

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Monural[®], 3 g, granule za oralni rastvor
INN: fosfomicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kesica sadrži:

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

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna kesica Monural granula za oralni rastvor sadrži 2,213 g saharoze.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule za oralni rastvor.

Beli, granulirani prašak, karakterističnog mirisa na mandarinu.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Koristi se za lečenje infekcija prouzrokovanih patogenima osetljivim na fosfomicin:

- akutni nekomplikovani cistitis kod žena i adolescentkinja starijih od 12 godina
- perioperativna antibiotska profilaksa za transrektalnu biopsiju prostate kod odraslih muškaraca

Treba poštovati smernice o upotrebi antibiotika i pridržavati se naročito onih preporuka koje su dizajnirane tako da spreče povećanje otpornosti na antibiotike.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Akutni nekomplikovani cistitis kod žena i adolescentkinja starijih od 12 godina:

Jedna doza leka Monural od 3 g uzeta kao pojedinačna doza.

Perioperativna antibiotska profilaksa za transrektalnu biopsiju prostate kod odraslih muškaraca:

Preporučuju se dve doze od 3 g fosfomicina. Prva doza leka Monural primenjuje se približno 3 sata pre dijagnostičke procedure a druga doza leka Monural 24 sata nakon dijagnostičke procedure.

Oštećenje funkcije bubrega

Primena leka Monural se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 10 mL/min, videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Monural kod dece mlađe od 12 godina nisu ustanovljene.

Način upotrebe

Lek je namenjen za oralnu upotrebu.

Sadržaj kesice rastvoriti u čaši vode i tako pripremljen rastvor odmah popiti.

Za indikaciju akutni nekomplikovani cistitis kod žena i adolescentkinja starijih od 12 godina fosfomicin se uzima na prazan želudac (2 do 3 sata pre ili 2 do 3 sata posle obroka), idealno uveče, pred odlazak na spavanje nakon pražnjenja mokraćne bešike.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pre primene leka Monural, potrebno je proveriti da li u medicinskoj istoriji pacijenta postoji preosetljivost na fosfomicin (videti odeljke 4.3 i 4.8).

Reakcija preosetljivosti

Ozbiljne i ponekad smrtonosne reakcije preosetljivosti, uključujući anafilaksu i anafilaktički šok mogu se javiti tokom lečenja fosfomicinom (videti odeljke 4.3 i 4.8). Ako se takve reakcije pojave, lečenje fosfomicinom mora se odmah prekinuti i moraju se započeti odgovarajuće mere hitnog lečenja.

Dijareja povezana sa *Clostridioides difficile*

Kolitis i pseudomembranozni kolitis povezani sa *Clostridioides difficile* prijavljeni su prilikom lečenja fosfomicinom i mogu varirati po težini od blagih do opasnih po život (videti odeljak 4.8). Zbog toga je važno da se kod pacijenata koji imaju dijareju tokom ili nakon primene fosfomicina uzme u obzir ova dijagnoza. Potrebno je razmotriti prekid terapije fosfomicinom i primenu specifičnog lečenja za *Clostridioides difficile*. Ne smeju se davati lekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Monural kod dece mlađe od 12 godina nisu ustanovljene. Zbog toga se ovaj lek ne sme primenjivati u ovoj starosnoj grupi (videti odeljak 4.2).

Perzistentne infekcije i pacijenti muškog pola

U slučaju perzistentnih infekcija preporučuje se detaljan pregled i ponovna procena dijagnoze jer su često njihov uzrok komplikovane infekcije mokraćnog sistema ili prevalencije rezistentnih patogena (npr. *Staphylococcus saprophyticus*, videti odeljak 5.1). Generalno, infekcije mokraćnog sistema kod pacijenata muškog pola treba smatrati komplikovanim infekcijama mokraćnog sistema za koje ovaj lek nije indikovano (videti odeljak 4.1).

Važne informacije o nekim sastojcima leka

Lek Monural sadrži saharozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu, glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharaza-izomaltaze, ne smeju koristiti ovaj lek.

Monural sadrži sulfite uključujući i metabisulfite.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Metoklopramid

Pokazalo se da istovremena primena metoklopramida smanjuje koncentracije fosfomicina u serumu i urinu pa je treba izbegavati.

Drugi lekovi koji povećavaju gastrointestinalni motilitet mogu proizvesti slične efekte.

Efekat hrane

Hrana može da odloži resorpciju fosfomicina, sa posledičnim blagim smanjenjem maksimalnih koncentracija u plazmi i koncentracija u urinu. Zbog toga je poželjno uzeti lek na prazan stomak ili oko 2-3 sata posle obroka.

Specifični problemi koji se odnose na promenu INR-a

Kod pacijenata koji su primali antibiotsku terapiju prijavljeni su brojni slučajevi povećane oralne antikoagulantne aktivnosti. Faktori rizika uključuju tešku infekciju ili zapaljenje, starosnu dob i loše opšte zdravstveno stanje. U tim okolnostima teško je utvrditi da li je promena INR-a uzrokovana infektivnim bolestima ili lečenjem. Međutim, određene grupe antibiotika su češće uključene, posebno: fluorohinoloni, makrolidi, ciklini, kotrimoksazol i određeni cefalosporini.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija sprovedena su samo kod odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni su samo ograničeni podaci o bezbednosti lečenja fosfomicinom tokom prvog tromesečja trudnoće (n=152). Ti podaci za sad ne daju nikakav bezbednosni signal za teratogenost. Fosfomicin prolazi kroz placentu.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktan ili indirektan štetan efekat na reprodukciju (videti odeljak 5.3).

Monural se sme primenjivati tokom trudnoće samo ako je to neophodno.

Dojenje

Fosfomicin se izlučuje u majčino mleko u malim količinama. Ako je to neophodno, tokom dojenja se može primeniti jednokratna peroralna doza fosfomicina.

Plodnost

Nema dostupnih podataka kod ljudi. Kod mužjaka i ženki pacova oralna primena fosfomicina do 1000 mg/kg/dan nije štetno delovala na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena specifična ispitivanja, ali pacijenti se moraju obavestiti da je zabeležena vrtoglavica. To može uticati na sposobnost pacijenata da upravljaju vozilima i rukuju mašinama (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešća neželjena dejstva nakon primene jednokratne doze fosfomicintrametamola uključuju neželjena dejstva vezana za gastrointestinalni trakt, uglavnom dijareja. Ta neželjena dejstva su obično ograničena na vreme primene i spontano se povlače.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U sledećoj tabeli prikazane su neželjene reakcije koje su prijavljene pri primeni fosfomicintrametamola u kliničkim ispitivanjima ili tokom postmarketinškog perioda.

Neželjene reakcije su navedene prema sistemima organa i učestalosti u skladu sa sledećom klasifikacijom:

veoma često ($\geq 1/10$);

često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);

retko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$);

veoma retko ($< 1/10\ 000$),

nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija sistema organa	Neželjene reakcije			
	Često	Povremeno	Retko	Nepoznata učestalost
Infekcije i infestacije	vulvovaginitis		superinfekcije uzrokovane rezistentnim bakterijama	
Poremećaji imunskog sistema				anafilaktičke reakcije, uključujući anafilaktički

				šok, preosetljivost (videti odeljak 4.4)
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja, vrtoglavica			
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji				bronhospazam
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, urtikarija, pruritus		angioedem
Gastrointestinalni poremećaji	dijareja, mučnina, dispepsija, bol u abdomenu	povraćanje		kolitis izazvan antibioticima (videti odeljak 4.4), gubitak apetita
Poremećaji krvi i limfnog sistema			aplastična anemija	blago povećan broj eozinofila i trombocita
Poremećaji oka				poremećaji vida
Vaskularni poremećaji				flebitis

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Iskustvo u pogledu predoziranja peroralnim fosfomicinom je ograničeno. Slučajevi hipotonije, somolencije, poremećaja elektrolita, trombocitopenije i hipoprotrombinemije prijavljeni su pri parenteralnoj primeni fosfomicina.

U slučaju predoziranja pacijent se mora nadzirati (posebno nivoi elektrolita u plazmi/serumu), a lečenje treba biti simptomatsko i suportivno. Preporučuje se rehidracija za podsticanje eliminacije aktivne supstance putem urina. Fosfomicin se efikasno uklanja iz tela hemodijalizom sa srednjim poluvremenom eliminacije od približno 4 sata.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu; ostali antibakterijski lekovi

ATC šifra: J01XX01

Mehanizam dejstva

Fosfomicin pokazuje baktericidni efekat na proliferaciju patogena inhibicijom enzimske sinteze ćelijskog zida bakterija. Fosfomicin inhibira prvu fazu intracelularne sinteze ćelijskog zida bakterije blokiranjem sinteze peptidoglikana.

Fosfomicin se aktivno transportuje u ćeliju bakterije putem dva različita transportna sistema (sn-glicerol-3-fosfatnog i heksoza-6 transportnog sistema).

