

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Monural, 3 g, granule za oralni rastvor

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka kesica sadrži:

Aktivna supstanca: fosfomicin 3,0 g (u obliku fosfomicin trometamola 5,631 g).

Pomoćne supstance: saharoza, saharin.

Za listu pomoćnih supstanci vidjeti 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule za oralni rastvor.

Bijele ili bjelkaste granule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Akutni bakterijski cistitis, akutne epizode relapsa bakterijskog cistitisa, akutni bakterijski uretrovezikalni sindrom, nespecifični bakterijski uretritis.
- Signifikantna asimptomatska bakteriurija (trdunoća).
- Post operativne infekcije urinarnog trakta.
- Profilaksa infekcija urinarnog trakta kod operacija i dijagnostičkih transuretralnih procedura.

Potrebno je pratiti zvanične smjernice o ispravnom korištenju antibiotika, naročito preporuke za upotrebu antibiotika kako bi se spriječio porast rezistencije na antibiotike.

4.2. Doziranje i način primjene

Monural se primjenjuje u obliku oralnog rastvora. Sadržaj jedne kesice rastvoriti u pola čaše hladne vode (50-75 ml) ili druge tečnosti, mješati dok se ne rastvori i odmah popiti.

Uobičajeno je da klinički simptomi nestanu nakon 2-3-dana.

Ako se nakon liječenja zadrže neki lokalni simptomi, to nije nužno znak neuspjeha terapije, nego više mogući zaostaci upalnih procesa.

Odrasli i adolescenti (12-18 godina)

Akutne nekomplikovane infekcije donjeg urinarnog trakta (cistitis i ne-gonokokni uretritis) uzrokovane patogenima osjetljivim na fosfomicin:

Jedna kesica (3g) kao jednokratna doza.

Profilaksa infekcija urinarnog trakta kod hirurških i dijagnostičkih transuretralnih procedura:

Tretira se sa dvije kesice lijeka: prva kesica se primjenjuje 3 sata prije operacije, a druga 24 sata nakon prve doze.

Stariji:

Starijim pacijentima može biti potrebno dvije doze od 3 g koje se daju prema 24-satom intervalu doziranja.

Renalna insuficijencija

Nije potrebno prilagođavanje doze za pacijente sa blagom ili umjerenom renalnom insuficijencijom.

Monural ne treba davati pacijentima sa teškom renalnom insuficijencijom ili pacijentima na hemodijalizi.

Poremećaji jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze.

Ostali klinički uslovi

Za najzahtjevnije kliničke slučajeve (nepokretni pacijenti, rekurentne infekcije) ili u slučajevima infekcija uzokovanih mikroorganizmima obično osjetljivim na najviše doze antibiotika (Pseudomonas,

Enterobacter, indol-pozitivni Proteus) mogu biti potrebne dvije doze lijeka Monural u 24 satnom intervalu.

Način primjene

Hrana može odgoditi apsorpciju fosfomicin trometamola, što za posljedicu ima smanjenje koncentracije u plazmi i urinu. Zbog toga, Monural se treba uzimati na prazan stomak (jedan sat prije ili 2-3 sata nakon jela), a najbolje naveče, pred spavanje, nakon pražnjenja mokraćnog mjehura.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu, fosfomicin, ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.
- Pacijenti sa teškom renalnom insuficijencijom (kreatinin klirensom <10 ml/min).
- Pacijenti na hemodijalizi.
- Djeca ispod 12 godina.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Prije početka liječenja sa lijekom Monural, potrebno je prikupiti podatke o historiji bolesti pacijenta, prije svega o preosjetljivosti na fosfomicin (vidjeti 4.8.)

Reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksu i anafilaktički šok mogu se javiti za vrijeme liječenja sa fosfomicinom, što može biti opasno po život (vidjeti 4.8.). Ako dođe do ovih reakcija, fosfomicin se ne smije ponovo dati. Potreban je odgovarajući medicinski tretman.

