

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Monuril 3 g granulato per soluzione orale

MONURIL bambini 2 g granulato per soluzione orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*Monuril 3 g granulato per soluzione orale*

Una bustina contiene:

Principio attivo: fosfomicina 3,0 g (come fosfomicina trometamolo 5,631 g)

Eccipienti: saccarosio, saccarina e sodio

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

*MONURIL bambini 2 g granulato per soluzione orale*

Una bustina contiene:

Principio attivo: fosfomicina 2,0 g (come fosfomicina trometamolo 3,754 g)

Eccipienti: saccarosio, saccarina

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato per soluzione orale.

Granulato di colore bianco o quasi bianco.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

- Cistite batterica acuta, episodi acuti di cistiti batteriche recidivanti, sindrome uretro-vescicale batterica acuta, uretrite batterica aspecifica.
- Significativa batteriuria asintomatica (gravidanza).
- Infezioni post-operatorie del tratto urinario.
- Profilassi delle infezioni del tratto urinario negli interventi chirurgici e nelle manovre diagnostiche transuretrali.

E' necessario tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato di agenti antibatterici

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

MONURIL è somministrato come soluzione orale. Il contenuto di una bustina è disciolto in mezzo bicchiere (50-75 ml) di acqua fredda o altra bevanda, mescolando fino a completa dissoluzione e deve essere assunto immediatamente dopo la preparazione.

Generalmente i sintomi clinici scompaiono dopo 2-3 giorni.

L'eventuale persistenza di alcuni sintomi locali dopo il trattamento non è necessariamente espressione di insuccesso terapeutico, ma una più probabile conseguenza di processi infiammatori.

*Adulti e adolescenti (12-18 anni):*

Infezioni acute non complicate delle basse vie urinarie (cistiti, uretriti non gonococciche) sostenute da germi sensibili a fosfomicina

Una bustina da 3 g in un'unica somministrazione giornaliera.

Profilassi delle infezioni del tratto urinario negli interventi chirurgici e nelle manovre diagnostiche transuretrali

Il trattamento prevede la somministrazione di due dosi da 3 g: la prima bustina è somministrata 3 ore prima dell'intervento, la seconda bustina è somministrata 24 ore dopo la prima dose.

*Anziani:*

Nei pazienti anziani potrebbero essere necessarie due dosi da 3 g somministrate a distanza di 24 ore una dall'altra.

*Insufficienza renale:*

Nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata non è necessario un aggiustamento della dose. MONURIL non deve essere utilizzato in pazienti con insufficienza renale grave o in emodialisi.

*Insufficienza epatica:*

Non è necessario un aggiustamento della dose.

*Bambini di età superiore a 6 anni:*

Una bustina da 2 g in un'unica somministrazione giornaliera.

*Altre situazioni cliniche:*

Nei casi clinicamente più impegnativi (pazienti allettati, infezioni ricorrenti) o in caso di infezioni causate da germi sensibili a concentrazioni più elevate di antibiotico (*Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Proteus* indolo-positivo) potrebbe essere necessaria la somministrazione di due dosi di MONURIL a distanza di 24 ore una dall'altra.

Istruzioni per l'uso

Il cibo può ritardare l'assorbimento di fosfomicina trometamolo con la conseguenza di una riduzione dei picchi plasmatici e delle concentrazioni urinarie. Pertanto, si raccomanda di somministrare MONURIL a stomaco vuoto (un'ora prima o 2-3 ore dopo il pasto), preferibilmente prima del riposo notturno dopo aver vuotato la vescica.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <10 ml/min).
- Pazienti in emodialisi.
- Bambini di età inferiore a 12 anni (bustine da 3 g).
- Bambini di età inferiore a 6 anni (bustine da 2 g).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Prima di iniziare il trattamento con MONURIL è buona norma accertarsi della eventuale pregressa storia clinica del paziente relativa a ipersensibilità alla fosfomicina (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni di ipersensibilità, incluso anafilassi e shock anafilattico, possono verificarsi durante il trattamento con fosfomicina che possono essere pericolose per la vita (vedi paragrafo 4.8). Se si verificano tali reazioni non deve essere mai assunta nuovamente fosfomicina ed è necessario un trattamento medico adeguato.

