



**Monuril<sup>®</sup>**

**Zambon Laboratórios Farmacêuticos Ltda**  
**Granulado**  
**5,631 g**





## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

# Monuril®

## fosfomicina trometamol

### APRESENTAÇÃO

Granulado. Embalagem com 1 envelope 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, 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). O espectro de ação de **Monuril®** é amplo (considerando-se sensível quando CIM  $\leq$  16 mg/L) e inclui diversas bactérias Gram positivas, Gram negativas: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *viridans* e *pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* e *faecium*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis* e *vulgaris*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, e anaeróbias: *Veillonella*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*, com CIM  $\leq$  0,12-32 mg/L. (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 micro-organismos anaeróbios, com redução significativa de *E. coli* e *Enterococcus* 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 nitrofurantoina). 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, nitrofurantoina, 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**<sup>®</sup> 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 conceptos, 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> 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 penicilinase 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 epoxídica 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**<sup>®</sup> 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-metiloxiraniol, 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

As concentrações inibitórias mínimas da fosfomicina trometamol são dependentes do tipo de meio de cultura, da densidade do inóculo e da presença ou ausência de glicose-6-fosfato. A inclusão da glicose-6-fosfato no meio de cultura aumenta a atividade da fosfomicina.

No estudo de Barry A.L. e Brown S.D. a CIM da fosfomicina foi determinada pelas condições padronizadas na NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) com método de diluição ágar Mueller-Hinton suplementado com 25mcg/mL de glicose 6-fosfato aos isolados bacterianos presentes nas amostras de urinas de pacientes propuseram valores de susceptibilidade *in vitro* da fosfomicina: ≤ 64mcg/mL (Sensível.), 128 mcg/mL (Intermediário), ≥256mcg/cL (Resistente).

- Espectro antibacteriano *in vitro* da fosfomicina em relação às concentrações inibitórias mínimas (CIM):

**CIM ≤ 64 mcg/mL:** *E. coli* (99% das 1597 amostras isoladas), *Citrobacter diversus* (100% das 50 amostras testadas), *Citrobacter freundii* (100% das 100 amostras testadas), *Klebsiella oxytoca* (100% das 51 amostras testadas), *Serratia marcescens* (100% das 98 amostras testadas), *E. Faecalis* (100% das 196 amostras testadas), *Proteus mirabilis* (96% das 102 amostras testadas), *Proteus vulgaris* (96% das 49 amostras testadas), *Enterobacter aerogenes* (97% das 102 amostras testadas);

**CIM 128 mcg/mL:** *Acinetobacter* spp. (60% das 47 amostras testadas), *Stenotrophomonas maltophilia* (33% das 49 amostras testadas);

**CIM ≥ 256 mcg/mL:** *M. morgani* (51% das 49 amostras testadas), *S. saprophyticus* (36% das 128 amostras testadas), *Enterococcus durans* (33% das 6 amostras testadas);

Alguns estudos demonstraram cura clínica e bacteriológica com doses únicas de fosfomicina trometamol em infecções urinárias baixas causadas por bactérias resistentes à fosfomicina *in vitro*. Estudos realizados *in vitro* mostram que a presença de glicose-6-fosfato aumenta a sensibilidade bacteriana ao sal.





- 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 antagônico 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 tem 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.

A biodisponibilidade de uma dose oral simples de 3 g é de 34 a 41% e de 54 a 65% quando expressado como uma proporção da dose oral recuperada na urina.

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. Foram reportados níveis equivalentes a 1/3 dos níveis séricos nas meninges inflamadas. A porcentagem de ligação com as proteínas plasmáticas é extremamente baixa  $< 3\%$ . O volume de distribuição é em média de 1,9 L/kg, variando de 2,4 L/kg em indivíduos jovens a 1,5 L/kg em idosos.

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

**Eliminação** - A fosfomicina é eliminada de forma inalterada na urina por filtração glomerular menos de 0,5% pela via biliar. O clearance total do fármaco corresponde praticamente à filtração glomerular, não ocorrendo secreção tubular nem reabsorção. O clearance renal médio é de 10,78L/h em jovens e de 2,93L/h em idosos. Em geral, 32 a 43% da dose oral administrada de fosfomicina trometamol são excretados nas 72 horas seguintes; destes, cerca de 85 a 95% são excretados nas primeiras 24 horas. Em adultos, a média da concentração urinária máxima de fosfomicina variou de 1053 a 4415  $\mu\text{g/mL}$ , 4 horas após administração de uma dose oral única de fosfomicina trometamol. Após administração oral, a meia-vida de eliminação da fosfomicina é 5,7 horas e não é dose-dependente. A meia-vida de eliminação é prolongada significativamente na insuficiência renal (até 50 horas) e pode ser prolongada por até 8 horas no idoso. A fosfomicina é dialisável com até 80% de uma dose, sendo removida durante uma sessão de 6 horas de hemodiálise.

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

Colite associada a antibióticos (incluindo colite pseudomembranosa) tem sido reportada com o uso de antibióticos de amplo espectro incluindo fosfomicina trometamol, portanto é importante considerar o diagnóstico em pacientes que desenvolvem diarreia severa durante ou após o uso de fosfomicina trometamol. Nesta situação deve ser iniciado tratamento adequado imediatamente. Medicamentos que inibem o peristaltismo são contraindicados nesta situação.

##### 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





A meia-vida de eliminação da fosfomicina é significativamente prolongada (até 50 horas) e, a excreção urinária diminui em pacientes com insuficiência renal, embora as concentrações urinárias permaneçam superiores a 100 µg/mL, com uma média em torno de 470 µg/mL. Apesar de não existir recomendação específica, um ajuste de doses deverá ser considerado pelo médico.

#### 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. O paciente pode dirigir ou operar máquinas enquanto estiver tomando **Monuril**<sup>®</sup>, pois o medicamento não diminui a sua atenção, nem interfere com o estado de vigília.

#### Gravidez e lactação

Uma quantidade razoável de estudos em mulheres grávidas (entre 300 e 1000 gestações finalizadas) não indicaram mal formações ou toxicidade ao feto. Estudos animais não demonstraram toxicidade reprodutiva.

O uso de **Monuril**<sup>®</sup> pode ser considerado durante a gravidez, se necessário.

Não se sabe se as substâncias fosfomicina ou seus metabólitos são encontradas no leite materno. O risco aos lactentes não pode ser desconsiderado. Devido à limitação de informações sobre segurança, não é recomendado o uso de fosfomicina durante a lactação.

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

**Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE (açúcar).**

**Pacientes com doenças hereditárias raras de intolerância a frutose, mal absorção da glicose-galactose ou insuficiência de sacarose-isomaltose não devem tomar este medicamento.**

#### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A metoclopramida, um medicamento que aumenta a motilidade gastrointestinal (trânsito intestinal), não deve ser administrada junto com **Monuril**<sup>®</sup> porque diminui as concentrações sanguíneas e a excreção urinária da fosfomicina. Outros medicamentos que também acelerem a motilidade gastrointestinal (como a cisaprida e macrolídeos) podem produzir efeitos semelhantes.

#### Interação com exames laboratoriais

Não foram reportadas alterações em exames laboratoriais com o uso de **Monuril**<sup>®</sup>.

#### Interação com alimentos

A administração de **Monuril**<sup>®</sup> junto com alimentos altera a absorção do antibiótico, mas não chega a limitar o seu efeito. De qualquer forma, recomenda-se tomar o medicamento no intervalo entre as refeições, recomendável cerca de 2 a 3 horas após 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> é, de modo geral, bem tolerado. As reações adversas regredem rapidamente com a descontinuação do medicamento.

Reações comuns ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ): diarreia, náusea, dispepsia, vulvovaginite, dor de cabeça e tontura.

Reações incomuns ( $\geq 1/1000$  a  $<1/100$ ): dor abdominal, vômitos, "rash" cutâneo, urticária, prurido, fadiga e parestesia.

Reações raras ( $\geq 1/10000$  e  $<1/1000$ ): taquicardia.

Freqüência desconhecida (não pode ser estimada através dos dados disponíveis): reação alérgica, choque anafilático, asma, colite pseudomembranosa, 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](http://www.zambon.com.br))

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

#### 10. SUPERDOSE

Foram observados alguns eventos em pacientes que utilizaram doses elevadas de **Monuril**<sup>®</sup>, 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.

O paciente deve tomar abundante quantidade de água para facilitar a eliminação urinária do princípio ativo.

**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](http://www.zambon.com.br)) em casos de dúvidas.**

### III- DIZERES LEGAIS

Registro MS - 1.0084.0139

Farmacêutica Responsável: Erica Maluf - CRF-SP 19.664

Fabricado e embalado por:

**ZAMBON Switzerland Ltd.**

Via Industrial, 13 - 6814 Cadempino - Suíça

Registrado e importado por:

**ZAMBON Laboratórios Farmacêuticos Ltda.**

Av. Ibirapuera, 2332 - Torre I

12º Andar - Indianópolis

CEP: 04028-002 - São Paulo/SP

CNPJ nº. 61.100.004/0001-36

Indústria Brasileira

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

**Zambon LINE**

**0800 0177011**

[www.zambon.com.br](http://www.zambon.com.br)



### 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 fosfomicin trometamol versus placebo during transurethral prostatic resection. Infection. 1990;18 Suppl 2:S103-6.

Barry AL, Fuchs PC. In vitro susceptibility testing procedures for fosfomicin 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 fosfomicin 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 fosfomicin 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.

BMRPSMONGRAV1