

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fosfomicina Monuril 3 g granulado para solução oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada saqueta contém 5,631 g de fosfomicina trometamol, equivalente a 3 g de fosfomicina.

Excipientes com efeito conhecido:

Sacarose: Cada saqueta contém 2,213 g de sacarose.

Sódio: Cada saqueta contém 1,4 mg de sódio.

Sulfitos: cada saqueta contém 0,002 mg de sulfitos

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Granulado para solução oral.

Apresenta-se como pó granulado branco com odor característico a tangerina.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Fosfomicina Monuril é indicado para (ver secção 5.1).

- tratamento de cistite aguda não complicada em mulheres e adolescentes do sexo feminino

- profilaxia antibiótica perioperatória para biópsia transretal à próstata em homens adultos

Devem considerar-se as orientações oficiais sobre a utilização adequada de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Cistite aguda, não complicada em mulheres e adolescentes do sexo feminino (> 12 anos): 3 g de fosfomicina uma vez

Profilaxia antibiótica perioperatória para biópsia transretal à próstata: 3 g de fosfomicina 3 horas antes do procedimento e 3 g de fosfomicina 24 horas depois do procedimento.

Compromisso renal:

A utilização de Fosfomicina Monuril não é recomendada em doentes com compromisso renal (depuração de creatinina < 10 ml/min, ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Fosfomicina Monuril em crianças com menos de 12 anos não foram estabelecidas.

Modo de administração

Para administração por via oral.

Indicado para cistite aguda, não complicada em mulheres e adolescentes do sexo feminino deve ser tomado de estômago vazio (cerca de 2-3 horas antes ou 2-3 horas após uma refeição), de preferência antes de deitar e após esvaziamento da bexiga.

A dose deve ser dissolvida num copo de água e tomada imediatamente após a sua preparação.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações de hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais, incluindo anafilaxia e choque anafilático, podem ocorrer durante o tratamento com fosfomicina (ver secções 4.3 e 4.8). Se estas reações ocorrerem, o tratamento com fosfomicina tem de ser interrompido imediatamente e têm de ser iniciadas medidas de emergência adequadas.

Diarreia associada a clostridioides difficile

Colite associada a clostridioides difficile e colite pseudomembranosa foram reportadas com fosfomicina e podem variar em gravidade de ligeira a fatal (ver secção 4.8). Por conseguinte, é importante considerar este diagnóstico em doentes que apresentem diarreia durante ou após a administração de fosfomicina. A descontinuação da terapêutica com fosfomicina e a administração do tratamento específico para Clostridioides difficile devem ser consideradas. Não devem ser administrados medicamentos que inibem movimentos peristálticos.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Fosfomicina Monuril em crianças com menos de 12 anos não foram estabelecidas. Por conseguinte, este medicamento não deve ser utilizado neste grupo etário (ver secção 4.2).

Infeções persistentes e doentes do sexo masculino

Em caso de infeções persistentes, é recomendado um exame minucioso e uma reavaliação do diagnóstico, uma vez que se devem frequentemente a infeções do trato urinário complicadas ou à prevalência de microorganismos resistentes (por exemplo, Staphylococcus saprophyticus, ver secção 5.1). Em geral, infeções do trato urinário em doentes do sexo masculino têm de ser consideradas como complicadas para as quais este medicamento não é indicado (ver secção 4.1).

Excipientes

Este medicamento contém sacarose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por saqueta ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Este medicamento pode causar, raramente, reações alérgicas (hipersensibilidade) graves e broncospasmo porque contém sulfitos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Metoclopramida:

A administração concomitante de metoclopramida demonstrou reduzir as concentrações séricas e urinárias de fosfomicina e deve ser evitada.

Outros medicamentos que aumentam a motilidade gastrointestinal podem produzir efeitos semelhantes.

Efeitos com alimentos:

Os alimentos podem retardar a absorção da fosfomicina, com a consequente redução ligeira nos níveis plasmáticos máximos e concentrações urinárias. Recomenda-se que o medicamento seja tomado em jejum ou 2-3 horas após as refeições.

Problemas específicos relativos à alteração de INR:

Foram reportados vários casos de aumento da atividade anticoagulante oral em doentes a receber terapêutica com antibióticos. Os fatores de risco incluem infeção grave ou inflamação, idade e estado geral de saúde fraco. Nestas circunstâncias, é difícil determinar se a alteração de INR se deve a doença infecciosa ou ao respetivo tratamento. No entanto, estão mais frequentemente envolvidas determinadas classes de antibióticos e, em particular: fluoroquinolonas, macrólidos, ciclinas, cotrimoxazol e algumas cefalosporinas.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez:

Apenas estão disponíveis dados limitados sobre a segurança do tratamento com fosfomicina durante o 1.º trimestre da gravidez (n=152). Estes dados não geram qualquer sinal de segurança para teratogenicidade até ao momento. A fosfomicina atravessa a placenta.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos directos ou indirectos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Fosfomicina Monuril deve apenas ser utilizando durante a gravidez, se realmente necessário.

Amamentação:

A fosfomicina é excretada no leite humano em quantidades reduzidas. Se for realmente necessário, uma dose única oral de fosfomicina pode ser utilizada durante a amamentação.

Fertilidade:

Não estão disponíveis dados em humanos. Em ratos macho e fêmea, a administração oral de fosfomicina em até 1000 mg/kg/d não compromete a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos específicos, mas os doentes devem ser informados de que foram comunicadas tonturas. Isto pode influenciar a capacidade de alguns doentes conduzirem e utilizarem máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes após a administração de dose única de fosfomicina trometamol envolvem o trato gastrointestinal, principalmente diarreia. Estes eventos são habitualmente autolimitados em duração e resolvem-se espontaneamente.

Lista tabular das reações adversas

A seguinte tabela apresenta reações adversas que foram comunicadas com a utilização de fosfomicina trometamol a partir de experiências de ensaios clínicos e pós comercialização.

Os efeitos indesejáveis são listados por sistema de órgãos e frequência, utilizando a seguinte convenção:

Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\ 000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Em cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas ao medicamento		
	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecidas
Infeções e infestações	Vulvovaginite		
Doenças do sistema imunitário			Reações anafiláticas, incluindo choque anafilático, hipersensibilidade (ver secção 4.4)
Doenças do sistema nervoso	Tonturas, dores de cabeça		
Doenças gastrointestinais	Diarreia, náuseas, dispepsia, dor abdominal	Vómitos	Colite associada a antibiótico (ver secção 4.4)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea, urticária, prurido	Angioedema

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Portugal

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Os sintomas relativos à sobredosagem de fosfomicina oral são limitados. Casos de hipotonia, sonolência, distúrbios de eletrólitos, trombocitopenia e hipoprotrombinemia foram comunicados com a utilização parentérica de fosfomicina. Em caso de sobredosagem, o doente tem de ser monitorizado (particularmente para níveis de eletrólitos de plasma/soro) e o tratamento deve ser sintomático e de suporte. A reidratação é recomendada para a promoção da eliminação urinária da substância ativa. A fosfomicina é eficazmente eliminada do corpo por hemodiálise, com uma semivida de eliminação média de, aproximadamente, 4 horas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.11 - Medicamentos anti-infecciosos, Antibacterianos,; Outros agentes antibacterianos.

Código ATC: J01XX01

Mecanismo de ação:

A fosfomicina exerce um efeito bactericida sobre agentes patogénicos ao prevenir a síntese enzimática da parede celular bacteriana. A fosfomicina inibe a primeira fase da síntese da parede celular bacteriana intracelular, bloqueando a síntese do peptidoglicano.

A fosfomicina é ativamente transportada para a célula bacteriana através de dois sistemas de transporte diferentes (os sistemas de transporte sn-glicerol-3-fosfato e hexose-6).

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Dados limitados indicam que a fosfomicina atua provavelmente de forma dependente do tempo.

Mecanismo de resistência

O principal mecanismo de resistência é uma mutação cromossômica que causa uma alteração dos sistemas de transporte de fosfomicina bacteriana. Mais mecanismos de resistência, que são suportados por plasmídeos e transposões, causam inativação enzimática da fosfomicina pela ligação da molécula a glutatona ou por clivagem da ligação carbono-fósforo na molécula da fosfomicina, respetivamente.