Diarrea associata agli antibiotici è stata segnalata con l'uso di quasi tutti gli agenti antibatterici, inclusa fosfomicina con gravità che può variare dalla diarrea lieve alla colite fatale. La diarrea, in particolare se grave, persistente e/o con sanguinamento, durante o dopo il trattamento con Monuril (anche a diverse settimane dopo il trattamento), può essere sintomatica della malattia associata a *Clostridium difficile* (CDAD). E' pertanto importante considerare questa diagnosi in pazienti che sviluppino diarrea grave durante o dopo il trattamento con Monuril. Se viene sospettata o confermata un'infezione da CDAD, deve essere tempestivamente iniziato un trattamento appropriato (vedi paragrafo 4.8). I farmaci inibitori della peristalsi sono controindicati in questa situazione clinica.

Insufficienza renale: concentrazioni urinarie di fosfomicina rimangono efficaci per 48 ore dopo una dose abituale se la clearance della creatinina è superiore a 10 ml/min.

#### Informazioni importanti su alcuni eccipienti:

Monuril contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale. Usare con cautela in pazienti con diabete o che seguano una dieta ipocalorica. Le bustine di Monuril 3 g contengono 10,3 mmol (238 mg) di sodio per dose. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio. Monuril contiene saccarina.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

La somministrazione concomitante di metoclopramide riduce l'assorbimento orale di fosfomicina. Altri farmaci che aumentano la motilità gastrointestinale possono produrre effetti simili.

La somministrazione concomitante di antiacidi o di sali di calcio induce una riduzione di livelli plasmatici e concentrazioni urinarie di fosfomicina.

Il cibo può ritardare l'assorbimento del principio attivo di Monuril, con conseguente lieve diminuzione del picco dei livelli plasmatici e delle concentrazioni urinarie. E' pertanto preferibile assumere il medicinale a stomaco vuoto o circa 2-3 ore dopo i pasti.

#### **- Problemi specifici correlati ad alterazioni dell' INR**

Sono stati segnalati numerosi casi di aumento dell'attività degli antagonisti della vitamina K in pazienti in trattamento con antibiotici. I fattori di rischio includono grave infezione o infiammazione, l'età e cattiva condizione di salute generale. In queste circostanze, è difficile determinare se l'alterazione dell'INR sia dovuta alla malattia infettiva o al suo trattamento. Comunque, alcune classi di antibiotici sono più spesso coinvolte e in particolare: fluorochinoloni, macrolidi, cicline, cotrimazolo ed alcune cefalosporine.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### **Fertilità**

Negli studi sugli animali non sono stati riportati effetti sulla fertilità. Non sono disponibili dati sull'uomo.

##### **Gravidanza**

Al momento trattamenti con singole dosi non sono adatti al trattamento di infezioni del tratto urinario nelle donne in stato di gravidanza.

Gli studi sugli animali non indicano tossicità riproduttiva.

È disponibile un'ampia quantità di dati di sicurezza relativi all'efficacia della fosfomicina durante la gravidanza. Tuttavia, solo un modesto numero di dati relativi a donne in stato di gravidanza sono disponibili e non indicano che la fosfomicina causi malformazioni o abbia tossicità fetale/neonatale. Nelle donne in stato di gravidanza, il medicinale deve quindi essere somministrato solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico.

#### Allattamento

Fosfomicina è escreta nel latte materno umano a bassi livelli dopo una singola iniezione. Quindi fosfomicina può essere usata durante l'allattamento al seno, dopo assunzione di una singola dose orale. Pertanto, durante l'allattamento il medicinale deve essere somministrato solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati eseguiti studi specifici, ma i pazienti devono essere informati che sono stati segnalati casi di vertigini. Questo può influenzare la capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari in alcuni pazienti.

#### 4.8 Effetti indesiderati

I più comuni effetti indesiderati che si verificano in seguito all'assunzione di una singola dose di fosfomicina trometamolo coinvolgono il tratto gastrointestinale; la diarrea risulta essere il più frequente. Questi eventi sono generalmente di durata limitata e si risolvono spontaneamente.

