

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Monurol 2 g granulado para solución oral en sobres EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene 2 g de fosfomicina (como fosfomicina trometamol).

Excipiente(s) con efecto conocido: cada sobre contiene 2,1 g de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado para solución oral en sobres.

Granulado blanco, o casi blanco con olor característico a naranja.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la cistitis aguda no complicada causada por microorganismos sensibles a fosfomicina (ver sección 5.1), en niñas de 6 a 11 años.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Tratamiento de la cistitis aguda no complicada

1 sobre de 2 g (una sola dosis).

Insuficiencia renal

No se debe utilizar este medicamento en pacientes con insuficiencia renal grave o hemodializados (ver sección 4.3.).

En pacientes con insuficiencia renal de grado leve a moderado, no se precisa modificar la dosis dentro del rango posológico recomendado ya que su concentración terapéutica en orina permanece inalterada (ver sección 5.2.).

Población pediátrica

Este medicamento está contraindicado en niños menores de 6 años (ver sección 4.3.).

Forma de administración

Vía de administración: vía oral.

Los sobres se disuelven en medio vaso de agua y deben ser ingeridos de forma inmediata (ver sección 6.6).

La solución reconstituida es una solución homogénea opalescente.

Se recomienda administrar el fármaco con el estómago vacío, preferiblemente antes de acostarse después de haber vaciado la vejiga (ver sección 4.5).

4.3 Contraindicaciones

No debe administrarse en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier de los excipientes de la sección 6.1.

- Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min).
- Pacientes sometidos a hemodiálisis.
- Niños menores de 6 años.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Durante el tratamiento con fosfomicina se pueden producir reacciones de hipersensibilidad incluida anafilaxia y shock anafiláctico, que pueden suponer un riesgo para la vida (ver sección 4.8). En caso de producirse, se debe interrumpir el tratamiento con fosfomicina y se debe instaurar el tratamiento médico adecuado.

Se ha notificado la aparición de diarrea asociada a antibióticos con la mayoría de agentes antibacterianos, incluido fosfomicina (como trometamol), cuya gravedad puede variar de ser de una diarrea leve a una colitis mortal. La aparición de diarrea, en especial si es de carácter grave, persistente y/o sanguinolento, durante o después del tratamiento con este medicamento (incluso transcurridas varias semanas después del tratamiento), puede ser un síntoma de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD). Por consiguiente, es importante tener en consideración este diagnóstico en pacientes que desarrollan diarrea grave durante o después del tratamiento con Monurol. Si se sospecha o confirma DACD, se debe instaurar el tratamiento apropiado inmediatamente (ver sección 4.8). En esta situación clínica están contraindicados los medicamentos antiperistálticos.

En pacientes con insuficiencia renal, las concentraciones de fosfomicina en orina mantienen su eficacia transcurridas 48 horas después de una dosis habitual, siempre y cuando los niveles de aclaramiento de creatinina sean superiores a los 10 ml/min.

Una vez finalizado el tratamiento con este medicamento los síntomas clínicos desaparecen generalmente pasados 2 ó 3 días. La eventual persistencia de algunos síntomas locales no es, necesariamente, un signo de fallo terapéutico, sino que puede ser debida a la inflamación precedente.

Información sobre excipientes

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración simultánea de este medicamento con metoclopramida reduce las concentraciones de fosfomicina en suero y orina.

Otros fármacos que incrementan la motilidad gastrointestinal pueden producir efectos similares.

La ingestión de alimentos puede retrasar la absorción del principio activo de este medicamento, dando lugar a una leve disminución de los picos plasmáticos y la concentración urinaria, respectivamente. Por ello es preferible tomar el medicamento con el estómago vacío o bien de 2 a 3 horas después de las comidas.

Problemas específicos de alteración del INR

Se han notificado diversos casos de aumento de la actividad antagonista de la vitamina K en pacientes tratados con antibióticos. Los factores de riesgo incluyen infección o inflamación graves, edad y estado de salud precario. En estas circunstancias, es difícil determinar si la alteración del INR es debida a la enfermedad infecciosa o a su tratamiento. No obstante, se observa que determinadas clases de antibióticos se encuentran implicados con mayor frecuencia, en especial: fluoroquinolonas, macrólidos, ciclinas, cotrimoxazol y ciertas cefalosporinas.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Actualmente, no se considera adecuado el tratamiento en régimen de unidosis de la cistitis aguda no complicada en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales no han evidenciado toxicidad para la reproducción. Aunque se dispone de gran cantidad de datos de seguridad en relación con la eficacia de fosfomicina durante el embarazo, la cantidad de datos de que se dispone en mujeres embarazadas es moderada y no es indicativa de toxicidad fetal o neonatal de fosfomicina.

Lactancia

Fosfomicina se excreta en la leche materna en cantidad reducida tras la administración de una única inyección. Por consiguiente, se puede utilizar la fosfomicina (como trometamol) en una dosis oral única, durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos. En los estudios en animales no se ha descrito ningún efecto sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios específicos, no obstante, se debe informar a los pacientes de que se han descrito mareos. Esto puede tener influencia en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Tras la administración de una dosis única de fosfomicina (como trometamol), las reacciones adversas más frecuentes implican el tracto gastrointestinal, principalmente diarrea. Por lo general, estos efectos son de duración limitada y remiten espontáneamente.

La siguiente tabla expone las reacciones adversas que se han notificado con el uso de este medicamento, durante los ensayos clínicos o en la experiencia post-comercialización.

Las categorías de frecuencia que se exponen se definen según la siguiente convención:

Las frecuencias de acontecimientos adversos se ordenan según lo siguiente:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$)
- Muy raras ($<1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de	Reacciones adversas
------------------	---------------------

órganos del sistema MedDRA	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Vulvovaginitis		Sobreinfecciones por bacterias resistentes	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia aplásica	Aumento de eosinófilos, Reacción petequial
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones anafilácticas incluido shock anafiláctico, hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				Inapetencia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, Mareo			
Trastornos oculares				Alteraciones visuales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Disnea, Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas,	Vómitos, Dolor abdominal		Colitis asociada a antibióticos (ver sección 4.4)
Trastornos hepato biliares				Incremento de fosfatasa alcalina
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea, Urticaria, Prurito		Angioedema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				Flebitis en el lugar de administración

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Se dispone de una experiencia limitada en relación a la sobredosis de fosfomicina oral. En pacientes que han tomado sobredosis de este medicamento se han observado los siguientes efectos adversos: pérdida vestibular, dificultad auditiva, sabor metálico y disminución generalizada de la percepción del sabor.

Con el uso parenteral de fosfomicina se han notificado casos de hipotonia, somnolencia, alteración de los electrolitos, trombocitopenia e hipoprotrombinemia.

En caso de sobredosis, el tratamiento será sintomático y de soporte.

Se recomienda la rehidratación para favorecer la eliminación del fármaco en orina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos de uso sistémico – otros antibacterianos, código ATC: J01XX01.

Mecanismo de acción

Monurol contiene fosfomicina [mono(2-amonio-2-hidroxi-metil-1,3-propandiol)(2R-cis)-(3-metiloxiranyl) fosfonato], antibiótico de amplio espectro, derivado del ácido fosfónico.

Actúa a nivel del primer estadio de la síntesis de la pared bacteriana. Al ser un análogo del fosfoenolpiruvato, inhibe el enzima fosfoenolpiruvato transferasa y con ello bloquea de forma irreversible la unión de la uridina difosfato-N-acetilglucosamina con p-enolpiruvato, una de las primeras fases en la síntesis de la pared bacteriana.

Su mecanismo de acción explica la ausencia de resistencia cruzada con otros antibióticos y la acción sinérgica con otras clases de antibióticos, tales como los beta-lactámicos.

Mecanismo de resistencia

La aparición de resistencias *in vitro* tiene lugar a través de una mutación cromosómica de los genes GIpT y UhpT que controlan el transporte de L-alfa-glicerofosfato y hexosa fosfato, respectivamente.

Puntos de corte

Los puntos de corte de concentración mínima inhibitoria (CMI) para la fosfomicina oral establecidos por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) para separar los microorganismos sensibles de los resistentes son los siguientes (v 5.0 2015-01-01):

Microorganismo	Punto de corte (mg/l)	
	Sensible	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 32	> 32

El punto de corte de CMI para otras especies no está definido.

La prevalencia de resistencias para las especies determinadas puede variar geográficamente y con el tiempo, y es preferible la información local sobre resistencias, particularmente en el tratamiento de infecciones graves. Si fuese necesario, se debe buscar la opinión de un experto cuando la prevalencia local de resistencia es tal que la utilidad de un agente en algunos tipos de infección, sea cuestionable.

Especies frecuentemente sensibles

<u>Aerobios Gram-positivos</u> <i>Enterococcus faecalis</i>
<u>Aerobios Gram-negativos</u> <i>Escherichia coli</i>
Especies para las cuales la resistencia adquirida puede ser un problema
<u>Aerobios Gram-negativos</u> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i>
Organismos intrínsecamente resistentes
<u>Aerobios Gram-positivos</u> <i>Staphylococcus saprophyticus</i>

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, fosfomicina (como trometamol) se absorbe bien a partir del intestino y presenta una biodisponibilidad absoluta por debajo del 40%. La ingesta de comida retrasa la absorción sin influir en las concentraciones en orina.

Distribución

Fosfomicina (como trometamol) se distribuye a los riñones, pared vesical, próstata y vesículas seminales. Transcurridas 24-48 horas de la administración oral se mantienen concentraciones de fosfomicina en orina superiores a las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de forma sostenida.

La fosfomicina no se une a las proteínas plasmáticas y atraviesa la barrera placentaria.

Eliminación

Fosfomicina (como trometamol) se elimina de forma inalterada principalmente a través del riñón por filtración glomerular (30-60% de la dosis se recupera en la orina) y en menor proporción se elimina en las heces. Tiene una vida media de eliminación que varía entre 4 y 8 horas. La aparición de un segundo pico sérico al cabo de 6 y 10 horas de la administración del fármaco sugiere que éste se halla sujeto a recirculación enterohepática.

El fármaco se acumula en pacientes con fallo renal crónico, la vida media de eliminación se incrementa de forma significativa (hasta 50 horas) y se asocia con una menor recuperación de fosfomicina en orina. Se ha establecido una relación lineal entre los parámetros farmacocinéticos de fosfomicina y los datos de tasa de filtración glomerular.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de toxicidad aguda una dosis oral única de 5.000 mg/kg de fosfomicina trometamol fue bien tolerada tanto en ratones como en ratas. Tras una dosis única de 2.000 mg/kg de fosfomicina trometamol en perros, se observó anorexia el mismo día de la administración y diarrea a los 2-3 días de la administración.

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas por vía oral tras 4 y 13 semanas de tratamiento en perros y ratas, respectivamente, los principales efectos se observaron en el tracto gastrointestinal (émesis y deposiciones no formadas) así como pérdida de peso corporal.

Los estudios de genotoxicidad han demostrado que la fosfomicina trometamol carece de potencial mutagénico.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con fosfomicina trometamol.

Los estudios de toxicidad reproductiva y del desarrollo con fosfomicina trometamol no han puesto de manifiesto ningún efecto teratogénico, signos de toxicidad peri y postnatal ni efectos adversos sobre la fertilidad.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa,
sacarina,
aroma de naranja (contiene almidón de maíz),
aroma de mandarina (contiene sacarosa).

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.
Conservar en el embalaje original.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Sobres unidos de papel/aluminio/polietileno.
Se presenta en cajas de cartón que contienen 1 ó 2 sobres.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Los sobres se disuelven en medio vaso de agua y deben ser ingeridos de forma inmediata.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zambon, S.A.U.

Maresme, 5. Pol. Can Bernades-Subirà

08130 - Sta. Perpètua de Mogoda (Barcelona)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

77049

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Enero 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2016

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>