

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
УРОБАКТОЦИН**

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Уробактоцин

Международное непатентованное наименование: фосфомицин

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

Состав на 1 флакон:

Действующее вещество: фосфомицин динатрия – 0,6600 г, 1,3200 г, 2,6400 г; 5,2800 г в пересчете на фосфомицин – 0,5000 г, 1,0000 г, 2,0000 г; 4,0000 г

Вспомогательное вещество: янтарная кислота – 0,0128 г, 0,0255 г, 0,0510 г; 0,1020 г

Описание: порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик.

Код АТХ: J01XX01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика. Бактерицидное действие Уробактоцина основано на нарушении (на ранних стадиях) синтеза пептидогликана клеточной стенки бактерий. Проникая в микробную клетку по системам транспорта D-глюкоза-6-фосфата, препарат необратимо ингибирует фермент уридинтрифосфат-N-ацетилглюкозаминенолпирувилтрансферазу, который катализирует реакцию образования уридинтрифосфат-N-ацетил-3-0-(1-карбоксивинил)-D-глюкозамина из фосфоенолпирувата и уридинтрифосфат-N-ацетил-D-глюкозамина.

Фосфомицин активен (как *in vitro*, так и в условиях клинической практики при лечении ряда инфекций) в отношении:

грамположительных аэробов – *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* (в том числе штаммов, устойчивых к метициллину), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*;

грамотрицательных аэробов – *Escherichia coli*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia (Proteus) rettgeri*, *Serratia marcescens*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*,

Salmonella spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp., и *Yersinia enterocolitica*. Большинство штаммов *Klebsiella* spp. и *Providencia* spp. умеренно чувствительны к препарату.

Устойчивы *Bacteroides* spp., *Brucella* spp., *Corynebacterium* spp., *Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Treponema* spp., *Borrelia* spp., и *Mycobacterium* spp.

Вторичная устойчивость микроорганизмов к Уробактоцину развивается редко. Ценным свойством препарата является отсутствие перекрестной резистентности с другими антибактериальными средствами. При сочетании с бета-лактамами, фторхинолонами, гликопептидами или аминогликозидами отмечается выраженный синергизм антимикробного действия в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных аэробных бактерий.

Фармакокинетика

1) Концентрация лекарственного препарата в плазме крови

Через 30 минут после внутривенного (в/в) введения 1 г препарата – в течение 5 минут концентрация фосфомицина в сыворотке крови составляет 74 мкг/мл; период полувыведения ($T_{1/2}$) – 1,7 часа. При медленном (в течение 1 часа) в/в введении препарата в дозе 2 г максимальная концентрация фосфомицина составила 157,3 мкг/мл, $T_{1/2}$ - 1,7 часа.

У детей с массой тела от 20 до 37 кг через 0,5-1 час после в/в введения 1 г фосфомицина в течение 4 минут концентрация фосфомицина в сыворотке крови составила 93,8-107 мкг/мл, $T_{1/2}$ -1,3 часа

2) Связывание с белками плазмы

Степень связывания фосфомицина с белками плазмы крови низкая – 2,16% от введенной дозы.

3) Концентрация лекарственного препарата в мокроте

У пяти пациентов с респираторными инфекциями через три часа после в/в введения 1,0 г фосфомицина концентрация в мокроте составила 7,0 мкг/мл.

Метаболизм и выведение

Благодаря низкой молекулярной массе фосфомицин хорошо распределяется во многих органах и тканях организма. Бактерицидные концентрации определяются в тканях легкого, плевральной жидкости, перитонеальной жидкости, подкожной жировой клетчатке, мышцах, костях, синовиальной жидкости, тканях глаза, эндокарде клапанов сердца; быстро проникает через гематоэнцефалический барьер. Концентрация препарата в спинномозговой жидкости значительно возрастает при воспалении мозговых оболочек.

Проникает и накапливается в фагоцитах (нейтрофилах и макрофагах). Проникает через плаценту. В малых концентрациях проникает в грудное молоко.

Выводится фосфомицин преимущественно почками в неизмененном виде с созданием высоких концентраций антибиотика в моче. В исследованиях, проведенных с участием взрослых здоровых добровольцев, после внутривенного капельного введения 1 г фосфомицина в течение часа или 2 г фосфомицина в течение 2 часов уровень экскреции с мочой составил 95-99% в течение 10-11 часов после введения.

Малая часть от введенной дозы экскретируется кишечником, однако, этот путь элиминации не имеет существенного значения. Фосфомицин может быть легко удален из плазмы посредством гемодиализа.

Показания к применению. Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к фосфомицину возбудителями:

- инфекции мягких тканей, в том числе у пациентов с нарушениями периферического кровообращения (сахарный диабет, заболевания артерий нижних конечностей), инфекции ожоговых ран;
- инфекции костей и суставов;
- инфекции нижних дыхательных путей, в том числе пневмония и инфекции у пациентов с муковисцидозом;
- интраабдоминальные инфекции: острый холецистит, холангит, перитонит;
- инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза: сальпингит, эндометрит, пельвиоперитонит;
- инфекции мочевыводящих путей, в том числе острый и обострение хронического пиелонефрита.

При следующих заболеваниях рекомендуется применение комбинаций препарата

Фосфомицин с антибиотиками других групп:

- инфекции центральной нервной системы: бактериальный менингит, в том числе послеоперационный;
- бактериальный эндокардит;
- сепсис.

Противопоказания. Индивидуальная повышенная чувствительность к фосфомицину, янтарной кислоте.

С осторожностью. Предрасположенность в анамнезе к аллергическим заболеваниям (таким, как бронхиальная астма, крапивница), заболевания печени, сердечная и почечная недостаточность, пожилой возраст, артериальная гипертензия.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Применение препарата Фосфомицин не рекомендуется во время беременности или при подозрении на нее, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода, и должно осуществляться под наблюдением врача. Фосфомицин в очень малых концентрациях проникает в грудное молоко. При необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о временном прекращении грудного вскармливания на период применения препарата.

Способ применения и дозы. Внутривенно.

Взрослым:

- средняя разовая доза составляет 2-4 г, которую вводят каждые 6-8 часов.

У пациентов с почечной недостаточностью и пациентов, находящихся на гемодиализе, требуется коррекция режимов введения (см. таблицу):

Клиренс креатина	40-20 мл/мин	20-10 мл/мин	<10 мл/мин
Доза фосфомицина/	2-4 г каждые	2-4 г каждые	2-4 г каждые
Кратность введения	12 часов	24 часа	48 часов

Пациентам, находящимся на гемодиализе, вводят по 2-4 г после каждой процедуры диализа.

Детям:

- начиная с периода новорожденности, вводят из расчета 200-400 мг/кг массы тела в сутки.

Суточную дозу делят на 3 введения; интервалы между введениями составляют 8 часов. Длительность курса лечения препаратом Уробактоцин и режим дозирования устанавливают индивидуально в зависимости от локализации процесса и тяжести заболевания.

Способ приготовления растворов и введение:

- для прямого внутривенного струйного введения 2 г препарата растворить в 20 мл воды для инъекций; вводить медленно не менее 5 мин (рекомендуемый режим дозирования – 2 г каждые 6-8 часов);
- для быстрой внутривенной инфузии 4 г препарата предварительно растворить в воде для инъекций (на каждые 2 г 10 мл воды для инъекций); полученный раствор добавить к 100-200 мл совместимой жидкости для инфузий; вводить в течение 0,5-1 часа (рекомендуемый режим дозирования – 4 г каждые 6-8 часов);
- для длительного внутривенного капельного введения 4 г (в некоторых клинических случаях – 8 г) препарата растворить в воде для инъекций (на каждые 2 г 10 мл воды

для инъекций); полученный раствор добавить в 200-500 мл совместимой жидкости для инфузий и вводить в течение 1-3 часов (рекомендуемый режим – 4 г каждые 6-8 часов).

При растворении препарата Уробактоцин возможна экзотермическая реакция.

Совместимые жидкости для инфузий: 0,9% раствор натрия хлорида (физиологический раствор), 5% раствор декстрозы, раствор Рингера, раствор Рингера лактат, 1,4% раствор гидрокарбоната натрия.

Растворы препарата, приготовленные с использованием воды для инъекций, 0,9 % раствора натрия хлорида, 5 % раствора декстрозы, 1,4 % раствора гидрокарбоната натрия, можно хранить в течение 8 часов при комнатной температуре (25 °С) или в течение 24 часов в холодильнике (от 2 до 8 °С).

С целью предотвращения резистентных к препарату микроорганизмов терапия должна быть ограничена сроком, минимально необходимым для лечения пациента.

Побочное действие. Указанные ниже нежелательные эффекты представлены по системам органов в соответствие со следующей градацией частоты их возникновения: очень частые – более 10 % ($\geq 1/10$), частые – более 1%, но менее 10% ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечастые – более 0,1%, но менее 1 % ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редкие – более 0,01 %, но менее 0,1 % ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редкие – менее 0,01% ($< 1/10000$, включая отдельные сообщения), неизвестные (не могут оцениваться, исходя из имеющихся данных).

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – острые реакции гиперчувствительности (в том числе анафилактический шок). При развитии любых симптомов анафилактических реакций, таких как: диспноэ, гипотония, цианоз, уртикарная сыпь, резкое недомогание, необходимо отменить введение препарата и начать соответствующую симптоматическую терапию.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – сыпь, пруриг, крапивница, экзантема. Покраснение кожи, эритема, частота неизвестна – ангионевротический отек.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: нечасто – диарея, тошнота, рвота, боль в животе, анорексия, изменение вкуса, снижение аппетита, редко – стоматит, выраженный колит с наличием крови в стуле, псевдомембранозный колит. При появлении у пациентов боли в животе или частого стула необходимо отменить прием препарата и начать соответствующую симптоматическую терапию.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – преходящее повышение активности ферментов печени (аланинаминотрансферазы,

аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы), нечасто – повышение уровней лактатдегидрогеназы, билирубина, редко – нарушение функции печени, желтуха, частота неизвестна – холестатический гепатит. В таких случаях пациенты должны находиться под наблюдением врача. В случае выявления любых нарушений функции печени необходимо отменить прием препарата и назначить соответствующую симптоматическую терапию.

Нарушения со стороны нервной системы: редко – онемение, головная боль. Головокружение, снижение чувствительности, частота неизвестна – повышенная утомляемость, спутанность сознания, судороги. В случае развития судорог необходимо отменить прием препарата и начать соответствующую симптоматическую терапию.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – одышка, редко – кашель, острый приступ бронхиальной астмы, дискомфорт в области груди, ощущение сдавливания в грудной клетке.

Нарушение со стороны крови и лимфатической системы: редко – лейкопения, анемия, гранулоцитопения, эозинофилия, панцитопения, агранулоцитоз или тромбоцитопения, очень редко – апластическая анемия. Терапию необходимо проводить под контролем формулы крови пациента. При развитии любых нарушений необходимо отменить прием препарата и начать соответствующую симптоматическую терапию.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – тромбофлебит, редко – учащенное сердцебиение, боль в сосудах, гиперемия.

Нарушение со стороны почек и мочевыводящих путей: редко – нарушение функции почек, отеки, повышение концентрации мочевины в крови, протеинурия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто – повышение температуры тела, болезненность в месте введения, редко – флебит, жажда, чувство общего недомогания.

Лабораторные и инструментальные данные: редко – гипернатриемия, гипокалиемия, нарушение электролитного баланса.

Передозировка. Отсутствуют сообщения о передозировке фосфомицина. Вероятные проявления острой передозировки – симптомы гипернатриемии (слабость, повышенная нейромышечная возбудимость, сонливость, спутанность сознания).

Лечение: симптоматическая и поддерживающая терапия, компенсационное введение жидкости и форсированный диурез; в тяжелых случаях – гемодиализ.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. В комбинациях с пенициллинами, цефалоспоридами, карбапенемами, аминогликозидами, гликопептидами и фторхинолами Уробактоцин проявляет выраженный синергидный эффект; это свойство

препарата используется при терапии тяжелых инфекций, а также инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями (метициллиноустойчивыми стафилококками, энтерококками, энтеробактериями, *Pseudomonas aeruginosa* и др.).

