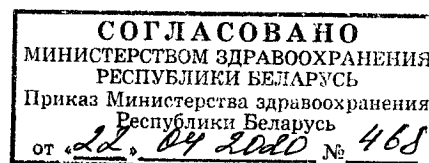


ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА
МОНУРАЛ

Название лекарственного средства: Монурал.



Общая характеристика

Международное непатентованное название: Фосфомицин.

Состав лекарственного средства

1 пакет содержит: активное вещество – фосфомицин 3 г (в виде фосфомицина трометамола 5,631 г); вспомогательные вещества: ароматизатор мандариновый, ароматизатор апельсиновый, сахарин, сахароза.

Описание: гранулированный порошок белого цвета с характерным запахом мандаринового ароматизатора.

Форма выпуска: гранулы для приготовления раствора для приема внутрь.

Фармакотерапевтическая группа: Прочие антибактериальные средства. Фосфомицин.

Код АТХ: J01XX01.

Фармакологические свойства

Механизм действия

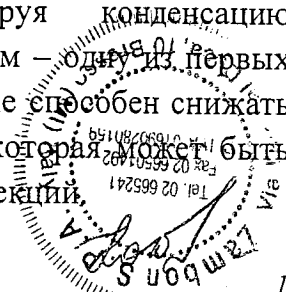
Монурал содержит действующее вещество фосфомицин в виде соли фосфомицина трометамола. Фосфомицин является антибиотиком бактерицидного действия (производное фосфоновой кислоты). Он ингибирует синтез клеточной стенки бактерий, блокируя одну из первых стадий синтеза пептидогликанов.

Фармакодинамические свойства

Монурал содержит фосфомицин [моно (2-аммоний-2-гидроксиметил-1,3-пропандиол)(2R - цис)-(3-метилоксиранил) фосфонат] – антибактериальное средство широкого спектра действия, производное фосфоновой кислоты, предназначенное для лечения инфекций мочевыводящих путей.

Фосфомицин подавляет первый этап синтеза клеточной стенки бактерий.

Является структурным аналогом фосфоэнолпирувата, фосфомицин ингибирует фермент энолпирувил-трансферазу, необратимо блокируя конденсацию уридиндифосфат-N-ацетил-глюкозамина с фосфоэнолпируватом – одну из первых стадий синтеза клеточной стенки бактерий. Фосфомицин также способен снижать адгезию бактерий с эпителием слизистой мочевого пузыря, которая может быть предрасполагающим фактором развития рецидивирующих инфекций.



В таблице ниже представлены данные активности фосфомицина трометамола *in-vitro* против клинически изолированных микроорганизмов. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) была определена диско-диффузным методом с использованием дисков фосфомицина трометамола 200 мкг. Микроорганизмы с диаметром зоны полного подавления > 16 мм (на среде Мюллера-Хинтона) классифицировались как чувствительные (что соответствует 200 мкг/мл).

	МИК ₉₀ (мкг/мл)	Диапазон
Чувствительные микроорганизмы		
<i>E. coli</i>	8	0.25-128
<i>Klebsiella</i>	32	2-128
<i>Citrobacter spp.</i>	2	0.25-2
<i>Enterobacter spp.</i>	16	0.5-64
<i>Proteus mirabilis</i>	128	0.12-256
<i>S. faecalis</i>	60	8-256
Устойчивые микроорганизмы (диаметр зоны полного подавления > 16 мм)		
<i>Serratia spp.</i>	32	
<i>Enterobacter cloacae</i>	256	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	256	
<i>Morganella morganii</i>	>256	
<i>Providencia rettgeri</i>	>256	
<i>Providencia stuartii</i>	>256	
<i>Pseudomonas spp.</i>	>256	

Резистентность/Перекрёстная резистентность

Фосфомицин сохраняет свою эффективность в отношении наиболее часто встречающихся бактерий, обнаруженных при инфекциях мочевыводящих путей.

Лишь немногие бактерий могут приобрести резистентность к фосфомицину. Показатель резистентности *E.coli*, которая вызывает развитие неосложненных инфекций мочевыводящих путей, является крайне низким.

Большая часть с множественной устойчивостью к лекарственным средствам *E. coli* и других энтеробактерий, продуцирующих БЛРС (бета-лактамазы расширенного спектра), чувствительны к фосфомицину. Точно так же большинство типов МРЗС (метициллин-резистентного золотистого стафилококка) чувствительны к фосфомицину.

До настоящего времени не было зарегистрировано случаев перекрестной резистентности с другими антибактериальными веществами. Развитие перекрестной резистентности маловероятно, поскольку фосфомицин отличается от любого другого антибиотика по химической структуре и обладает уникальным механизмом действия.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



Клиническая эффективность

Фосфомицин обладает широким спектром антибактериального действия, в том числе на большинство грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, вызывающих инфекции мочевыводящих путей, а также пенициллиназопродуцирующие штаммы.

In vivo наблюдается резистентность к *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Enterococci*, *Proteus mirabilis*, *Staph. aureus* и *Staph. saprophyticus*.

Также Монурал снижает адгезию бактерий с эпителием слизистой мочевого пузыря, которая может быть провоцирующим фактором развития рецидивирующих инфекций мочевых путей.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь около 50% фосфомицина трометамола быстро всасывается. После приема 50 мг/ кг массы тела, t_{max} составляет 2 - 2,5 часа и C_{max} составляет 20 - 30 мкг/мл.

Распределение

Связывание фосфомицина с белками плазмы очень низкое (менее 5%). Объем распределения составляет 1,5 - 2,4 л/кг массы тела.

Фосфомицин проникает через плацентарный барьер и выделяется в грудное молоко.

Метаболизм

Фосфомицин не метаболизируется.

Выделение

Период полувыведения из плазмы составляет около 4 часов. После однократного приема 3 г фосфомицина трометамола, концентрация фосфомицина в моче через 2 - 4 часа достигает 1800 - 3000 мкг/мл. Терапевтически эффективные концентрации (200-300 мкг/мл) сохраняются до 48 часов после введения. 40 - 50% дозы выводится с мочой в течение первых 48 часов в неизмененном виде.

Кинетика для особых групп пациентов

У пациентов с почечной недостаточностью выведение препарата замедляется в соответствии со степенью функционального ограничения, период полувыведения из плазмы увеличивается ($t_{1/2}$ до 50 часов при клиренсе креатинина 10 мл/мин).

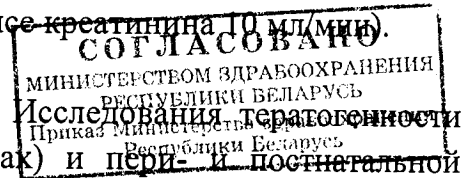
Доклинические данные по безопасности

Фосфомицин не обладает мутагенным действием. Исследования тератогенности (на крысах и кроликах), фертильности (на крысах) и пери- и постнатальной токсичности (на кроликах) не выявили признаков возможного токсического действия Монурала.

Показания к применению

Монурал применяют для профилактики и лечения инфекций, вызванных чувствительными к фосфомицину микроорганизмами:

- острые, неосложненные инфекции мочевыводящих путей,



- бессимптомная бактериурия,
- профилактика инфицирования мочевыводящих путей при проведении хирургических или диагностических процедур на нижних отделах мочевыводящих путей (например, трансуретральная резекция).

Следует соблюдать официальные рекомендации по рациональному применению антибиотиков, в частности рекомендации по применению, направленные на предотвращение развития устойчивости к антибиотикам.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Гранулы растворяют в стакане воды и принимают сразу же после приготовления. Монурал применяют один раз в сутки внутрь натощак за 2 часа до или после еды, предпочтительно перед сном, предварительно опорожнив мочевой пузырь.

Взрослым и детям с массой тела более 50 кг назначают по 1 пакету (3 г) 1 раз в день.

С целью профилактики инфицирования мочевыводящих путей при проведении хирургических или диагностических процедур на нижних отделах мочевыводящих путей Монурал принимают дважды в дозах, указанных выше: за 3 часа до вмешательства и через 24 часа после вмешательства.

Детям с массой тела менее 50 кг не назначают Монурал 3 г из-за его высокой дозировки.

Дети

Нет достаточных доказательств эффективности и безопасности применения Монурала у детей младше 12 лет ввиду высокой дозировки препарата. Монурал не должен применять у детей младше 12 лет.

При почечной недостаточности уменьшают дозу и удлиняют интервалы между введениями.

Побочное действие

Наиболее часто после применения однократной дозы фосфомицина трометамола сообщается о неблагоприятных реакциях со стороны желудочно-кишечного тракта, главным образом диарее.

Частота неблагоприятных побочных реакций указана следующим образом: очень часто ($> 1/10$); часто ($> 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($> 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($> 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); неизвестно: частота не может быть определена на основе имеющихся данных.

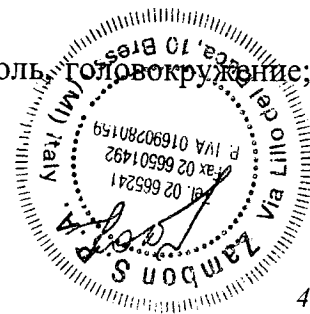
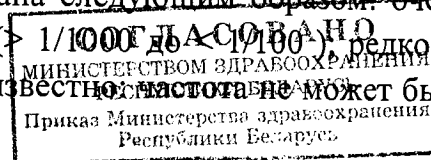
Инфекции и инвазии: часто: вульвовагинит.

Нарушения со стороны иммунной системы: неизвестно: аллергические реакции, включая анафилактический шок, гиперчувствительность.

Нарушения со стороны нервной системы: часто: головная боль, головокружение; нечасто: парестезии.

Нарушения со стороны сердца: редко: тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов: неизвестно: гипотония.



Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: *неизвестно:* астма.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: *часто:* диарея, тошнота, диспепсия; *нечасто:* боль в животе, рвота; *неизвестно:* псевдомембранозный колит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: *нечасто:* сыпь, крапивница, зуд; *неизвестно:* отек Квинке.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: *нечасто:* астения.

Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ.

Почечная недостаточность с показателем клиренса креатинина < 10 мл/мин.

Прохождение процедуры гемодиализа.

Дети до 12 лет.

Передозировка

Данные о передозировке ограничены.

Симптомы: вестибулярная дисфункция, нарушение слуха, металлический привкус и общее изменение вкусовых ощущений.

Лечение: симптоматическая и поддерживающая терапия, обильное питье для увеличения диуреза.

Особые указания и меры предосторожности

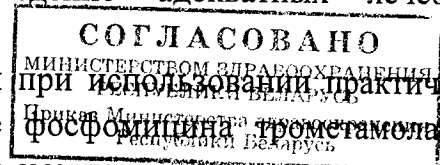
Нет достаточных доказательств эффективности и безопасности применения Монурала у детей младше 12 лет ввиду высокой дозировки препарата. Монурал не должен применять у детей младше 12 лет.

Применение фосфомицина может привести к развитию реакций гиперчувствительности, включая анафилаксия и анафилактический шок, которые могут быть опасны для жизни (см. раздел *Побочное действие*).

При развитии этих реакции дальнейшее применение этими пациентами фосфомицина недопустимо. Требуется проведение адекватных лечебных мероприятий.

Антибиотик-ассоциированная диарея отмечается при использовании практически всех антибактериальных средств, в том числе фосфомицина трометамола. Ее тяжесть может варьироваться от легкой диареи до смертельного колита.

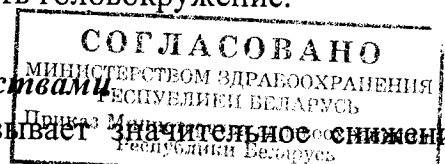
Возникновение тяжелой и стойкой диареи во время или после окончания лечения антибиотиками может быть симптом *Clostridium difficile* - ассоциированной диареи (CDAD, клостридиальная диарея). Важно учитывать возможность постановки этого диагноза пациентам с тяжелой диареей, возникшей во время или после завершения терапии Монуралом. Подозреваемый или подтвержденный диагноз требует назначения немедленной адекватной терапии.



Монурал содержит сахарозу. Пациенты с наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или сахарозо-изомальтазной недостаточностью не должны применять это лекарственное средство.

Монурал выделяется с грудным молоком. Кормящим женщинам назначается только по строгим показаниям. При необходимости назначения лекарственного средства в период лактации следует прекратить грудное вскармливание на время лечения.

Специфические проблемы при колебаниях МНО (международного нормированного отношения, INR)



У пациентов, получающих антибиотики, были зарегистрированы многочисленные случаи повышенной активности антагонистов антивитамина К.

К факторам риска относятся серьезные инфекции или воспаления, пожилой возраст и плохое общее состояние здоровья. В этих условиях трудно определить, является ли изменение в МНО следствием инфекционного заболевания или его лечения. Тем не менее, существуют определенные классы антибиотиков, применение которых чаще связывают с изменениями, в частности: фторхинолоны, макролиды, циклины, котримоксазол и некоторые цефалоспорины.

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых.

Условия хранения и срок годности

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок хранения – 3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту врача.

Упаковка

Гранулы для приготовления раствора для приема внутрь 3 г.

По 8 г препарата помещают в пакеты из 4-хслойной ламинированной фольги (бумага-полиэтилен-алюминий-полиэтилен). 1 или 2 пакета помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

Информация о производителе

Замбон Свитцерланд Лтд.,

Виа Индустрия 13, СН-6814 Кадемпино, Швейцария.

Претензии по качеству препарата направлять по адресу:

Представительство АО «Замбон С.П.А.» (Италия):

Россия, 119002 Москва,

Глазовский пер., д. 7, офис 17.

Тел.: (495) 933-38-30/32

Факс: (495) 933-38-31