La tabella seguente mostra le reazioni avverse segnalate con l'uso di MONURIL, sia da studi clinici che da esperienze post-marketing, organizzati secondo la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. La frequenza degli effetti indesiderati descritti di seguito è definita attraverso la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazioni e per Sistemi e organi	Reazioni avverse			
	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Infezioni ed infestazioni	vulvovaginiti		superinfezioni sostenute da batteri resistenti	
Disturbi del sistema immunitario				reazioni anafilattiche incluso shock anafilattico,

				ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	cefalea, vertigini	parestesia		
Patologie cardiache			tachicardia	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				asma, broncospasmo, dispnea
Patologie gastrointestinali	diarrea, nausea, dispepsia	vomito, dolore addominale		colite da antibiotici (vedere paragrafo 4.4) inappetenza
Patologie epatobiliari				transitorio aumento dei livelli plasmatici di fosfatasi alcalina e di aminotransferasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		eruzione cutanea orticaria, prurito		angioedema
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		affaticamento		
Patologie del sistema emolinfopoietico			anemia aplastica	Leggero aumento della conta di eosinofili e piastrine, con formazione di petecchie
Patologie dell'occhio				disturbi della visione
Patologie vascolari				ipotensione flebiti

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette.**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta

tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## 4.9 Sovradosaggio

### *Sintomi*

L'esperienza relativa a sovradosaggio di fosfomicina per uso orale è limitata. Tuttavia, casi di ipotonia, sonnolenza, disturbi degli elettroliti, trombocitopenia, e ipoprotrombinemia sono stati segnalati con l'uso di fosfomicina per via parenterale.

A seguito di assunzione di dosi eccessive di fosfomicina possono manifestarsi disturbi vestibolari, problemi di udito, sapore metallico e calo generale della percezione del gusto.

### *Trattamento*

In caso di sovradosaggio accidentale (5-10 bustine), deve essere seguita una terapia che si basa sul trattamento sintomatico e di supporto. E' raccomandata la reidratazione per favorire l'eliminazione urinaria del farmaco.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterico delle vie urinarie - ATC: J01XX01  
Fosfomicina trometamolo, derivato dell'acido fosfonico [mono (2-ammonio-2-idrossimetil-1,3-propandiolo) (2R-cis)-(metilossiranyl) fosfonato] è un agente antibatterico ad ampio spettro attivo nelle infezioni delle basse vie urinarie.

Fosfomicina trometamolo è attiva nei confronti di Gram positivi e Gram negativi, inclusi ceppi produttori di penicillinasi e germi patogeni di più frequente isolamento nelle infezioni delle vie urinarie (Escherichia Coli, Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Stafilococcus, Streptococcus e altri ceppi resistenti).

#### Meccanismo di azione

Fosfomicina trometamolo è strutturalmente un analogo del fosfoenolpiruvato e inibisce l'enzima fosfoenolpiruvato-transferasi che catalizza la formazione di acido N-acetilmuramico a partire da N-acetilglucosamina e fosfoenolpiruvato. L'acido N-acetilmuramico è necessario alla formazione del peptidoglicano che è un componente sostanziale della membrana della cellula batterica. La fosfomicina ha, quindi, un'azione prevalentemente battericida.

#### Relazione tra farmacocinetica e farmacodinamica

L'azione terapeutica di fosfomicina dipende sostanzialmente dal periodo durante il quale la concentrazione di principio attivo è superiore alla minima concentrazione inibitoria (MIC).

#### Meccanismo di resistenza

La resistenza nei confronti di fosfomicina può dipendere dai seguenti meccanismi.

- L'ingresso di fosfomicina nelle cellule batteriche avviene attivamente attraverso due meccanismi di trasporto (sistema gliceril-3-fosfato e sistema esoso-6). Nelle Enterobacteriacee il sistema di trasporto gliceril-3-fosfato potrebbe essere mutato e, di conseguenza, la fosfomicina non è più trasportata all'interno di queste cellule.
- Un altro meccanismo di resistenza, codificato da un plasmide e presente in Enterobacteriaceae, Pseudomonas spp. e Acinetobacter spp., dipende dalla presenza di una specifica proteina, per azione della quale la fosfomicina è metabolizzata e legata al glutatione (GSH).

- Lo Staphylococcus presenta una resistenza alla fosfomicina codificata da un plasmide il cui meccanismo non è stato ancora perfettamente chiarito. Non è nota resistenza crociata di fosfomicina con altre classi di antibiotici.

#### Valori limite

I test sulla fosfomicina sono condotti utilizzando diluizioni in serie. La valutazione dei risultati è effettuata sulla base dei valori limite per fosfomicina. Nella tabella seguente sono riportati le concentrazioni minime inibitorie che sono state stabilite per ceppi sensibili e resistenti.

#### **Valori limite di EUCAST (Comitato Europeo sui test di sensibilità antimicrobica)**

Agente antibatterico	Sensibile	Resistente
Enterobacteriaceae	≤ 32 mg/l	>32 mg/l

#### Prevalenza di resistenza acquisita

La prevalenza di resistenza acquisita di singole specie può variare a livello locale e nel corso del tempo. Pertanto, in particolare per un adeguato trattamento di infezioni severe, è necessario acquisire informazioni sulla situazione relativa alla resistenza. Se, a causa di una situazione locale di resistenza, l'efficacia di fosfomicina è dubbia, è necessario un consulto tra esperti del settore: in particolare, nelle infezioni gravi o in caso di insuccesso terapeutico, è fondamentale una diagnosi microbiologica per l'identificazione dell'agente antibatterico e per definire la sua sensibilità alla fosfomicina

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Fosfomicina trometamolo è completamente assorbita nel tratto gastrointestinale dopo somministrazione orale, raggiungendo concentrazioni urinarie efficaci che persistono fino a 36 ore dalla somministrazione di una dose singola.

Il cibo può ritardare l'assorbimento del medicinale, causando, di conseguenza, una lieve riduzione dei picchi plasmatici e delle concentrazioni urinarie che comunque non pregiudicano l'attività antibatterica del medicinale.

Con la somministrazione di 2 o 3 g di fosfomicina si raggiungono concentrazioni plasmatiche di 20-30 mcg/ml.

L'emivita di fosfomicina è di circa 3 ore e non è dipendente dalla dose.

Nel soggetto anziano con ridotta funzionalità renale l'emivita sierica appare leggermente prolungata; le concentrazioni urinarie, tuttavia, subiscono solo trascurabili modificazioni, rispetto all'adulto normale, tali da non suggerire aggiustamenti della posologia.

Fosfomicina non si lega alle proteine plasmatiche, viene escreta immodificata principalmente attraverso le urine.

Alte concentrazioni urinarie (circa 3000 mcg/ml) sono rapidamente raggiunte in 2-4 ore e permangono per almeno 36-48 ore.

#### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I test di tossicità subacuta effettuati nel ratto e i test di tossicità cronica effettuati nel cane (dosi fino a 1000 mg/kg) non hanno messo in evidenza effetti tossici su organi e sistemi.

Fosfomicina non ha azione mutagena. Benchè la fosfomicina attraversi la barriera placentare, studi di teratogenesi (ratto, coniglio), di fertilità (ratto) e

della tossicità peri e post-natale (ratto) non hanno evidenziato segni di possibili effetti tossici correlati al medicinale.

E' stata osservata fetotossicità in coniglie trattate con dosi tossiche di fosfomicina (con effetti sulla microflora intestinale) per la madre.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Monuril Bambini 2 g granulato per soluzione orale*

Aroma mandarino (contiene: saccarosio, acacia), Aroma arancia (contiene: maltodestrine), Sacarina, Saccarosio.

*Monuril 3 g granulato per soluzione orale*

Aroma mandarino (contiene: saccarosio, acacia), Aroma arancia (contiene: maltodestrine), Sacarina, Saccarosio, Sodio citrato tribasico diidrato.

### **6.2 Incompatibilità**

Nessuna nota.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

Dopo la ricostituzione della soluzione il medicinale deve essere assunto immediatamente.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Bustine in accoppiato triplo carta-alluminio-politene.

Ogni confezione contiene 1 o 2 bustine da 3 g o da 2 g.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7 .TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ZAMBON ITALIA s.r.l. - Via Lillo del Duca, 10 - 20091 Bresso (MI)

## **8 . NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

MONURIL Bambini 2 g granulato per soluzione orale - 2 bustine AIC n° 025680012

MONURIL Bambini 2 g granulato per soluzione orale - 1 bustina AIC n° 025680048

Monuril 3 g granulato per soluzione orale - 2 bustine AIC n° 025680024

Monuril 3 g granulato per soluzione orale - 1 bustina AIC n° 025680036

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

MONURIL Bambini 2 g granulato per soluzione orale - 2 bustine

Monuril 3 g granulato per soluzione orale - 2 bustine

Prima autorizzazione: 12 luglio 1986

Rinnovo: 1 giugno 2010

MONURIL Bambini 2 g granulato per soluzione orale - 1 bustina

Monuril 3 g granulato per soluzione orale - 1 bustina

Prima autorizzazione: 17 luglio 2009



Rinnovo: 1 giugno 2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco