

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Monural 3 g
perorálny granulát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 vrečko (8 g granulátu) obsahuje 5,631 g fosfomycín-trometamolu, čo zodpovedá 3 g fosfomycínu.
Pomocné látky so známym účinkom: 1 vrečko obsahuje 2,213 g sacharózy a siričitany, pozri časť 4.4.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

perorálny granulát
biely perorálny granulát

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Monural je indikovaný na (pozri časť 5.1):

- liečbu akútnej, nekomplikovanej cystitídy u žien a dospelých dievčat,
- perioperačnú antibiotickú profylaxiu pri transrektálnej biopsii prostaty u dospelých mužov.

Majú sa zohľadniť oficiálne odporúčania týkajúce sa správneho používania antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Akútna, nekomplikovaná cystitída u žien a dospelých dievčat (> 12 rokov):

3 g fosfomycínu jedenkrát.

Perioperačná antibiotická profylaxia pri transrektálnej biopsii prostaty: 3 g fosfomycínu 3 hodiny pred zákrokom a 3 g fosfomycínu 24 hodín po zákroku.

Porucha funkcie obličiek:

Neodporúča sa podávať Monural pacientom s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 10 ml/min, pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť lieku Monural u detí vo veku menej ako 12 rokov nebola stanovená.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Pri indikácii akútnej, nekomplikovanej cystitídy u žien a dospelých dievčat sa má užívať nalačno (približne 2 – 3 hodiny pred jedlom alebo 2 – 3 hodiny po jedle), najlepšie večer pred spaním, po vyprázdnení močového mechúra.

Dávka sa má rozpustiť v pohári vody a užiť ihneď po príprave.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri užívaní

Reakcie z precitlivenosti

Počas liečby fosfomycínom sa môžu vyskytnúť závažné a niekedy až smrteľné hypersenzitívne reakcie vrátane anafylaxie a anafylaktického šoku (pozri časti 4.3 a 4.8). Ak sa vyskytnú takéto reakcie, liečba fosfomycínom sa musí okamžite ukončiť a musia sa zabezpečiť adekvátne urgentné opatrenia.

Hnačka súvisiaca s *Clostridioides difficile*

Pri fosfomycíne bola hlásená kolitída súvisiaca s *Clostridioides difficile* a pseudomebránózna kolitída, ktoré môžu mať miernu až život ohrozujúcu závažnosť (pozri časť 4.8). Je preto dôležité vziať do úvahy túto diagnózu u pacientov s výskytom hnačky počas liečby fosfomycínom alebo po liečbe fosfomycínom. Je potrebné zvážiť ukončenie liečby fosfomycínom a podanie špecifickej liečby pre *Clostridioides difficile*. Lieky na tlmenie peristaltiky nemajú byť podané.

Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť lieku Monural u detí mladších ako 12 rokov nebola stanovená. Preto sa tento liek nemá podávať tejto vekovej skupine (pozri časť 4.2).

Pretrvávajúce infekcie a muži

V prípade pretrvávajúcich infekcií sa odporúča dôkladné vyšetrenie a prehodnotenie diagnózy, pretože k nim často dochádza v dôsledku komplikovaných infekcií močových ciest alebo prevalencie rezistentných patogénov (napr. *Staphylococcus saprophyticus*, pozri časť 5.1). Infekcie močových ciest u mužov sa vo všeobecnosti musia považovať za komplikované infekcie močových ciest, pre ktoré tento liek nie je indikovaný (pozri časť 4.1).

V súvislosti s pomocnými látkami

Monural obsahuje sacharózu, sodík a siričitany.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednom vrecku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Siričitany:

Môžu zriedkavo spôsobiť závažné reakcie z precitlivenosti a bronchospazmus.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metoklopramid:

Preukázalo sa, že súbežné podanie metoklopramidu znižuje koncentráciu fosfomycínu v sére a v moči, a je potrebné sa mu vyhnúť.

Ďalšie lieky, ktoré zvyšujú gastrointestinálnu motilitu môžu vyvolať podobné účinky.

Vplyv jedla:

Jedlo môže oneskoriť absorpciu fosfomycínu s následným miernym poklesom maximálnych plazmatických hladín a koncentrácií v moči. Preto sa má tento liek užívať najlepšie nalačno alebo 2 – 3 hodiny po jedle.

Špecifické problémy týkajúce sa zmien v INR:

U pacientov užívajúcich antibiotiká bola v mnohých prípadoch hlásená zvýšená účinnosť perorálnych antikoagulancií. Medzi rizikové faktory patria závažná infekcia alebo zápal, vek a zlý zdravotný stav. Za týchto okolností je ťažké určiť, či k zmenám v INR dochádza v dôsledku infekčného ochorenia alebo jeho liečby. Niektoré skupiny antibiotík však majú častejšie vplyv na hodnotu INR, a to, najmä: fluórchinolóny, makrolidy, cyklíny, kotrimoxazol a niektoré cefalosporíny.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita:

K dispozícii sú iba obmedzené údaje o bezpečnosti liečby fosfomycínom počas 1. trimestra gravidity (n = 152). Tieto údaje zatiaľ nepredstavujú žiadny bezpečnostný signál pre teratogenitu. Fosfomycín prechádza placentou.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Monural sa má používať počas tehotenstva iba v nevyhnutných prípadoch.

Dojčenie:

Fosfomycín sa v malom množstve vylučuje do ľudského mlieka. Ak je to jednoznačne nevyhnutné, môže sa počas dojčenia užiť jedna dávka perorálneho fosfomycínu.

Fertilita:

Nie sú k dispozícii žiadne údaje u ľudí. U samcov a samíc potkanov sa po perorálnom podaní fosfomycínu v dávkach do 1000 mg/kg/d neznížila fertilita.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne konkrétne štúdie, ale pacienti majú byť informovaní o tom, že boli hlásené prípady závratov. U niektorých pacientov to môže mať vplyv na ich schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie po podaní jednej dávky fosfomycín-trometamolu postihujú gastrointestinálny trakt, predovšetkým je to hnačka. Tieto udalosti sú zvyčajne prechodné a ustúpia spontánne.

Súhrn nežiaducich reakcií v tabuľke

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré boli hlásené pri užívaní fosfomycín-trometamolu počas klinického skúšania alebo po jeho uvedení na trh.

Nežiaduce účinky sú zoradené podľa orgánových systémov a frekvencie podľa nasledujúcej konvencie:

Veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce liekové reakcie		
	Časté	Menej časté	Neznáme
Infekcie a nákazy	vulvovaginitída		
Poruchy imunitného systému			anafylaktické reakcie vrátane anafylaktického šoku, precitlivosť (pozri časť 4.4)
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, závrat		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka, nevoľnosť, dyspepsia, bolesť brucha	vracanie	kolitída súvisiaca s antibiotikami (pozri časť 4.4)
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka, urtikária, pruritus	angioedém

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).*

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s predávkovaním perorálnym fosfomycínom sú obmedzené. Pri parenterálnom použití fosfomycínu boli hlásené prípady hypotónie, somnolencie, porúch rovnováhy elektrolytov, trombocytopenie a hypoprotrombinémie.

V prípade predávkovania musí byť pacient sledovaný (hlavne plazmatické/sérové hladiny elektrolytov) a liečba má byť symptomatická a podporná. Odporúča sa rehydratácia na podporu eliminácie účinnej látky močom. Fosfomycín sa účinne eliminuje z tela hemodialýzou s priemerným polčasom eliminácie približne 4 hodiny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibiotiká na systémové použitie, iné antibakteriálne liečivá.
ATC kód: J01XX01

Mechanizmus účinku:

Fosfomycín pôsobí baktericídne na proliferujúce patogény blokovaním enzýmovej syntézy bunkovej steny baktérií. Fosfomycín inhibuje prvý stupeň syntézy intracelulárnej bunkovej steny baktérií blokovaním peptidoglykánovej syntézy.

Fosfomycín sa aktívne transportuje do buniek baktérií prostredníctvom dvoch rôznych transportných systémov (transportný systém sn-glycerol-3-fosfátu a hexózy-6-fosfát).

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Obmedzené údaje naznačujú, že fosfomycín s najväčšou pravdepodobnosťou účinkuje časovo závislým spôsobom.

Mechanizmus rezistencie

Hlavným mechanizmom rezistencie je chromozómová mutácia spôsobujúca zmenu bakteriálneho transportného systému pre fosfomycín. Ďalšie mechanizmy rezistencie, ktoré sú prenášané plazmidmi alebo transpozónmi, spôsobujú enzymatickú inaktiváciu fosfomycínu väzbou molekuly na glutatión alebo štiepením väzby uhlíka a fosforu v molekule fosfomycínu, v uvedenom poradí.

Skrížená rezistencia

Skrížená rezistencia medzi fosfomycínom a inými triedami antibiotík nie je známa.

Hraničné hodnoty citlivosti

Hraničné hodnoty citlivosti stanovené Európskou komisiou pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti sú nasledovné (tabuľka hraničných hodnôt podľa EUCAST, verzia 11):

Druh	Citlivé (mg/l)	Rezistentné (mg/l)
<i>Enterobacterales</i> (len nekomplikované infekcie močových ciest) <i>E. coli</i>	$\leq 8^1$	$> 8^1$
<i>Enterococcus faecalis</i>	--	--
Hraničné hodnoty nezávislé na druhu	≤ 8	> 8

¹ Referenčnou metódou pre fosfomycín je riedenie s agarom. MIC sa musia stanoviť v prítomnosti glukóza-6-fosfátu (25 mg/l v médiu). Pri komerčných systémoch, postupujte podľa pokynov výrobcu.

-- Neodporúča sa robiť testovanie citlivosti, lebo tento druh nie je vhodným cieľom pre liečbu týmto liekom. Izoláty sa môžu hlásiť ako R bez predchádzajúceho testovania.

Prevalencia získanej rezistencie

Prevalencia získanej rezistencie sa môže u individuálnych druhov líšiť geograficky a v priebehu času. Preto sú hlavne na zabezpečenie vhodnej liečby závažných infekcií potrebné lokálne informácie o situácii týkajúcej sa rezistencie.

Nasledujúca tabuľka vychádza z údajov z programov pre dohľad a zo štúdií.

Zahŕňa organizmy relevantné pre schválené indikácie:

Obvykle citlivé druhy

Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy

Escherichia coli

Druhy, pri ktorých môže byť získaná rezistencia problematická

Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy

Enterococcus faecalis

Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Inherentne rezistentné druhy

Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy

Staphylococcus saprophyticus

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní jednej dávky fosfomycín-trometamol dosahuje absolútnu biologickú dostupnosť približne 33 – 53 %. Rýchlosť a rozsah absorpcie sa znižujú jedlom, ale celkové množstvo účinnej látky vylučovanej močom v priebehu času je rovnaké. Priemerné koncentrácie fosfomycínu v moči sa udržiavajú nad prahom MIC 128 µg/ml po dobu najmenej 24 hodín od užitia 3 g perorálnej dávky nalačno alebo po jedle, ale čas po dosiahnutie maximálnych koncentrácií v moči sa oneskoruje o 4 hodiny. Fosfomycín-trometamol podlieha enterohepatálnej recirkulácii.

Distribúcia

Zdá sa, že fosfomycín sa nemetabolizuje. Fosfomycín sa distribuuje do tkanív vrátane stien obličiek a močového mechúra. Fosfomycín sa neviaže na plazmatické proteíny a prechádza placentárnou bariérou.

Eliminácia

Fosfomycín sa v nezmenenej forme eliminuje prevažne obličkami glomerulárnou filtráciou (40 – 50 % dávky sa nachádza v moči) s eliminačným polčasom okolo 4 hodín po perorálnom použití a v menšej miere stolicou (18 – 28 % dávky). Aj keď jedlo oneskoruje absorpciu liečiva, celkové množstvo liečiva vylučované močom v priebehu času je rovnaké.

Osobitné skupiny pacientov

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je polčas eliminácie zvýšený priamo úmerne k stupňu renálnej insuficiencie. Koncentrácie fosfomycínu v moči u pacientov s poruchou funkcie obličiek zostávajú účinné po dobu 48 hodín od podania zvyčajnej dávky, ak je klírens kreatinínu nad 10 ml/min.

U starších osôb je klírens fosfomycínu znížený úmerne k poklesu funkcie obličiek súvisiacemu s vekom.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity alebo reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Nie sú dostupné žiadne údaje o karcinogenite pri fosfomycíne.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Mandarínková aróma, pomarančová aróma (obsahujú siričitany), sacharín, sacharóza.

6.2 Inkompatibility

Nie sú známe.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Vrečko je zložené zo štyroch vrstiev – papier/polyetylén/alumínium/polyetylén a je uložené v papierovej škatuľke.

Veľkosť balenia: 1 vrečko po 3 g
2 vrecká po 3 g

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Obsah vrecka je potrebné rozpustiť v pohári vody a ihneď po rozpustení roztok vypiť. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zambon S.p.A., Via Lillo del Duca 10, 20091 Bresso (MI), Taliansko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0089/04-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. apríl 2004

Dátum predĺženia registrácie: 29. júl 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2022