Farmakokinetički/Farmakodinamski odnos

Ograničeni podaci ukazuju na to da fosfomicin ima vremenski zavisno dejstvo.

Mehanizam rezistencije

Glavni mehanizam rezistencije je hromozomska mutacija koja izaziva promenu bakterijskih transportnih sistema fosfomicina. Dalji mehanizmi rezistencije, koji se prenose putem plazmida ili transpozona, uzrokuju enzimsku inaktivaciju fosfomicina vezivanjem molekula za glutation ili cepanjem veze ugljenik-fosfor u molekulu fosfomicina.

Unakrsna rezistencija

Do danas nije prijavljena unakrsna rezistencija sa drugim antibakterijskim supstancama.

Granične vrednosti u ispitivanjima osetljivosti

Granične vrednosti osetljivosti utvrđene od strane Evropskog komiteta za ispitivanje osetljivosti na antimikrobne lekove su sledeće (engl. *The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST tabela graničnih vrednosti, verzija 12.0):

Vrsta	Osetljivost	Rezistencija
<i>Escherichia coli</i>	≤ 8 mg/L	> 8 mg/L
Granične vrednosti koje nisu vezane za određene sojeve	≤ 8 mg/L	> 8 mg/L

Prevalencija stečene rezistencije

Prevalencija stečene rezistencije pojedinih mikroorganizama može varirati geografski i tokom vremena. Zbog toga su potrebni lokalni podaci o situaciji u pogledu rezistencije, osobito kako bi se osiguralo odgovarajuće lečenje teških infekcija.

Sledeća tabela je zasnovana na podacima iz programa i studija praćenja leka na tržištu i sadrži mikroorganizme relevantne za odobrene indikacije:

Uobičajeno osetljive vrste mikroorganizama

Aerobni gram-negativni mikroorganizmi

Escherichia coli

Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem

Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi

Enterococcus faecalis

Aerobni gram-negativni mikroorganizmi

Klebsiella pneumonia

Proteus mirabilis

Inherentno rezistentne vrste

Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi

Staphylococcus saprophyticus

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon peroralne primene jednokratne doze, fosfomicin trometamol postiže apsolutnu bioraspoloživost od oko 33-53 %. Brzina i opseg resorpcije smanjuju se sa hranom, ali ukupna količina aktivne supstance koja se izlučuje urinom tokom vremena ostaje ista. Srednja vrednost koncentracija fosfomicina u urinu održava se iznad praga MIK-a od 128 mikrograma/mL najmanje 24 sata nakon oralne doze od 3 g na prazan stomak ili posle obroka, ali je vreme do postizanja maksimalne koncentracije u urinu odloženo za 4 sata. Fosfomicin trometamol prolazi enterohepatičku recirkulaciju.

Distribucija

Čini se da se fosfomicin ne metabolizira. Fosfomicin se distribuira u tkiva uključujući bubrege i zid mokraćne bežike. Fosfomicin se ne vezuje za proteine plazme i prolazi kroz placentalnu barijeru.

Eliminacija

Fosfomicin se izlučuje nepromenjen uglavnom putem bubrega glomerularnom filtracijom (40-50 % doze nađeno je u urinu) s poluvremenom eliminacije od oko 4 sata nakon oralne primene, i u manjoj meri putem fecesa (18-28 % doze). Iako hrana odlaže resorpciju leka, ukupna količina leka izlučena urinom tokom vremena ostaje ista.

Posebne populacije

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, poluvreme eliminacije se povećava proporcionalno stepenu bubrežne insuficijencije. Koncentracije fosfomicina u urinu kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ostaju efektivne tokom 48 sati nakon uobičajene doze ako je klirens kreatinina iznad 10 mL/minutu.

Kod starijih osoba klirens fosfomicina se smanjuje u skladu sa smanjenjem funkcije bubrega povezanom sa dobi pacijenta.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti.

Nisu dostupni podaci o karcinogenosti za fosfomicin.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Saharoza

Aroma mandarine (arapska guma (E414), kalcijum-fosfat (E341), butilhidroksianizol (E320) i aroma)

Aroma soka pomorandže (maltodekstrin, modifikovani skrob (E1450) i aroma)

Saharin

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka Monural je višeslojna (papir/polietilen/aluminijum/polietilen) kesica sa 8 g granula za oralni rastvor.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna kesica leka Monural i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

BONIFAR DOO NOVI BEOGRAD, Bulevar Zorana Đinđića 64a, Novi Beograd

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-01215-22-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 05.04.1996

Datum poslednje obnove dozvole: 09.03.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2023.