Dijareja povezana sa upotrebom antibiotika, zabilježena je prilikom upotrebe skoro svih antibiotika, uključujući i fosfomicin trometamol. Step en ozbiljnosti može biti u rasponu od blage dijareje do fatalnih slučajeva kolitisa. Pojava teške i uporne i/ili krvave dijareje, za vrijeme ili nakon liječenja lijekom Monural (čak i sedmicama poslije liječenja) može predstavljati simptom *Clostridium difficile*-povezana bolest (CDAD - *Clostridium difficile*-associated disease). Zato je važno, razmotriti mogućnost dijagnosticiranja CDAD kod pacijenta kod kojih se razvila teška dijareja, bilo u toku ili nakon liječenja lijekom Monural. Ako se sumnja na CDAD ili je potvrđen, potrebno je odmah poduzeti odgovarajuće terapijske mjere (vidjeti dio Neželjena djelovanja). U ovoj situaciji su kontraindicirani lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Oštećenje bubrega: ako je kreatinin klirens iznad 10 ml/min, koncentracija fosfomicina u urinu ostaje efektivna 48 sati.

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka Monural

Lijek Monural sadrži saharozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim problemima netolerancije fruktoze, glukoza-galaktozne malapsorpcije ili saharoza-izomaltazne deficijencije ne bi trebalo da koriste ovaj lijek. Potreban je oprez kod bolesnika sa dijabetesom ili kod pacijenata na nisko kaloričnoj dijeti. Monural sadrži saharin.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija

Istovremena primjena metoklopramida smanjuje apsorpciju fosfomicina. Slični efekti se mogu javiti kod drugih lijekova koji pojačavaju motilitet gastrointestinalnog trakta.

Istovremena primjena antacida ili soli kalcija snižava koncentraciju fosfomicina u serumu i u urinu.

Nivo fosfomicina u plazmi i urinu se smanjuje ako se fosfomicin trometamol uzima zajedno sa hranom. Zato se preporučuje ovaj lijek uzimati na prazan stomak ili 2-3 sata nakon jela.

Specifični problemi u slučaju promjena INR.

Kod pacijenata koji uzimaju antibiotike zabilježeno je nekoliko slučajeva povišene aktivnosti antagonista vitamina K. Faktori rizika su ozbiljne infekcije ili upale, starija životna dob i slabo opšte

stanje. Zbog ovih stanja, teško je utvrditi da li se INR mijenja zbog infektivnih bolesti ili je uzrokovan liječenjem. Određeni antibiotici su češće uključeni u gore navedeno, a to su: fluorokinoloni, makrolidi, ciklini, kotrimoksazol i neki cefalosporini.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Studije na životinjama, nisu pokazale uticaj na plodnost. Nema podataka o uticaju na plodnost kod ljudi.

Trudnoća

Za sada se smatra da upotreba jednokratnog doziranja u liječenju urinarnih infekcija kod trudnica nije prikladna.

Studije na životinjama nisu pokazale reproduktivnu toksičnost.

Ograničeni su podaci o sigurnosti fosfomicina kod trudnica. Ovi podaci ne pokazuju nikakve malformacije ili fetalnu/neonatalnu toksičnost fosfomicina.

Za vrijeme trudnoće Monural bi trebalo primjenjivati samo ukoliko je neophodno i uvijek pod strogim nadzorom ljekara.

Dojenje:

Monural prolazi u majčino mlijeko u maloj količini nakon jednokratne doze.

Žene koje doje ne bi trebale uzimati Monural, osim ako je to strogo neophodno.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Specifične studije nisu provedene, ali pacijente treba informisati o prijavljenim slučajevima vrtoglavice. Ovaj efekat može uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

4.8. Neželjena djelovanja

Nakon uzimanja fosfomicin trometamola najčešća neželjena djelovanja su ona na gastrointestinalni trakt, prije svega dijareja. Ovi slučajevi su obično pojedinačni i prolaze spontano.

Sljedeća tabela prikazuje neželjena djelovanja koja su zabilježena nakon upotrebe Monurala u kliničkim studijama ili u post marketunškom iskustvu i klasificirani prema MedDRA klasifikaciji sistema organa.

Učestalost neželjenih reakcija: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1.000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$); vrlo rijetko ($< 1/10.000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Po svakoj grupi, neželjena djelovanja su prikazana u opadajućem nizu prema ozbiljnosti

Klasa organskog sistema	Neželjena djelovanja			
	često	Manje često	rijetko	Nepoznata učestalost
Infekcije i infestacije (parazitske bolesti)	vulvovaginitis		Superinfekcije uzrokovane rezistentnim bakterijama	
Poremećaji imunog sistema				Anafilaktičke reakcije, uključujući anafilaktički šok i preosjetljivost

Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja vrtoglavica	Parestezija		
Poremećaji srca			tahikardija	
Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji				Astma Bronhospazam Dispnea
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja Nauzeja Dispepsija	povraćanje, abdominalni bol		Kolitis povezan sa antibioticima (vidjeti 4.4.) Gubitak apetita
Hepatobilijarni poremećaji				Prolazno povećanje alkalne fosfataze i aminotransferaze u serumu
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip Urtikarija svrbež		angioedem
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor		
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Aplastična anemija	Blagi porast eazinofila i trombocita, sa formiranjem petehija
Poremećaji oka				Poremećaji vida
Vaskularni poremećaji				Hipotenzija flebitis

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi

Podaci o predoziranju fosfomicinom oralnim putem su ograničeni.

Prilikom parenteralne primjene zabilježeni su slučajevi hipotonije, somnolence, poremećaji elektrolita, trombocitopenija i hipoprotrombinemija.

Zabilježeni su sljedeći simptomi kod pacijenata nakon uzimanja prevelike količine fosfomicina: vestibularni poremećaji, oštećenje sluha, metalni ukus u ustima i opšti poremećaji ukusa.

Liječenje

U slučaju nenamjernog predoziranja (5-10 kesica) primijeniti simptomatsku i suportivnu terapiju.

Preporučuje se rehidracija pacijenata u cilju eliminacije fosfomicina putem urina.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: antibakterijski lijekovi za sistemsku primjenu, ostali antibakterijski lijekovi

ATC kod: J01XX01

Fosfomicin trometamol [mono (2-amonijum-2-hidroksimetil-1,3-propandiol)(2R-cis)-(3-metiloksiranil)

fosfonat] je antibiotik širokog spektra dobijen iz fosfonske kiseline, namjenjen liječenju infekcija donjeg dijela urinarnog trakta.

Fosfomicin trometamol djeluje na gram pozitivne, gram negativne bakterije uključujući sojeve koji proizvode penicilinazu i patogene koji su najčešće izolirani kod infekcija urinarnog trakta (Escherichia Coli, Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Staphylococcus, Streptococcus i ostali rezistentni sojevi).

Mehanizam djelovanja

Fosfomicin trometamol je strukturni analog fosfoenolpiruvata i inhibira enzim fosfoenolpiruvat-transferazu, koji katalizira stvaranje N-actilmuramičke kiseline iz N-acetilglukozamina i fosfoenolpiruvata. N-acetilmuramična kiselina učestvuje u izgradnji peptidoglikana, esencijalne komponente bakterijskog zida. Zbog toga fosfomicin ima baktericidno djelovanje.

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike

Terapijska efikasnost fosfomicina prije svega zavisi od vremena u kojem je nivo aktivne supstance iznad minimalne inhibitorne koncentracije patogena (MIC).

Mehanizam rezistencije

Rezistencija na fosfomicin se može bazirati na sljedećim mehanizmima:

- Fosfomicin aktivno ulazi u ćeliju bakterije preko dva različita sistema transporta (glicerin-3-fosfat i heksoza-6-transportni sistemi). Kod Enterobacteriaceae transportni sistem glicerin-3-fosfat može biti izmjenjen tako da fosfomicin više ne može ulaziti u ćeliju
- Sljedeći mehanizam rezistencije pojavljuje se kod Enterobacteriaceae, Pseudomonas spp. i Acinetobacter spp. a bazira se na prisustvu specifičnog proteina pod čijim uticajem se fosfomicin metabolizira i veže za glutation (GSH)
- Kod Staphylococci se isto pojavljuje rezistencija na fosfomicin čiji mehanizam još nije utvrđen.

Unakrsna rezistencija između fosfomicina i drugih antibiotika nije poznata.

U sljedećoj tabeli prikazane su minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) za osjetljive i rezistentne sojeve.

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) breakpoints

Patogen	Osjetljiv	Rezistentan
Enterobacteriaceae	≤ 32 mg/l	>32 mg/l

Prevalenca stečene rezistencije

Prevalenca stečene rezistencije varira geografski i vremenski za određene sojeve. Važno je prikupljati lokalne informacije o rezistenciji naročito kod liječenja teških infekcija. Neophodno je tražiti ekspertno mišljenje kada je lokalna prevalenca rezistencije stavila efikasnost fosfomicina pod upitnik: naročito u slučaju teških infekcija, neuspjeha terapije, potrebno je mikrobiološko ispitivanje osjetljivosti patogena na fosfomicin.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Nakon oralne primjene fosfomicin trometamol se kompletno apsorbira iz gastrointestinalnog trakta, dostižući efektivnu koncentraciju u urinu 36 sati nakon primjene jednokratne doze. Hrana može odgoditi apsorpciju lijeka rezultirajući opadanjem nivoa u plazmi i urinu. U svakom slučaju to ne kompromitira

antibakterijsku aktivnost lijeka. Primjenom 2 ili 3 g fosfomicina koncentracije fosfomicina u plazmi dostignu 20-30 µg/ml. Poluživot fosfomicina je oko 3 sata i ne ovisi od doze.

Kod starijih osoba sa poremećenom funkcijom bubrega poluživot u serumu je blago prolongiran. Koncentracije u urinu su neznatno promjenjene u odnosu na normalne odrasle osobe i zbog toga nije potrebno prilagođavati dozu.

Fosfomicin se ne veže za proteine plazme i izlučuje se nepromjenjen uglavnom urinom. Visoke koncentracije u urinu (oko 3000 µg/ml) se brzo dostižu u roku od 2-4 sata i traju najmanje 36-48 sati.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Testovi subakutne toksičnosti kod štakora i testovi hronične toksičnosti kod pasa (doze do 1000 mg/kg) ne pokazuju toksične efekte na organima i sistemima organa.

Fosfomicin nema mutageni efekat. Iako fosfomicin prolazi placentarnu barijeru, teratogenost (štakori, zečevi), plodnost (štakori) i peri- i postnatalne studije toksičnosti (štakori) nisu pokazale znakove mogućih toksičnih efekata uzrokovanih lijekom Monural.

Fetalna toksičnost primjećena je kod zečeva koji su bili liječeni dozama fosfomicina toksičnim za majku (sa efektima na crijevnu floru).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance: saharoza, saharin, aroma narandže, aroma mandarine

6.2. Inkompatibilnosti

Nije poznato.

6.3. Rok trajanja

3 godine. Označeni datum odnosi se na lijek u originalnom pakovanju i adekvatno čuvan.

Lijek se ne smije primjenjivati nakon datuma isteka roka upotrebe.

Pripremljeni rastvor upotrijebiti odmah.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek se čuva na temperaturi do 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Granule za oralni rastvor u (papir-polietilen-aluminijum- polietilen) kesici.

Kutija sa 1 kesicom lijeka.

6.6. Posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal ukloniti u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Rp-Lijek se izdaje na ljekarski recept .

7. Naziv i adresa proizvođača (administrativno sjedište)

ZAMBON S.P.A. Via Lillo del Duca 10, 20091 Bresso, Milano, Italija

Proizvođač gotovog lijeka

Zambon Switzerland Ltd.

Via Industria 13, Cadempino, Švicarska

Nosilac odobrenja
REMEDIA d.o.o. Sarajevo
Kranjčevićeva 37
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
Monural, 3 g, granule za oralni rastvor: 04-07.3-2-9068/20 od 12.11.2021.