Resistência cruzada

A resistência cruzada entre fosfomicina e outras classes de antibióticos é desconhecida.

Pontos de rutura dos testes de suscetibilidade

Os pontos de rutura de suscetibilidade estabelecidos pelo Comité Europeu para o Teste à Suscetibilidade Antimicrobiana são os seguintes (Tabela de pontos de rutura EUCAST versão 10):

Espécie	suscetível	resistente
Enterobacterales	≤ 32 mg/L	> 32 mg/L

Prevalência de resistência adquirida

A prevalência de resistência adquirida de espécies individuais pode variar geograficamente e ao longo do tempo. Informações locais sobre a situação de resistência são, por conseguinte, necessárias, especialmente para garantir o tratamento de infeções graves.

A tabela seguinte baseia-se em dados de estudos e programas de vigilância. Esta inclui organismos relevantes para as indicações aprovadas:

Espécies normalmente suscetíveis

Microrganismos aeróbicos Gram-negativo
Escherichia coli

Espécies em que a resistência adquirida pode ser um problema

Microrganismos aeróbicos Gram-positivo
Enterococcus faecalis
Microrganismos aeróbicos Gram-negativo
Klebsiella pneumonia
Proteus mirabilis

Espécies com resistência inerente

Microrganismos aeróbicos Gram-positivo
Staphylococcus saprophyticus

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral de dose única, a fosfomicina trometamol tem uma biodisponibilidade absoluta de cerca de 33-53%. A taxa e a extensão da absorção são reduzidas pelos alimentos, mas a quantidade total de substância ativa excretada na urina ao longo do tempo é a mesma. As concentrações urinárias médias de fosfomicina são mantidas acima de um limite de MIC de 128 µg/ml durante, pelo menos, 24 horas após 3 g de dose oral em jejum ou após ingestão de alimentos, mas o tempo para atingir concentrações máximas na urina é adiado por 4 horas. A fosfomicina trometamol passa pela recirculação enterohepática.

Distribuição

A fosfomicina não parece ser metabolizada. A fosfomicina é distribuída para os tecidos, incluindo os rins e parede da bexiga. A fosfomicina não está ligada a proteínas plasmáticas e atravessa a barreira placentária.

Eliminação

A fosfomicina é excretada inalterada, principalmente através dos rins por filtração glomerular (40-50% da dose é encontrada na urina) com uma semivida de eliminação de cerca de 4 horas após uso oral e, em menor medida, nas fezes (18-28% da dose). Mesmo se os alimentos atrasarem a absorção do medicamento, a quantidade total de medicamento excretada na urina ao longo do tempo é a mesma.

Populações especiais

Em doentes com função renal comprometida, a semivida de eliminação é aumentada proporcionalmente ao grau de insuficiência renal. As concentrações urinárias de fosfomicina em doentes com função renal comprometida permanecem eficazes durante 48 horas após uma dose habitual, se a depuração de creatinina estiver acima de 10 ml/min.

Em idosos, a depuração da fosfomicina é reduzida de acordo com a redução na função renal relacionada com a idade.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade ou toxicidade reprodutiva.

Não estão disponíveis dados de carcinogenicidade para fosfomicina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

- Sacarose
- sacarina
- Aroma de laranja,
- Aroma de tangerina,

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a uma temperatura inferior a 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

As saquetas são constituídas por quatro camadas: papel, polietileno, alumínio, polietileno.

Cada embalagem de Fosfomicina Monuril contém uma ou duas saquetas de granulado para solução oral.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zambon Produtos Farmacêuticos, Lda
Rua Comandante Enrique Maya, 1
1500-192 Lisboa
Tel +351 217 600 952
Fax +351 217 600 975
e-mail zambonpt@zambongroup.com

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 2308187 1 saqueta, Fosfomicina Monuril, 3 g, saquetas de papel/polietileno/alumínio /polietileno.

N.º de registo: 2261881 – 2 saquetas, Fosfomicina Monuril, 3 g, saquetas de papel/polietileno/alumínio /polietileno.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 27 de fevereiro de 1995

Data da última renovação: 10 de novembro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO