



Monuril[®]

Zambon Laboratórios Farmacêuticos Ltda
Granulado
5,631g – fosfomicina trometamol





I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Monuril®
fosfomicina trometamol

APRESENTAÇÃO

Granulado. Embalagem com 1 ou 2 envelopes de 8 g de granulado.

USO ORAL USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada envelope contém:

fosfomicina trometamol (equivalente a 3g de fosfomicina).....5,631 g
Excipientes: sacarose, sacarina, aroma de tangerina, aroma de laranja.....q.s.p. 1 envelope

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento está indicado para o tratamento de curta duração de infecções bacterianas não-complicadas das vias urinárias baixas, como: cistite aguda e recidivante (recorrente), síndrome uretrovesical bacteriana aguda, uretrite não específica, bacteriúria assintomática na gravidez e infecção urinária pós-operatória. Está indicado ainda, para profilaxia da infecção urinária pós-cirúrgica ou nas intervenções instrumentais do trato urinário.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O aumento do número de infecções por bactérias resistentes a diversas classes de antimicrobianos tem relação direta com a frequência com a qual estas medicações são utilizadas e a duração dos respectivos tratamentos. O uso de uma medicação de determinada classe de antibióticos pode favorecer o surgimento de resistência a outras medicações da mesma classe.

Não há nenhuma outra medicação da mesma classe de drogas de **Monuril®** (fosfomicina trometamol) que seja aprovada para uso clínico, tornando o risco de resistência cruzada praticamente inexistente. (Gobernado M, 2003)

A associação com o trometamol permite uma excelente absorção pela via oral, com melhor biodisponibilidade e elevadas e persistentes concentrações urinárias (níveis terapêuticos após 48 horas de dose única), ajudando a prevenir o aparecimento de cepas bacterianas resistentes (Neu HC, 1990).

Apesar de ser uma medicação com diversas indicações terapêuticas possíveis, **Monuril®** tem sido utilizado por décadas quase que exclusivamente no tratamento de curta duração de infecções do trato urinário (ITU), o que permitiu a manutenção de um perfil de resistência favorável, em relação à maioria das bactérias contra as quais a medicação tem eficácia conhecida (Gobernado M, 2003).

A influência da fosfomicina na microbiota intestinal e orofaríngea foi avaliada em um estudo com 8 voluntários saudáveis. Durante 5 dias, os voluntários receberam infusão de 5 g de fosfomicina 12/12 horas. Não houve alteração intestinal, alterações laboratoriais ou queixas clínicas no período de uso da medicação. A análise da microbiota intestinal e orofaríngea dos voluntários demonstrou que não houve influência sobre microrganismos anaeróbios, com redução significativa de *E. coli* e *Enterococos* apenas no período do uso da medicação, sem indução de resistência e retorno aos valores normais após a suspensão da fosfomicina (Knothe H e cols, 1991).

Estudo multicêntrico de suscetibilidade *in vitro* de patógenos causadores de ITU adquiridas na comunidade com 5737 amostras, revelou que *Escherichia coli* é o patógeno mais frequente (Garcia Garcia MI e cols, 2007). Aproximadamente 40% dos isolados de *E. coli* eram resistentes a pelo menos um dos antibióticos testados (amoxicilina, amoxicilina-clavulanato, cefixima, cefuroxima, ácido pipemídico, ciprofloxacina, fosfomicina-trometamol, cotrimoxazol e nitrofurantoína). A fosfomicina-trometamol demonstrou os menores índices de resistência entre todos os antibióticos testados em isolados de *E. coli* (2.1-2.8%), com uma diferença expressiva quando comparada a ciprofloxacina (22.6- 22.7%) (Garcia Garcia MI e cols, 2007).

Altos índices de resistência à classe das quinolonas em bactérias isoladas em amostras de urina (5-20%), refletem a concretização de um receio há muito tempo debatido na comunidade científica, ou seja, que o amplo uso desta classe de antimicrobianos em situações onde outras medicações poderiam ser utilizadas, prejudicaria seu perfil de sensibilidade, comprometendo seu uso em outras indicações em que não há medicações alternativas com eficácia comparável.

Existem diversas opções no tratamento de ITU não complicadas, onde 3 gramas (g) de fosfomicina trometamol, dose única é comparável em eficácia e segurança com cefalexina, trimetoprim, nitrofurantoína, quinolonas e outros antimicrobianos usados por 5 a 7 dias, de acordo com análise feita em uma ampla revisão da literatura (Lobel B, 2003). Estes dados são reforçados por estudos que avaliaram atividade antibacteriana *in vitro*, de diversas doses de fosfomicina trometamol e suas respectivas concentrações urinárias (Wiedmann B. e Groos M, 1987; Barry AL. e Fuchs PC, 1991). Verificou-se que a dose de 3 g inibe o crescimento e surgimento de cepas resistentes aos patógenos que frequentemente causam infecções urinárias (Wiedmann B. e Groos M, 1987).

Cooper e colaboradores, em 1990, realizaram um estudo randomizado comparando o tratamento de 5 dias com amoxicilina-clavulanato (250mg/125mg respectivamente, 3 vezes ao dia) com uma dose de fosfomicina trometamol (3g) para infecção do trato urinário. Uma dose de fosfomicina trometamol foi efetiva para o tratamento da infecção do trato urinário, com taxa de cura bacteriológica de 81% (*versus* 65% do grupo tratado com amoxicilina-clavulanato). A porcentagem de eventos adversos relacionados ao grupo tratado com amoxicilina-clavulanato foi de 10,1% *versus* 8,3% do grupo tratado com fomicina trometamol.

A bacteriúria assintomática (presença de bactérias na urina sem sintomas de infecção urinária) é considerada uma condição benigna na maioria dos casos, mas representa um grande risco na gravidez. Ocorre em 2 a 10% das gestantes, aumentando a morbidade e mortalidade materno fetal. Na bacteriúria assintomática da gravidez é fundamental instituir um tratamento imediato, com medicações que ofereçam menor risco possível ao feto. Diversos estudos atestam a segurança e eficácia de **Monuril®** no tratamento da bacteriúria assintomática em gestantes. (Zinner S, 1990; De Cecco L e Ragni N, 1987).

Estudos clínicos multicêntricos randomizados apresentaram resultados de cura clínica e bacteriológica com doses únicas de **Monuril®** similares aos observados com doses múltiplas do ácido pipemídico (90 a 96%), sem que se tenha relatado qualquer dano fetal (Zinner S, 1990; De Cecco L e Ragni N, 1987).





Na comparação com a amoxicilina em estudo multicêntrico randomizado com 48 gestantes, as taxas de cura clínica foram de 77,4% com a fosfomicina e, de 67,7% com o β -lactâmico (Marone P. e cols, 1988).

Um estudo clínico nacional avaliou a segurança e a eficácia de 3 g de fosfomicina trometamol via oral em dose única em ITU de 50 mulheres em idade fértil, portadoras de cardiopatia hemodinamicamente estável (NYHA I e II) (Andrade J. e cols, 1994). Verificou-se resposta clínica positiva em 89,3% das gestantes e em 95,5% das pacientes não-gestantes, sem que tenham sido observados efeitos adversos sobre os conceitos, independente da idade gestacional no momento do tratamento. Apenas 3 casos de náusea e 1 de vômito foram reportados, confirmando o excelente perfil de segurança da medicação em gestantes (Andrade J. e col, 1994).

Estudo prospectivo, randomizado, controlado por placebo avaliou a eficácia de **Monuril**[®] como profilaxia de ITU após ressecção transuretral (RTU) de próstata em 61 pacientes (Baert L. e cols, 1990). A incidência de ITU após o procedimento cirúrgico foi significativamente menor no grupo que recebeu **Monuril**[®] na noite anterior e na noite posterior ao procedimento (0/31 versus 6/30 no grupo placebo). Os controles bacteriológicos de 24 e 48 horas apresentaram diferenças estatisticamente significantes a favor de **Monuril**[®] ($P < 0.015$) (Baert L. e cols, 1990). Resultados de um estudo aberto multicêntrico com 712 pacientes submetidos a procedimentos transuretrais confirmam os dados do estudo descrito anteriormente (Di Silvério F. e cols, 1990).

Estudo prospectivo randomizado comparou o uso de 3 g de fosfomicina trometamol, 3 g de amoxicilina e 1,92 g de cotrimoxazol, 3 e 24 horas após RTU de próstata em 675 pacientes. A incidência cumulativa de bacteriúria, ITU sintomática e incidência de eventos adversos foi significativamente menor no grupo que recebeu fosfomicina trometamol em comparação aos demais grupos (Periti P. e cols, 1987).

Schito G. C publicou em 2003 um estudo comparando a resistência bacteriana a agentes antibacterianos mais comumente utilizados para infecção do trato urinário não complicada e demonstrou que, num período de dez anos, a fosfomicina trometamol continua com uma incidência extremamente baixa de resistência a cepas de *E. coli* (aproximadamente 1%) quando comparado aos outros antimicrobianos. Tal característica provavelmente se deve pelo fato da fosfomicina trometamol ter como posologia única dose diária, alcança concentrações urinárias elevadas e prolongadas que rapidamente eliminam as bactérias, reduzindo a possibilidade de seleção de bactérias mutantes

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Monuril[®] contém fosfomicina trometamol, um sal de fosfomicina com a trometamina. A fosfomicina é um antibiótico sintético, de amplo espectro de ação, que apresenta elevada atividade bactericida contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, abrangendo cepas produtoras de penicilase e os micro-organismos mais frequentemente isolados nas infecções das vias urinárias (*E.coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, etc.), ainda que resistentes a outros antibacterianos. Fosfomicina é um antibacteriano original derivado do ácido fosfônico, com uma estrutura epóxídica não relacionada com nenhum antimicrobiano atual, que tem baixo peso molecular e atua na primeira etapa da síntese do peptidoglicano da parede celular bacteriana, com rápido efeito bactericida que vem se mantendo através dos anos de uso e, com taxas estáveis de resistência bacteriana. Tem ação sinérgica, aditiva ou indiferente às várias classes de agentes antimicrobianos, como os betalactâmicos, aminoglicosídeos, glicopeptídios, quinolonas e nitroimidazólicos, sem relato de antagonismo.

A associação com a trometamina permite uma excelente absorção do fármaco pela via oral, com melhor biodisponibilidade e elevadas e persistentes concentrações urinárias, ajudando a prevenir a emergência de cepas bacterianas resistentes, sem contribuir ou interferir com a atividade antibacteriana.

Farmacodinâmica

Monuril[®] é um antibiótico derivado do ácido fosfônico com o nome químico de monofosfonato de 2-amônio-2-hidroxi metil-1,3-propanodiol (2R-cis)-3-metiloxiranil, que age diretamente sobre o processo de formação da parede celular bacteriana. A fosfomicina penetra nas bactérias através de dois sistemas de permeases, um que transporta a L- α -glicerofosfatase e outro, induzível, que leva a D-glicose-6-fosfato ao interior da célula bacteriana. Uma vez no interior da célula bacteriana, a fosfomicina atua impedindo a síntese de sua parede, inibindo por competição, de forma irreversível, por serem análogos, a enzima UDP-N-acetilglucosamina-3-O-enolpiruvil transferase (MurA), enzima específica que catalisa a primeira etapa da biossíntese da parede celular bacteriana, responsável pela transformação da N-acetilglucosamina em ácido N-acetilmurâmico, necessário para a síntese do peptidoglicano da parede celular pela bactéria.

Devido ao seu mecanismo de ação, o antibiótico atua sobre as bactérias em fase de crescimento, é seletivo para a parede celular bacteriana e não interfere nas estruturas orgânicas do hospedeiro, não gera resistência cruzada com outros antibióticos, nem sofre a ação das β -lactamases.

Este mecanismo de ação faz com que o efeito da fosfomicina seja bactericida, rápido e estável, com ação ótima a pH ácido (< 7).

- Atividade antibacteriana

A fosfomicina trometamol apresenta um amplo espectro de ação antimicrobiana, que inclui a maioria dos microorganismos Gram negativos e Gram positivos responsáveis pelas infecções do trato urinário. Seu espectro de ação inclui algumas cepas de estafilococos, estreptococos, *Escherichia coli*, *Proteus* spp, *Enterobacter* spp, *Citrobacter* spp, *Klebsiella* spp e grande parte das cepas de enterococos. Apresentam alguma resistência os *Bacteroides fragilis* e os cocos anaeróbicos Gram positivos.

- Concentrações Inibitórias Mínimas - CIM

O Comitê Europeu de Avaliação de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST - *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) definiu os valores de CIM para fosfomicina oral. Os valores para patógenos suscetíveis (S) e patógenos resistentes (R) são:

- Enterobacteriaceae: S \leq 8mg/L, R > 8mg/L
- Para outras espécies, os valores de CIM não são definidos.

- Sinergismo com outros antimicrobianos

Há atividade sinérgica com as combinações de fosfomicina e outros agentes antimicrobianos, bactericidas ou bacteriostáticos, incluindo beta lactâmicos (penicilinas e cefalosporinas), cloranfenicol, oxacilina, aminoglicosídeos, cotrimoxazol, ácido pipemídico, eritromicina e tetraciclina. Fosfomicina trometamol não afeta a biodisponibilidade ou atividade de alguns agentes antibacterianos comumente usados na infecção do trato urinário. A única exceção é o efeito antagonístico da Rifampicina contra *S.aureus*.

- Resistência bacteriana à fosfomicina

A resistência das bactérias à fosfomicina pode ocorrer por mecanismos de resistência cromossômica ou plasmídeo-mediada. Mutações cromossômicas podem alterar o sistema de transporte através da parede celular. A resistência plasmídeo-mediada à fosfomicina resulta na conjugação catalítica entre a glutatona e a fosfomicina originando um composto inativo, é possível ocorrer na prática, mas os estudos de seguimento não têm demonstrado alterações significantes no perfil de resistência microbiana com o passar do tempo.

Resistência cruzada entre fosfomicina e outros antimicrobianos tem sido pouco provável de ocorrer, uma vez que a fosfomicina difere dos demais agentes antibacterianos em sua estrutura química geral e porque é usada exclusivamente para o tratamento de infecção urinária. Desta forma, o desenvolvimento de resistência cruzada em estudos clínicos pode ser considerado pouco ou nenhum.

-Ação da fosfomicina sobre a adesividade bacteriana





A fosfomicina reduz a adesividade dos patógenos Gram negativos às células urinárias. Esta ação sobre a aderência das bactérias às mucosas ocorre de modo mais rápido (em 1 hora, em média) do que a observada com outros antimicrobianos.

Farmacocinética

O sal de trometamina da fosfomicina permite uma excelente biodisponibilidade do antibiótico e, devido a uma maior solubilidade e estabilidade ácida, está associado a níveis séricos e urinários significativamente elevados e prolongados.

Absorção - A fosfomicina trometamol é absorvida rapidamente após administração oral e dissociada em fosfomicina e trometamina. A trometamina não tem atividade antibacteriana. Uma dose oral única de fosfomicina trometamol (equivalente a 3 g de fosfomicina) determina um pico médio da concentração plasmática (C_{max}) de 22 a 32 $\mu\text{g/mL}$ em 2 a 2,5 horas (T_{max}) depois da administração. A administração concomitante de cimetidina não interfere com a cinética da fosfomicina, mas a metoclopramida reduz a absorção em 25% e o T_{max} ocorre significativamente mais cedo.

Os níveis plasmáticos de fosfomicina trometamol são dose-dependentes.

Após a administração oral, a fosfomicina é bem absorvida do intestino e tem uma biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 50%.

O efeito da alimentação na farmacocinética da fosfomicina trometamol foi avaliado em um estudo clínico que demonstrou que as diferenças entre tomar o fármaco em jejum ou não, não influenciou as concentrações urinárias. O alimento tende a alterar a absorção do antibiótico com redução da média da C_{max} que é de $12 \pm 0,6 \mu\text{g/mL}$ no jejum vs. $7,8 \pm 1,6 \mu\text{g/mL}$ em indivíduos que não estavam em jejum ($p < 0,005$). A média da área sob a curva (AUC- $\mu\text{g.h/mL}$) foi um pouco mais elevada no jejum do que em condições pós-prandiais ($77,0 \pm 8,5$ vs. $55,5 \pm 10,4$), mas esta diferença não foi significativa. Da mesma forma, a diferença no T_{max} entre os estados de jejum e pós-prandial não foi significativa. Este mesmo estudo analisou o percentual de fosfomicina presente na urina no intervalo de tempo de 48 horas (0-48h) e não houve alteração significativa quanto ao jejum ou não. Portanto, fazer refeições pode retardar a absorção do princípio ativo, determinando leve redução dos picos plasmáticos e das concentrações urinárias, no entanto, isso não prejudica de forma alguma a atividade antibacteriana do produto.

Nas infecções das vias urinárias é reportada uma resposta inicial em 2 horas e uma duração de ação de 48 a 72 horas após a administração oral de uma dose única de 3 g. A meia-vida plasmática é de 4-5 horas.

Distribuição - A fosfomicina se distribui nos rins, paredes da bexiga, próstata e vesícula seminal. A fosfomicina cruza a barreira placentária. As concentrações de fosfomicina mantidas superiores às concentrações inibitórias mínimas (CIM) são obtidas na urina por 24 a 48 horas após a administração oral. A fosfomicina não fica ligada a proteínas plasmáticas.

Metabolismo - A fosfomicina não é metabolizada, o que permite que o fármaco permaneça ativo no trato urinário.

Eliminação - A fosfomicina é excretada inalterada principalmente pelos rins por filtração glomerular (40 a 50% da dose é encontrada na urina) com uma meia-vida de eliminação de aproximadamente 4 horas e em uma extensão menor nas fezes (18 a 28% da dose). O surgimento de um segundo pico sérico 6 a 10 horas após a ingestão do medicamento sugere que o medicamento está sujeito à recirculação entero-hepática. As características farmacocinéticas da fosfomicina não são modificadas pela idade ou gravidez. O medicamento acumula-se em pacientes com insuficiência renal; foram estabelecidas relações lineares entre parâmetros farmacocinéticos de fosfomicina e dados de taxa de filtração glomerular.

Com base no perfil farmacocinético, a fosfomicina trometamol administrada em dose única (equivalente a 3 g de fosfomicina básica), parece ser ideal para proporcionar níveis terapêuticos adequados do antibiótico, por um período de tempo prolongado, para um tratamento eficaz de infecções urinárias não-complicadas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Monuril® é contraindicado nos casos de hipersensibilidade à fosfomicina e/ou a qualquer um dos componentes da formulação.

Pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina $< 10 \text{ mL/min}$) e pacientes submetidos a hemodiálise.

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças sem orientação médica.

Categoria B: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações de hipersensibilidade sérias e ocasionalmente fatais, incluindo anafilaxia e choque anafilático, podem ocorrer durante tratamento com fosfomicina e podem ameaçar a vida. Se essa reação ocorrer, o tratamento com fosfomicina deve ser imediatamente descontinuado e nunca deve ser administrada novamente e um tratamento médico adequado será necessário.

Diarreia associada a antibiótico foi relatada com o uso de praticamente todos os agentes antibacterianos, incluindo fosfomicina trometamol e podem variar em gravidade de diarreia leve até colite fatal. Diarreia, especialmente se grave, persistente e/ou com sangue, durante ou após o tratamento com

Monuril® (incluindo várias semanas após o tratamento), pode ser sintomática de doença associada a *Clostridium difficile* (*Clostridium Difficile*-Associated Disease, CDAD). Portanto, é importante considerar este diagnóstico em pacientes que desenvolverem diarreia grave durante ou após o tratamento com **Monuril**®. Se houver suspeita ou confirmação de CDAD, o tratamento apropriado deve ser iniciado sem atraso. Medicamentos antiperistálticos são contraindicados nesta situação clínica.

Uso em idosos

Seguir as orientações médicas e gerais descritas na bula.

Uso em crianças

A dose, a eficácia e a segurança do uso de **Monuril**® em crianças menores de 12 anos de idade ainda não foram bem estabelecidas nos estudos clínicos realizados.

O uso em crianças deve ser determinado somente pelo médico, que deverá levar em consideração a relação risco-benefício.

Uso na insuficiência renal

Insuficiência renal: concentrações urinárias de fosfomicina permanecem eficazes por 48 horas após uma dose normal se a depuração de creatinina for acima de 10 ml/min.

Uso na insuficiência hepática

A fosfomicina praticamente não é metabolizada, desta forma, não é necessário o ajuste posológico em pacientes com alteração da função hepática.

Nenhum estudo específico foi relatado, mas os pacientes devem ser informados de que tontura foi relatada. Isso pode influenciar a capacidade de alguns pacientes de dirigir e usar máquinas.

Gravidez e lactação

Gravidez - No momento, tratamentos antibacterianos de dose única não são adequados para tratar infecções do trato urinário em mulheres grávidas. No entanto, para fosfomicina trometamol, estudos com animais não indicam toxicidade reprodutiva. Uma grande quantidade de dados em relação à eficácia de fosfomicina durante a gravidez está disponível. Somente uma quantidade moderada de dados de segurança em mulheres grávidas está disponível e não indica qualquer malformação ou toxicidade fetal/neonatal de fosfomicina. Fosfomicina atravessa a placenta.





O uso de **Monuril**[®] pode ser considerado durante a gravidez, se necessário conforme orientação médica.

Lactação - A fosfomicina é excretada no leite humano em um baixo nível, portanto, se necessário, uma única dose oral de fosfomicina poderá ser usada durante a amamentação.

Fertilidade - Não foi relatado efeito em relação à fertilidade em estudos com animais. Não há dados disponíveis relativos a humanos. Em ratos machos e fêmeas, a administração oral de fosfomicina até 1000 mg / kg / d não prejudicou a fertilidade.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE (açúcar).

O uso deste medicamento não é recomendável em pacientes com doenças hereditárias de intolerância a frutose, mal absorção da glicose-galactose ou insuficiência de sacarose-isomaltose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A metoclopramida, um medicamento que aumenta a motilidade gastrointestinal, não deve ser administrada junto com **Monuril**[®] porque diminui as concentrações sanguíneas e a excreção urinária da fosfomicina. Outros medicamentos que também acelerem a motilidade gastrointestinal podem produzir efeitos semelhantes.

Problemas específicos em relação à alteração em INR [International Normalized Ratio (razão normalizada internacional)]. Numerosos casos de atividade aumentada de antagonistas ativvitamina K e anticoagulantes orais foram relatados em pacientes recebendo antibióticos. Entre os fatores de risco estão infecção ou inflamação grave, idade e saúde debilitada em geral. Nessas circunstâncias, é difícil determinar se a alteração em INR é devido à doença infecciosa ou ao seu tratamento. No entanto, determinadas classes de antibióticos são frequentemente mais envolvidas e especificamente: fluoroquinolonas, macrolídeos, ciclinas, cotrimoxazol e determinadas cefalosporinas.

Interação com exames laboratoriais

Não foram reportadas alterações em exames laboratoriais com o uso de **Monuril**[®].

Interação com alimentos

Alimentos podem adiar a absorção do ingrediente ativo de **Monuril**[®], levando a uma leve diminuição nos níveis de pico plasmáticos e nas concentrações urinárias. Portanto, é preferível tomar o medicamento de estômago vazio ou em torno de duas a três horas após as refeições.

Informe ao seu médico ou cirurgião dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e proteger da umidade.

Monuril[®] é válido por 36 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Monuril[®] é um granulado branco com sabor de tangerina, levemente adocicado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dissolver o conteúdo do envelope de **Monuril**[®] em um copo d'água (50 a 75 mL) e mexer com o auxílio de uma colher. A solução deve ser ingerida de estômago vazio imediatamente após o preparo e preferencialmente à noite antes de deitar e depois de urinar.

Não guardar a solução para uso posterior, nem mesmo em geladeira.

Posologia

Tome **Monuril**[®] exatamente conforme a orientação de seu médico.

A posologia usual consiste em uma dose única de 1 envelope, podendo variar de acordo com a gravidade da doença e a critério médico, conforme exemplificado na tabela seguinte:

Indicação	Posologia	Observações
Infecções agudas	1 envelope	
Infecções por <i>Pseudomonas</i> , <i>Proteus</i> e <i>Enterobacter</i>	2 envelopes	Administrar em intervalos de 24 horas.
Profilaxia das infecções urinárias, após intervenções cirúrgicas e manobras instrumentais	2 envelopes	A primeira dose 3 horas antes da intervenção e a segunda dose 24 horas depois.

Após o início do tratamento os sintomas devem desaparecer em 2 a 3 dias. Caso não ocorra melhora, o médico deverá ser informado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Monuril[®] é, de modo geral, bem tolerado. As reações adversas regredem rapidamente com a descontinuação do medicamento.

Reações comuns (> 1/100 a ≤1/10): diarreia, náusea, dispepsia, vulvovaginite, cefaleia, tontura e dor abdominal.

Reações incomuns (> 1/1000 a ≤1/100): vômitos, "rash" cutâneo, urticária, prurido, fadiga e parestesia.

Reações raras (> 1/10000 e ≤1/1000): taquicardia.

Frequência desconhecida (não pode ser estimada através dos dados disponíveis): reações anafiláticas, incluindo choque anafilático, hipersensibilidade, asma, colite associada a antibiótico, angioedema e hipotensão.

Notificação de Evento Adverso

Para a avaliação contínua da segurança do medicamento é fundamental o conhecimento de seus eventos adversos.

Notifique qualquer evento adverso ao SAC Zambon (0800 017 70 11 ou www.zambon.com.br)

Em casos de eventos adversos notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Os relatos em relação à superdosagem de fosfomicina oral são limitados. Foram observados alguns eventos em pacientes que utilizaram doses elevadas de **Monuril**[®], tais como alteração vestibular, audição prejudicada, paladar metálico e alterações gerais do paladar.





Em casos de superdose, o tratamento deve ser sintomático e de suporte.

Recomenda-se reidratação para promover a eliminação urinária do princípio ativo. Fosfomicina é efetivamente removida do corpo por hemodiálise com meia vida de eliminação de aproximadamente 4 horas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Informe-se também com o SAC Zambon (0800 017 70 11 ou www.zambon.com.br) em casos de dúvidas.

III- DIZERES LEGAIS

Registro MS - 1.0084.0139

Farmacêutica Responsável: Juliana Paes de O. Rodrigues - CRF-SP 56.769

Fabricado por:

ZAMBON Switzerland Ltd.

Via Industrial, 13 – 6814, Cadempino - Suíça

Importado por:

ZAMBON Laboratórios Farmacêuticos Ltda.

Est. Municipal, S/N – Quadra Lote, Lote 001C – Anexo Parte 9

Fazenda Santo Antônio – Aparecida de Goiânia – GO – CEP: 74.971-451

Registrado por:

ZAMBON Laboratórios Farmacêuticos Ltda.

Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 2041 – Bloco E – 5º Andar

Vila Nova Conceição – São Paulo – SP

CEP: 04543-011

CNPJ nº. 61.100.004/0001-36

Indústria Brasileira

®Marca Registrada

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA

Zambon LINE

0800 0177011

www.zambon.com.br

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/10/2022



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Andrade J, Lopes CMC, Silva DC, Ribeiro MGC, Souza JEMR. Emprego de fosfomicina trometamol em dose única para tratamento de infecções não complicadas do trato urinário em cardiopatas, gestantes e não-gestantes - estudo controlado. J Brás. Ginecol 1994;104 (9): 345 - 51.

Baert L, Billiet I, Vandepitte J. Prophylactic chemotherapy with fosfomycin trometamol versus placebo during transurethral prostatic resection. Infection. 1990;18 Suppl 2:S103-6.

Barry AL, Fuchs PC. In vitro susceptibility testing procedures for fosfomycin tromethamine. Antimicrob Agents Chemother. 1991 Jun;35(6):1235-8.

Cooper J et al. Single dose and conventional treatment for acute bacterial and non-bacterial dysuria and frequency in general practice. Infection. 1990; 18(2): 65-69.

De Cecco L, Ragni N. Urinary tract infections in pregnancy: Monuril single-dose treatment versus traditional therapy. Eur Urol. 1987;13 Suppl 1:108-13.

Di Silverio F, Ferrone G, Carati L. Prophylactic chemotherapy with fosfomycin trometamol during transurethral surgery and urological manoeuvres. Results of a multicentre study. Infection. 1990;18 Suppl 2:S98-102.

Garcia Garcia MI, Munoz Bellido JL, Garcia Rodriguez JA; Spanish Cooperative Group for the Study of Antimicrobial susceptibility of Community Uropathogens. In vitro susceptibility of community-acquired urinary tract pathogens to commonly used antimicrobial agents in Spain: a comparative multicenter study (2002-2004). J Chemother. 2007 Jun;19(3):263-70.

Gobernado M. Fosfomicina. Rev Esp Quimioter. 2003 Mar;16(1):15-40.

Knothe H, Schäfer V, Sammann A, Shah PM. Influence of fosfomycin on the intestinal and pharyngeal flora of man. Infection. 1991 Jan-Feb;19(1):18-20.

Lobel B. Short term therapy for uncomplicated urinary tract infection today. Clinical outcome upholds the theories. Int J Antimicrob Agents. 2003 Oct;22 Suppl 2:85-7.

Marone P, Concia E, Catinella M, Andreoni M, Guaschino S, Marino L, Grossi F, Cellani F. La fosfomicina trometamol nel trattamento delle IVU in gravidanza. Studio policentrico. In: Le Infezioni in ostetricia e ginecologia - Monduzzi Ed.; Bologna, Itália. 1988; p.45 - 49.





Neu HC. Fosfomicin Trometamol - Management of Lower Urinary Tract Infections. *Chemotherapy*. 1990;36 Suppl 1:53-5.

Periti P, Novelli A, Reali EF, Lamanna S, Fontana P. Prophylactic chemotherapy with fosfomicin trometamol salt during transurethral prostatic surgery: a controlled multicenter clinical trial. *Eur Urol*. 1987;13 Suppl 1:122-31.

Schito G.C. Why fosfomicin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? *Int J Antimicrob Agents*. 2003; 22: 579-583.

Wiedemann B, Groos M. Antibacterial activity of fosfomicin trometamol in the urine after simulation of oral doses in a pharmacokinetic in vitro model. *Eur Urol*. 1987;13 Suppl 1:76-9.

Zinner S. Fosfomicin trometamol versus pipemidic acid in the treatment of bacteriuria in pregnancy. *Chemotherapy*. 1990;36 Suppl 1:50-2.

BPSMONGRAV13



Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/Notificação que altera bula				Dados das Alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº de Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº de Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/08/13	0678747/13-9	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Não se aplica (Versão Inicial)	VPS1	Granulado. Embalagem com 1 envelope de 8 g de granulado.
16/04/14	0297478/14-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Itens de Segurança	VPS2	Granulado. Embalagem com 1 envelope de 8 g de granulado.
07/05/14	0346743/14-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Itens de Segurança	VPS3	Granulado. Embalagem com 1 envelope de 8 g de granulado.
18/06/14	0485208/14-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Itens de Segurança	VPS4	Granulado. Embalagem com 1 envelope de 8 g de granulado.
02/06/15	0489353/15-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/12/14	1107593/14-7	Inclusão de Nova Apresentação Comercial (2 sachês) e Alteração de Responsável Técnico	05/01/15	Apresentação e Dizeres Legais	VPS5	Granulado. Embalagem com 1 envelope de 8 g de granulado. Embalagem com 2 envelopes de 8 g de granulado.
20/02/17	0283798/17-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais	VPS6	Granulado. Embalagem com 1 envelope de 8 g de granulado. Embalagem com 2 envelopes de 8 g de granulado.
24/11/17	2230858/17-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais	VPS7	Granulado. Embalagem com 1 envelope de 8 g de granulado. Embalagem com 2 envelopes de 8 g de granulado.
19/09/18	0912365/18-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/05/2018	0431425/18-5	Medicamentos e Insumos Farmacêuticos - (Alteração na AFE) de INDÚSTRIA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	20/08/2018	Dizeres Legais	VPS8	Granulado. Embalagem com 1 envelope de 8 g de granulado. Embalagem com 2 envelopes de 8 g de granulado.
02/09/20	2972775/20-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Itens de segurança 5, 6, 9 e 10	VPS9	Granulado. Embalagem com 1 envelope de 8 g de granulado. Embalagem com 2 envelopes de 8 g





									de granulado.
27/10/20	3744344/20-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. Reações Adversas	VPS10	Granulado. Embalagem com 1 envelope de 8 g de granulado. Embalagem com 2 envelopes de 8 g de granulado.
18/03/21	1056837/21-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Item 3. Características farmacológicas	VPS11	Granulado. Embalagem com 1 envelope de 8 g de granulado. Embalagem com 2 envelopes de 8 g de granulado.
03/05/22	2668138/22-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/11/2021	4655648/21-0	Medicamentos e Insumos Farmacêuticos - (Alteração na AFE) de INDÚSTRIA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	03/03/2022	Dizeres Legais	VPS12	Granulado. Embalagem com 1 envelope de 8 g de granulado. Embalagem com 2 envelopes de 8 g de granulado.
11/10/22	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais	VPS13	Granulado. Embalagem com 1 envelope de 8 g de granulado. Embalagem com 2 envelopes de 8 g de granulado.

