

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MONURAL 3 g granule pentru soluție orală

MONURAL PEDIATRIC 2 g granule pentru soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Monural 3 g

8 g granule pentru soluție orală conțin fosfomicină 3 g sub formă de fosfomicină trometamol 5,631 g.
Excipient cu efect cunoscut: zahăr 2,213 g

Monural Pediatric 2 g

6 g granule pentru soluție orală conțin fosfomicină 2 g sub formă de fosfomicină trometamol 3,754 g.

Excipient cu efect cunoscut: zahăr

Fiecare plic Monural 3 g conține 2,213 g de zahăr iar fiecare plic Monural Pediatric 2 g conține 2,1 g de zahăr.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule pentru soluție orală

Pulbere granulară, de culoare albă, cu un miros caracteristic de mandarină.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Monural 3 g

Tratamentul cistitei acute necomplicate cauzată de germeni patogeni sensibili la fosfomicină la femei.
Tratamentul profilactic al infecțiilor, în caz de intervenții chirurgicale sau diagnostice la nivelul tractului urinar inferior:

- la femei;
- la bărbați peste vârsta fertilă.

Monural Pediatric 2 g

Tratamentul cistitei acute necomplicate cauzată de germeni patogeni sensibili la fosfomicină, la pacienții pediatrici de sex feminin cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Doza recomandată este de 3 g fosfomicină (un plic Monural 3 g) în priză unică.
Regimul recomandat pentru profilaxia infecțiilor tractului urinar în chirurgie și procedeul de diagnosticare care implică tractul urinar inferior la adulți este de un plic Monural 3 g administrat cu 3 ore înainte de intervenția chirurgicală și un plic Monural 3 g administrat la 24 ore după aceasta.

Copii sub 12 ani

Siguranța și eficacitatea Monural 3 g pentru copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Copii între 6 și 12 ani

Doza recomandată este de 2 g fosfomicină (un plic Monural Pediatric 2 g) în priză unică.

Mod de administrare:

Monural se administrează oral, pe stomacul gol, preferabil înainte de culcare, după golirea vezicii urinare.

Conținutul unui plic se dizolvă într-un pahar cu apă și se administrează imediat după preparare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la fosfomicină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <10 ml/min).

Pacienți aflați sub hemodializă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacțiile de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxia și șocul anafilactic, pot apărea de-a lungul tratamentului cu fosfomicină și pot avea potențial letal (vezi pct. 4.8). Dacă apar asemenea reacții se oprește tratamentul cu fosfomicină și se iau măsurile terapeutice adecvate.

Diareea asociată antibioterapiei de orice tip poate apărea inclusiv la fosfomicină și poate îmbrăca forme variate de la diaree ușoară la colită severă cu potențial letal. Diareea, în particular formele severe, persistente și/sau hemoragice, din timpul sau după tratamentul cu Monural (chiar și la câteva săptămâni de tratament) pot prezenta tabloul clinic al bolii asociate cu *Clostridium difficile* (BACD). Este foarte important ca un astfel de diagnostic să fie luat în considerație, în prezența unor asemenea manifestări, asociate tratamentului cu Monural. Dacă este avută în vedere BACD sau este confirmată, trebuie instituit fără întârziere tratament adecvat (vezi pct. 4.8). Administrarea de medicamente antiperistaltice este contraindicată în această situație.

Insuficiența renală

Concentrația urinară a fosfomicinei rămâne eficientă 48 de ore după administrarea unei doze uzuale, dacă clearance-ul creatininei este peste 10 ml/min.

Tratamentul în priză unică cu fosfomicină nu este adecvat pentru:

- infecțiile urinare recidivante
- infecțiile urinare la pacientele însărcinate, diabetice sau imunodeprimare.
- infecțiile urinare cu germeni multirezistenți sau care apar în contextul unor anomalii morfo-funcționale ale tractului urinar.

În cazul infecțiilor urinare persistente sau recidivante se recomandă reevaluarea diagnosticului.

Datorită lipsei datelor suficiente privind afectarea spermatogenezei în cazul administrării fosfomicinei la pacienți de sex masculin de vârstă fertilă, se recomandă a se evita administrarea Monural, la această categorie de pacienți. De asemenea datorită lipsei datelor suficiente provenind din studii clinice la pacienți de sex masculin, se recomandă prudență în cazul administrării fosfomicinei la bărbați peste

vârsta fertilă. Datorită lipsei datelor suficiente privind administrarea fosfomicinei la copii sub 6 ani se recomandă a se evita administrarea Monural la această categorie de pacienți.

În cazul persoanelor cu diabet sau cu dieta restrictivă pentru hidrocarbonați, trebuie luat în considerare conținutul de zahăr al medicamentului. Fiecare plic Monural 3 g conține 2,213 g de zahăr iar fiecare plic Monural Pediatric 2 g conține 2,1 g de zahăr.

Copii

Deoarece experiența cu Monural este limitată, nu este recomandată administrarea de Monural la copii cu vârsta mai mică de 6 ani (vezi pct. 4.2).

Medicamentul conține zahăr. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Atunci când este co-administrat cu metoclopramid, antiacide sau săruri de calciu, concentrația serică și urinară a fosfomicinei scade. Alte medicamente care cresc motilitatea intestinală pot avea un efect similar.

Alimentele pot întârzia absorbția fosfomicinei, asociind consecutiv o ușoară scădere a nivelului plasmatic și a nivelului urinar ale fosfomicinei. Este de preferat ca medicamentul să fie luat înainte de masă sau la 2-3 ore după masă.

Tulburări ale coagulării

Au fost raportate numeroase cazuri de creștere a antagoniștilor antivitaminei K în cazul pacienților antibiotrați. Factorii de risc includ: inflamații și infecții severe, vârsta înaintată și stare precară de sănătate. În aceste condiții este greu de determinat dacă alterarea INR este datorată tratamentului antibiotic sau infecției. Totuși, anumite clase de antibiotice sunt mai frecvent implicate, precum: fluorochinolone, macrolide, ciclone, cotromoxazol și unele cefalosporine.

Copii

Nu au fost efectuate studii de interacțiune la copii.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu este recomandată tratarea infecției urinare la gravide cu antibiotice de doză unică. Totuși în cazul fosfomicinei, studiile la animale nu indică toxicitate reproductivă. Sunt disponibile multe date cu privire la administrarea fosfomicinei în timpul sarcinii. Date de siguranță la gravide sunt înregistrate în puține studii dar acestea nu sugerează toxicitate malformativă sau feto/neonatală.

În timpul sarcinii, fosfomicina va fi administrată numai dacă este necesar, doar sub strictă supraveghere medicală și numai după evaluarea foarte riguroasă a raportului risc/beneficiu.

Alăptarea

Fosfomicina este excretată în laptele matern în concentrație mică după o injecție unică. Prin urmare, fosfomicina se poate administra pe durata alăptării doar dacă beneficiile depășesc riscurile.

Fertilitatea

Nu au fost raportate efecte asupra fertilității la animale. Nu sunt disponibile date asupra fertilității la oameni.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Monural poate determina amețeli, de aceea este posibilă afectarea capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse apărute după administrarea unei doze unice de fosfomicină sunt raportate la nivel digestiv, în special diaree. Acelea sunt autolimitative și se rezolvă spontan.

Următoarele reacții adverse au fost raportate la administrarea de Monural, atât în studiile clinice cât și după punerea pe piață.

Categoriile de frecvență sunt definite astfel : foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Clasificarea pe aparate și sisteme	Reacții adverse			
	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	Vulvovaginite			
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacții anafilactice inclusiv șoc anafilactic, hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție		Scăderea apetitului		
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, amețeli	Parestezii		
Tulburări cardiace			Tahicardie	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				Astm bronșic
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, greață, dispepsie	Vărsături, durere abdominală, flatulență		Colită asociată antibioterapiei (vezi pct. 4.4)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate, urticarie, prurit		Angioedem
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Oboseală		
Tulburări vasculare				Hipotensiune arterială

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Experiența la supradozare de fosfomicină este limitată. Următoarele modificări au fost observate la pacienții care au luat o supradoză de Monural: afectare vestibulară, afectarea auzului, gust metalic și scăderea generală a percepției gustului.

La administrarea parenterală de fosfomicină au fost raportate hipotonia, somnolența, tulburările electrolitice, trombocitopenia și hipoprotrombinemia.

În cazul unei supradozări tratamentul trebuie să fie simptomatic și suportiv. Pacientul trebuie monitorizat (mai ales cu privire la nivelul plasmatic/seric al electroliților) și trebuie tratat simptomatic adecvat. Fosfomicina poate fi eliminată eficient din organism prin hemodializă, cu un timp de eliminare de aproximativ 4 ore.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antiinfecțioase de uz sistemic, antibiotice, alte antibacteriene, codul ATC: J01XX01

Monural conține fosfomicină [mono(2-amoniu – 2 hidroximetil – 1,3 – propandiol)(2R-cis)-(3-metioxirani)fosfonat], un antibiotic cu spectru larg, derivat din acidul fosfonic, destinat infecțiilor de tract urinar. Acționează asupra primei faze de sinteză a peretelui celular bacterian. Fiind un analog de fosfoenolpiruvat, inhibă enzima fosfoenol transferază, blocând ireversibil condensarea uridin difosfat-N-acetilglucozamina cu fosfoenolpiruvat, unul din primii pași din sinteza peretelui bacterian. Poate reduce de asemenea aderența bacteriilor la peretele vezical, ceea ce este un factor de risc pentru recurența infecțiilor urinare. Mecanismul său de acțiune explică lipsa rezistenței încrucișate cu alte antibiotice și sinergismul cu alte clase de antibiotice, precum antibiotic beta-lactamic.

Fosfomicina trometamol acționează împotriva unui spectru larg de microorganisme Gram-pozitive și Gram-negative implicate în infecțiile tractului urinar precum: *E. coli*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, *P. aeruginosa* și *Enterococcus faecalis*.

Apariția rezistenței *in vitro* este rezultatul mutațiilor la nivelul genelor cromozomului *glpT* și *uhp*, care controlează transportul L-alpha-glicerolfosfat și hexoză – fosfat, respectiv.

Valori critice

Valori critice EUCAST pentru CMI (concentrația minimă inhibitorie) clinică pentru fosfomicina administrată oral pentru a separa patogenii sensibili (S) de patogenii rezistenți (R) sunt:

- Enterobacteriene S≤32 μg/ml, R>32 μg/ml
- Pentru alte specii, valoarea critică CMI nu este definită.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare orală, fosfomicina este bine absorbită în tractul digestiv și are o biodisponibilitate absolută de aproximativ 50%. Alimentele întârzie absorbția dar nu și concentrațiile urinare.

Distribuție

Fosfomicina este distribuită la rinichi, peretele vezicii urinare, prostată și veziculele seminale. În urină sunt obținute concentrații de fosfomicină constant, mai mari decât concentrația minimă inhibitorie timp de încă 24-48 ore de la administrare. Fosfomicina nu este legată de proteinele plasmatică și traversează bariera placentară.

Eliminare

Fosfomicina este excretată nemetabolizată în principal prin filtrare glomerulară la nivelul rinichilor (40-50% din doză se regăsește în urină) cu un timp de înjumătățire la eliminare de aproximativ 4 ore și

într-o mai mică măsură prin fecale (18-20% din doză). Apariția unui al doilea vârf de concentrație serică la 6-10 ore de la ingestie sugerează faptul că medicamentul este recirculat hepatic.

Caracteristicile farmacodinamice ale fosfomicinei nu sunt modificate în funcție de vârstă sau de sarcină. Medicamentul se acumulează la pacienții cu insuficiență renală. A fost stabilită o relație liniară între parametrii farmacodinamici și rata de filtrare glomerulară.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de toxicitate acută la administrarea unei doze unice de 5000 mg/kg, fosfomicina a fost bine tolerată atât la șoareci cât și la șobolani, iar în doză de 2000 mg/kg nu a produs nicio modificare la iepuri și câini.

Studii efectuate în cazul administrării unor doze repetate orale, la șobolani și câini, nu au arătat niciun efect la doze de 100-200 mg/kg la 4 săptămâni.

Studiile de genotoxicitate au arătat că fosfomicina este lipsită de potențial mutagenic. Studiile cu privire la influența asupra reproducerii și dezvoltării nu au arătat efecte toxice peri- și postnatale și nici efecte asupra fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Aromă de mandarine,
aromă de portocală,
zaharină,
zahăr.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Monural 3 g

Cutie cu un plic termosudat din hârtie/PE/Al/PE, cu 8 g granule pentru soluție orală.

Monural Pediatric 2 g

Cutie cu 2 plicuri termosudate din hârtie/PE/Al/PE, a câte 6 g granule pentru soluție orală.

Cutie cu 1 plic termosudat din hârtie/PE/Al/PE, cu 6 g granule pentru soluție orală.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ZAMBON S.p.A.
Via Lillo del Duca, 10-20091Bresso (Milano),
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Monural 3 g
12020/2019/01

Monural Pediatric 2 g
12021/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.