серйозні інфекції або запалення, літній вік і поганий загальний стан здоров'я. У цих випадках важко визначити, пов'язана зміна МНВ з інфекційним захворюванням чи вона викликана прийомом препарату. Проте існують певні класи антибіотиків, застосування яких частіше пов'язують із коливаннями МНВ, зокрема фторхінолони, макроліди, цикліни, котримоксазол і деякі цефалоспорини.

Дослідження взаємодії проводилися тільки за участю дорослих.

Особливості застосування.

Немає достатніх доказів ефективності застосування Урофосцину^{â} дітям. Оскільки дозування 3 г не призначене для дітей віком до 12 років, то лікарський засіб не слід застосовувати цій віковій групі.

Застосування фосфоміцину може призвести до розвитку реакцій гіперчутливості, включаючи анафілаксію та анафілактичний шок, які можуть бути небезпечними для життя (див. розділ «Побічні реакції»).

При розвитку цих реакцій застосування фосфоміцину слід припинити, відновлення застосування цим пацієнтам фосфоміцину неприпустимо. Потрібно провести адекватні лікувальні заходи.

Одночасне вживання їжі уповільнює всмоктування фосфоміцину. Тому бажано застосовувати препарат натще або через 2-3 години після вживання їжі.

Застосування антибіотиків, у тому числі фосфоміцину трометамолу, може призвести до виникнення асоційованої з антибіотиком діареї. Ступінь тяжкості може варіюватися від легкої діареї до коліту з летальним наслідком. Виникнення тяжкої, стійкої та/або кров'яної діареї під час або після (у тому числі через кілька тижнів) закінчення лікування антибіотиками може являти собою симптом діареї, викликаної *Clostridium difficile* (CDAD). Тому необхідно враховувати вірогідність цього діагнозу у пацієнтів при виникненні сильної діареї під час або

після прийому фосфоміцину трометамолу. У разі підозри або підтвердження діагнозу необхідно негайно почати відповідне лікування. В даному випадку препарати, що інгібують перистальтику, протипоказані.

Ниркова недостатність: концентрація фосфоміцину в сечі залишається терапевтично ефективною протягом 48 годин, якщо кліренс креатиніну становить вище 10 мл/хв.

Урофосцинâ містить сахарозу. Хворим на цукровий діабет та тим, кому потрібно дотримуватись дієти, слід враховувати, що в 1 пакеті Урофосцинуâ міститься 2,213 г сахарози. Урофосцинâ не слід застосовувати пацієнтам із непереносимістю фруктози, глюкозо-галактозною мальабсорбцією або дефіцитом сахарази-ізомальтази.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Застосування одноразових доз для лікування інфекцій сечовивідних шляхів у вагітних жінок не вважається доцільним.

Дослідження на тваринах не виявили прямої або непрямої токсичності, що впливає на вагітність, ембріональний розвиток, розвиток плода та/або постнатальний розвиток.

Є лише обмежені дані щодо безпеки застосування фосфоміцину вагітним жінкам. Ці дані не вказують на розвиток вроджених вад або фетальної/неонатальної токсичності фосфоміцину.

У період вагітності застосування лікарського засобу можливе у разі необхідності, коли очікуваний ефект терапії для вагітної перевищує потенційний ризик для плода.

Період годування груддю

Урофосцинâ виділяється у грудне молоко навіть після прийому одноразової дози. У період годування груддю застосування препарату слід припинити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Урофосцинâ може викликати запаморочення, що може вплинути на здатність керувати транспортними засобами або працювати з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Урофосцинâ застосовують внутрішньо натще, бажано перед сном, після випорожнення сечового міхура. Вміст пакета розчиняють в 1 склянці води і відразу ж випивають приготований розчин.

Одночасне вживання їжі уповільнює всмоктування фосфоміцину. Тому бажано застосовувати препарат натще або через 2–3 години після їди.

Лікарський засіб в даному дозуванні (3 г) застосовують за показаннями пацієнтам із масою тіла від 50 кг.

Лікування

Дорослим і підліткам з масою тіла від 50 кг – по 1 пакету Урофосцину^{â} 3 г 1 раз на добу.
Профілактика

Дорослим з масою тіла від 50 кг – по 1 пакету Урофосцину^{â} 3 г за 3 години до і через 24 години після втручання.

Діти.

Можливе застосування для лікування гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у дівчат віком від 12 років.

Немає достатніх даних щодо застосування препарату з терапевтичною метою хлопцям віком від 12 років, як і достатніх даних щодо застосування препарату з профілактичною метою як хлопчикам, так і дівчатам.

Передозування.

Дані про передозування фосфоміцину при пероральному способі застосування обмежені.

Симптоми: вестибулярні порушення, погіршення слуху, металевий присмак у роті і загальне зниження смакового сприйняття.

Випадки гіпотензії, тяжкої сонливості, електролітні порушення, тромбоцитопенія, а також гіпопротромбінемія були зареєстровані при парентеральному введенні фосфоміцину.

Лікування: симптоматична і підтримувальна терапія. Рекомендується вжити багато рідини для збільшення діурезу.

Побічні реакції.

До найчастіших побічних реакцій при одноразовому прийомі фосфоміцину трометамолу належать порушення роботи ШКТ, в основному діарея. Ці явища зазвичай нетривалі і минають самостійно.

Частота побічних реакцій визначається таким чином: дуже часто (≥1/10); часто (≥1/100 – <1/10); нечасто (≥1/1000 – <1/100); рідко (≥1/10000 – <1/1000); дуже рідко (<1/10000); частота невідома (не можна визначити за наявними даними). У кожній частотній групі побічні реакції представлені в порядку зменшення їх тяжкості.

Класи систем органів	Побічні реакції та частота їх розвитку			
	Часто	Нечасто	Рідко	Частота невідома
Інфекції та інвазії	Вульвовагініт			
З боку імунної системи				Анафілактичні реакції, включаючи анафілактичний шок, гіперчутливість
З боку нервової системи	Головний біль, запаморочення	Парестезія		
З боку серцево-судинної системи			Тахікардія	Артеріальна гіпотензія
З боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння				Астма
З боку травної системи	Діарея, нудота, розлади травлення	Біль у животі, блювання		Асоційований з антибіотиком коліт
З боку шкіри і підшкірних тканин		Висипання, кропив’янка, свербіж		Ангіоневротич-ний набряк
Системні порушення		Втома		

Повідомлення про небажані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливими. Вони дозволяють проводити безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичні працівники повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 1,5 року.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 ºС. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 8 г у пакетах-саше. По 1 пакету-саше у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.