

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Monural, 3 g, granulaty do sporządzania roztworu doustnego

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 saszetka zawiera 3 g fosfomycyny (*Fosfomycinum*) w postaci 5,631 g fosfomycyny z trometamolem (*Fosfomycinum trometamolium*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sacharoza; 1 saszetka zawiera 2,2 g sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulaty do sporządzania roztworu doustnego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Monural jest wskazany (patrz punkt 5.1):

- w leczeniu ostrego, niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego u kobiet i dziewcząt;
- w ramach okołoperacyjnej antybiotykoterapii profilaktycznej w przypadku biopsji przezodbytniczej gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania produktów przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Ostre, niepowikłane zapalenie pęcherza moczowego u kobiet i dziewcząt (w wieku >12 lat):
jednorazowo 3 g fosfomycyny.

Okołoperacyjna antybiotykoterapia profilaktyczna w przypadku biopsji przezodbytniczej gruczołu krokowego:

3 g fosfomycyny trzy godziny przed rozpoczęciem zabiegu i 3 g fosfomycyny 24 godziny po zakończeniu zabiegu.

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Monural u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min, patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Monural u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Sposób podawania

Podanie doustne.

We wskazaniu dotyczącym ostrego, niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego u kobiet i dziewcząt lek należy przyjmować na czczo (około 2–3 godziny przed posiłkiem albo 2–3 godziny po posiłku), najlepiej przed pójściem spać i po opróżnieniu pęcherza moczowego.

Dawkę należy rozpuścić w szklance wody i przyjąć natychmiast po przygotowaniu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Podczas leczenia fosfomycyną mogą wystąpić ciężkie, a czasami śmiertelne reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja i wstrząs anafilaktyczny (patrz punkty 4.3 i 4.8). W przypadku wystąpienia takich reakcji należy natychmiast przerwać leczenie fosfomycyną i podjąć odpowiednie działania doraźne.

Biegunka wywołana przez *Clostridioides difficile*

Podczas stosowania fosfomycyny zgłaszano przypadki zapalenia jelita grubego i rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego wywołane przez *Clostridioides difficile* o nasileniu od łagodnego do zagrażającego życiu (patrz punkt 4.8). W związku z tym ważne jest rozważenie tego rozpoznania u pacjentów, u których w trakcie podawania fosfomycyny albo po zakończeniu leczenia wystąpi biegunka. Należy rozważyć przerwanie leczenia fosfomycyną i zastosowanie odpowiedniego leczenia zakażenia *Clostridioides difficile*. Nie należy stosować produktów leczniczych hamujących perystaltykę.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Monural u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Z tego względu nie należy stosować tego leku u pacjentów w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.2).

Przewlekłe zakażenia u pacjentów płci męskiej

W przypadku przewlekłych zakażeń zaleca się przeprowadzenie dokładnych badań i weryfikację rozpoznania, gdyż zwykle są one spowodowane powikłanymi zakażeniami układu moczowego albo występowaniem opornych drobnoustrojów chorobotwórczych (np. *Staphylococcus saprophyticus*, patrz punkt 5.1). Co do zasady zakażenia dróg moczowych u pacjentów płci męskiej należy uznawać za powikłane zakażenia dróg moczowych, do leczenia których ten produkt leczniczy nie jest wskazany (patrz punkt 4.1).

Substancje pomocnicze

Sód (zawarty w aromacie mandarynkowym i aromacie pomarańczowym)

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na saszetkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Sacharoza

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Siarczyny (zawarte w aromacie mandarynkowym i aromacie pomarańczowym)

Lek rzadko może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości i skurcz oskrzeli.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metoklopramid

Wykazano, że jednoczesne stosowanie metoklopramidu powoduje obniżenie stężenia fosfomycyny w surowicy krwi oraz w moczu i należy tego unikać.

Inne leki, które zwiększają motorykę przewodu pokarmowego, mogą mieć podobne działanie.

Wpływ pokarmu

Pokarm może opóźniać wchłanianie fosfomycyny, prowadząc do nieznacznego zmniejszenia maksymalnego stężenia fosfomycyny w osoczu krwi oraz w moczu. W związku z tym zaleca się przyjmować produkt leczniczy na czczo albo około 2–3 godziny po posiłku.

Szczególne problemy związane ze zmianami wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (International Normalized Ratio, INR):

U pacjentów leczonych antybiotykami zgłaszano liczne przypadki zwiększonej aktywności doustnych leków przeciwzkrzepowych. Czynniki ryzyka obejmują ciężkie zakażenie albo stan zapalny, wiek i zły ogólny stan zdrowia. W tych okolicznościach trudno ustalić, czy zmiana wartości wskaźnika INR wywołana została chorobą zakaźną czy jej leczeniem. Jednak niektóre klasy antybiotyków częściej niż inne powodują zmiany wartości wskaźnika INR i są to w szczególności: fluorochinolony, makrolidy, cykliny, kotrimoksazol i niektóre cefalosporyny.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania fosfomycyny w pierwszym trymestrze ciąży (n=152). Jak dotąd dane te nie wskazują na zagrożenie działaniem teratogennym. Fosfomycyna przenika przez łożysko.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Monural można stosować w czasie ciąży, wyłącznie jeżeli istnieje taka jednoznaczna konieczność.

Karmienie piersią

Fosfomycyna przenika do mleka kobiecego w niewielkiej ilości. Jeśli jest to jednoznacznie konieczne, w okresie karmienia piersią można zastosować pojedynczą dawkę doustną fosfomycyny.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących ludzi. Fosfomycyna podawana doustnie samcom i samicom szczurów w dawce wynoszącej maksymalnie 1000 mg/kg/dobę nie powodowała upośledzenia płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono ukierunkowanych badań na ten temat, jednakże należy poinformować pacjentów, że zgłaszano przypadki zawrotów głowy. Może to wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn u niektórych pacjentów (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane występujące po podaniu pojedynczej dawki trometamolu fosfomycyny dotyczą przewodu pokarmowego i obejmują głównie biegunkę. Zdarzenia te są zwykle ograniczone czasowo i ustępują samoistnie.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu trometamolu fosfomycyny podczas badań klinicznych albo po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane zostały zestawione według klasyfikacji układów narządów i częstości występowania według następującej konwencji:

bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane leku		
	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie sromu i pochwy		
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje anafilaktyczne w tym wstrząs anafilaktyczny, nadwrażliwość (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy		
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności, dyspepsja, ból brzucha	Wymioty	Poantybiotykowe zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, pokrzywka, świąd	Obrzęk naczynioruchowy

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel. + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia dotyczące przedawkowania fosfomycyny przyjętej doustnie są ograniczone. Po pozajelitowym podaniu fosfomycyny zgłaszano przypadki hipotonii, senności, zaburzeń równowagi elektrolitowej, małopłytkowości i hipoprotrombinemii.

W przypadku przedawkowania należy monitorować pacjenta (szczególnie pod kątem stężeń elektrolitów w osoczu/surowicy krwi) oraz zastosować leczenie objawowe i wspomagające. Zaleca się nawadnianie organizmu w celu zwiększenia wydalania substancji czynnej z moczem. Fosfomycyna jest skutecznie wydalana z organizmu na drodze hemodializy, ze średnim okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym około czterech godzin.

5. WŁAŚCWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbakteryjne stosowane ogólnie; inne leki przeciwbakteryjne.
Kod ATC: J01XX01

Mechanizm działania

Fosfomycyna wywiera działanie bakteriobójcze na namnażające się czynniki chorobotwórcze poprzez zapobieganie syntezie enzymatycznej ściany komórkowej bakterii. Fosfomycyna hamuje pierwszy etap wewnątrzkomórkowej syntezy ściany komórkowej bakterii poprzez hamowanie syntezy peptydoglikanu.

Fosfomycyna jest aktywnie transportowana do komórki bakterii z wykorzystaniem dwóch różnych systemów transportu (systemy transportu sn-glicerolo-3-fosforanu i heksozy-6).

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Ograniczone dostępne dane wskazują, że działanie fosfomycyny jest najprawdopodobniej zależne od czasu.

Mechanizm oporności

Główny mechanizm oporności stanowi mutacja chromosomowa, powodująca zmianę w systemach transportu fosfomycyny przez bakterie. Dodatkowe mechanizmy oporności, oparte na plazmidach albo transpozonach, powodują odpowiednio inaktywację enzymatyczną fosfomycyny poprzez wiązanie jej cząsteczki z glutationem albo rozpad wiązania węgiel-fosfor w cząsteczce fosfomycyny.

Oporność krzyżowa

Nie są znane przypadki wykształcenia się oporności krzyżowej między fosfomycyną a innymi klasami antybiotyków.

Wartości graniczne oznaczenia lekowrażliwości

Wartości graniczne oznaczenia lekowrażliwości, określone przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (tabela wartości granicznych EUCAST, wersja 11.0, obowiązuje od 2021-01-01), są następujące:

Gatunki	wrażliwe	oporne
<i>Enterobacterales</i> (wyłącznie <i>E.coli</i>)	≤ 8 mg/L	> 8 mg/L

Występowanie oporności nabytej

Występowanie oporności nabytej u poszczególnych gatunków może być zróżnicowane geograficznie i zmieniać się w czasie. Niezbędne jest więc gromadzenie informacji na poziomie lokalnym na temat oporności, w szczególności w celu zapewnienia odpowiedniego leczenia ciężkich zakażeń.

Poniższą tabelę oparto na danych uzyskanych z programów obserwacji oraz badań. Zostały w niej wymienione organizmy właściwe dla zatwierdzonych wskazań:

GATUNKI POWSZECHNIE WRAŻLIWE
<i>Gram-ujemne drobnoustroje tlenowe</i> <i>Escherichia coli</i>
GATUNKI, KTÓRYCH OPORNOŚĆ NABYTA MOŻE STANOWIĆ PROBLEM
<i>Gram-dodatnie drobnoustroje tlenowe</i> <i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gram-ujemne drobnoustroje tlenowe</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i>
SZCZEPY O OPORNOŚCI PIERWOTNEJ
<i>Gram-dodatnie drobnoustroje tlenowe</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i>

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po jedнокrotnym podaniu doustnym dawki, całkowita dostępność biologiczna trometamolu fosfomicyny wynosi około 33–53%. Pokarm może zmniejszać szybkość i stopień wchłaniania, jednak całkowita ilość substancji czynnej wydalanej z moczem w czasie jest taka sama. Średnie stężenie fosfomicyny w moczu utrzymuje się powyżej poziomu minimalnego stężenia hamującego, które wynosi 128 µg/ml, przez co najmniej 24 godziny po podaniu doustnym dawki wynoszącej 3 g zarówno na czczo, jak i po posiłku; czas osiągnięcia stężenia maksymalnego w moczu wydłuża się jednak o cztery godziny. Trometamol fosfomicyny bierze udział w krążeniu wątrobowo-jelitowym.

Dystrybucja

Nie wydaje się, aby fosfomicyna była metabolizowana. Fosfomicyna jest transportowana do tkanek, w tym do nerek i ściany pęcherza moczowego. Fosfomicyna nie wiąże się z białkami osocza i przenika przez barierę łożyskową.

Eliminacja

Fosfomicyna jest wydalana w postaci niezmienionej głównie z moczem przez nerki, poprzez przesączenie kłębuszkowe (40–50% dawki wykrywane jest w moczu), a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około cztery godziny po podaniu doustnym. W mniejszym stopniu wydalana jest z kałem (18–28% dawki). Choć pokarm może wydłużać czas wchłaniania leku, całkowita ilość leku wydalana z moczem w czasie jest taka sama.

Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek okres półtrwania w fazie eliminacji wydłuża się proporcjonalnie do stopnia niewydolności nerek. Stężenia fosfomicyny w moczu pacjentów z zaburzeniami czynności nerek pozostają w zakresie zapewniającym skuteczność działania przez 48 godzin po podaniu normalnej dawki, o ile klirens kreatyniny wynosi powyżej 10 ml/min.

U starszych pacjentów klirens fosfomycyny zmniejsza się wraz ze związanym z wiekiem upośledzeniem czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na płodność, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Brak jest dostępnych danych dotyczących rakotwórczego działania fosfomycyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Aromat mandarynkowy (preparaty aromatyczne, sacharoza, guma arabska (E414), fosforan wapnia (E341), butylowany hydroksyanizol (E320), sól, siarczyny)

Aromat pomarańczowy (preparaty aromatyczne, substancje aromatyczne, naturalne substancje aromatyczne, maltodekstryna kukurydziana, sól sodowa oktenylobursztynianu skrobiowego (E1450), sól, siarczyny, cukry)

Sacharyna

Sacharoza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata - pod warunkiem prawidłowego przechowywania w oryginalnym, nieuszkodzonym opakowaniu. Roztwór otrzymany po rozpuszczeniu granulatu w wodzie jest nietrwały (należy go użyć bezpośrednio po sporządzeniu).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jedna saszetka z folii papier/PE/Aluminium/PE, zawierająca 8g granulatu, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Instrukcję dotyczącą przygotowania produktu leczniczego do stosowania zamieszczono w punkcie 4.2.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ZAMBON S.p.A.

Via Lillo del Duca, 10

20091 Bresso (MI), Włochy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/6991

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.02.1997 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.03.2012 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

27.01.2023 r.