Ввиду физико-химической несовместимости не следует смешивать в одном шприце с ампициллином, гентамицином, стрептомицином, канамицином и рифампицином.

Особые указания

Необходимые меры предосторожности

В связи с тем, что в настоящее время не существует методов, способных достоверно предсказать возможность развития анафилактического шока или иных тяжелых аллергических реакций на введение лекарственного препарата Уробактоцин, следует соблюдать следующие меры предосторожности:

1. Перед назначением препарата у пациента следует тщательно собрать аллергологический анамнез с целью выявления случаев анафилактического шока или иных аллергических реакций на введение антибиотиков.
2. Перед каждым введением препарата необходимо проверить наличие и комплектность “Противошоковой аптеки “ в месте проведения лечебной процедуры.
3. Пациент должен находиться под наблюдением медицинского персонала с момента начала и до завершения введения препарата, особенно, в самом начале его введения.

Поскольку препарат Уробактоцин содержит 14,5 мЭкв натрия на каждый грамм действующего вещества, необходимо соблюдать осторожность при применении препарата пациентам с сердечной недостаточностью, почечной недостаточностью, артериальной гипертензией и в других случаях, когда требуется ограничение введения натрия.

Меры предосторожности, касающиеся введения препарата

Препарат Уробактоцин следует вводить только внутривенно, при этом предпочтительно его медленное, капельное введение. При внутривенном струйном введении возможно развитие флебита и болезненности в месте введения. Для предотвращения случаев экстравазации препарат Уробактоцин следует вводить очень медленно и осторожно.

При растворении препарата выделяется некоторое количества тепла, что не оказывает влияние на его свойства и эффективность.

Другие меры предосторожности

В случае длительной терапии препаратом Уробактоцин следует периодически контролировать функцию печени, почек (в том числе по данным биохимического анализа

крови: содержание электролитов, азота мочевины, билирубина, активности печеночных ферментов), а также показатели общего анализа крови.

Применение у пациентов пожилого возраста, у пациентов с сердечной недостаточностью, почечной недостаточностью

Так как препарат выводится главным образом через почки (см. раздел «Фармакокинетика»), у пациентов пожилого возраста его нужно применять с особой осторожностью, т.к. у многих из них имеется снижение функции почек, что приводит к большей вероятности развития побочных реакций у этой группы пациентов. Пациентам пожилого возраста необходим тщательный подбор дозы, в особенности пациентам с сердечной недостаточностью, почечной недостаточностью, артериальной гипертензией и в других случаях, требующих ограничения введения натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Нет данных указывающих на отрицательное влияние фосфомицина на способность управлять транспортными средствами, механизмами и на занятия другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Однако следует учитывать, что применение фосфомицина может сопровождаться такими нежелательными явлениями, как головокружение, головная боль. Вместе с тем пациенты, испытывающие головокружение и головную боль, должны воздержаться от вождения транспортных средств и работы с потенциально опасными механизмами.

Форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконах по 0,5 г, 1,0 г, 2,0 г и 4,0 г.

По 0,5 г; 1,0 г; 2,0 г; 4,0 г действующего вещества во флаконы типа I (USP/EP) вместимостью от 10 мл до 30 мл из бесцветного прозрачного стекла, герметично закупоренные резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками с предохранительными пластмассовыми крышечками.

По 1, 5, 10, 15, 25, 50, 100 флаконов с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона. Пачки помещают в картонную коробку.

От 1 до 100 флаконов с препаратом и равным количеством инструкций по применению помещают в картонную коробку (для стационаров).

Условия хранения. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности. 3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска. Отпускают по рецепту.

Производитель

АО «Фармасинтез», Россия

Юридический адрес: 664007, г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, оф. 3.

Адрес производственной площадки: г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Организация, принимающая претензии потребителей

АО «Фармасинтез», Россия,

664007, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184,

тел.: 8-800-100-1550, www.pharmasyntez.com.

Вице-президент по качеству и
регуляторным вопросам
АО «Фармасинтез»



Н.Ю. Малых