

# TOP TRIALS REVIEW

## The safety of fosfomycin trometamol to treat UTIs during pregnancy

Section IV abridged from:

Fosfomycin trometamol in the treatment of urinary tract  
infections (UTIs)

# TOP TRIALS REVIEW

Year X, N. 2, Feb, 2022

## The safety of fosfomycin trometamol to treat UTIs during pregnancy

Section IV abridged from:

Fosfomycin trometamol in the treatment of urinary tract infections (UTIs)

ISBN 978-88-6756-679-2

ISSN 2611-7495

### Editorial Board

<https://www.springerhealthcare.it/redazione/>

### Production

<https://www.springerhealthcare.it/produzione/>

### WEB address

<https://www.springerhealthcare.it/journal/adis-top-trials-review/>

### E-mail address

shcmilan@springer.com



Springer Healthcare

Communications

Via Decembrio, 28  
20137 Milan, Italy

[www.springerhealthcare.it](http://www.springerhealthcare.it)

© 2022 Springer Healthcare Italia S.r.l.

Top Trials Review. Registered in Milan - Registration n. 387 - 2 Dec 2013.

Publishing Director: Giuliana Gerardo

Abridged version (section IV)

Publication not for resale aimed at medical practitioners.

All rights reserved throughout the world and in all languages. No part of this publication may be reproduced, transmitted or stored in any form or by any means either mechanical or electronic, including photocopying, recording, or through an information storage and retrieval system, without the written permission of Springer Healthcare Italia S.r.l.. Springer Healthcare Italia S.r.l. is willing to acknowledge the copyright holder's rights for any image used for which it has been unable to obtain permission to publish.

It should be noted that, although great care has been taken in compiling and checking the content of this publication, Springer Healthcare Italia S.r.l. shall not be held responsible for any use that may be made of this publication or for any errors, omissions or inaccuracies therein.

This publication is not a peer-reviewed publication.

All opinions expressed in this publication reflect those of the authors and not necessarily those of Springer Healthcare Italia S.r.l. or Zambon.

The possible use of the trade names has the mere purpose of identifying the products and does not imply any suggestion of use.

Each product must be used in accordance with the instructions for use (IFU) and/or summary of product characteristics (SPC) supplied by the relative manufacturing company.

Publication made possible by an unconditioned educational grant from *Zambon*.

---

ZAMITID501598

# Fosfomycin trometamol in the treatment of urinary tract infections (UTIs)

## Table of contents

### **Section IV. The safety of fosfomycin trometamol to treat UTIs during pregnancy ..... 2**

#### **German Embryotox Pharmacovigilance Institute data**

*Adapted from:*

Philipps W, Fietz AK, Meixner K, Bluhmki T, Meister R, Schaefer C, Padberg S. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to fosfomycin for the treatment of urinary tract infection: an observational cohort study. *Infection*. 2020 Feb;48(1):57-64.

**Note.** In the “Clinical Significance” boxes and in the section titles, we have used the complete denomination “fosfomycin trometamol” to emphasise that we are referring to the oral formulation only.

## Section IV. The safety of fosfomycin trometamol to treat UTIs during pregnancy

### German Embryotox Pharmacovigilance Institute data

*Adapted from:*

Philipps W, Fietz AK, Meixner K, Bluhmki T, Meister R, Schaefer C, Padberg S. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to fosfomycin for the treatment of urinary tract infection: an observational cohort study. *Infection*. 2020 Feb;48(1):57-64.

#### Background

UTIs and asymptomatic bacteriuria (ASB) are the commonest bacterial disorders in pregnancy. Untreated UTIs increase risks for adverse pregnancy outcomes such as preterm birth, low birth weight and preeclampsia, and have to be treated. Fosfomycin is recommended to treat lower UTIs in non-pregnant and pregnant women, although no studies evaluated specifically fosfomycin's safety in pregnancy. Fosfomycin should only be used during pregnancy, if clearly necessary.

#### Aims

The study was performed to evaluate the teratogenic risk and pregnancy outcomes in women exposed to fosfomycin in the first trimester of pregnancy.

#### Materials and Methods

##### *Data enrolment*

Data were acquired prospectively by the German Embryotox Pharmacovigilance Institute in Berlin. Women received a questionnaire assessing drug exposure and medical history at first contact, and a follow-up form concerning gestational pathologies and neonatal assessment 8 weeks after the due date.

##### *Study cohorts*

The exposed cohort included pregnant women with fosfomycin use during the first trimester. The comparison cohort constituted randomly selected patients not exposed to fosfomycin, known teratogens or treated for cancer.

##### *Outcome variables*

The primary endpoint of this study was the risk of major birth defects and spontaneous abortion (SAB). Secondary endpoints were preterm delivery, birth weight, and the rate of electively terminated pregnancies (ETOP).

#### Results

##### *Patient inclusion*

One hundred fifty-two pregnancies exposed to fosfomycin were compared to 456 randomly selected not exposed pregnancies (ratio 1:3). The cohorts were similar in terms of maternal characteristics. First-trimester exposure to fosfomycin occurred to treat UTIs at a single 3-gram oral dose.

##### *Pregnancy outcomes*

Ninety-five (144/152) percent of pregnancies in exposed women resulted in live births, 5 pregnancies in SAB and 3 in ETOP; there were no stillbirths. In the 456 control cases, SABs were

encountered in 53, ETOPs in 14 and stillbirths in 2. The cumulative SAB incidence was lower in the exposed cohort (6.2% vs. 23.1%, **Table 1** and **Figure 1**), with a statistically significant difference (HR adjusted 0.35; 95% CI 0.14–0.90).

### Major birth defects

Birth defects were seen in 1/146 fosfomycin-exposed neonates (0.7%; 95% CI 0.04–4.33%) and in 15/399 control neonates/fetuses (3.8%; 95% CI 2.2–6.26%).

Considering a baseline risk of 3–5% for major birth defects, no increased rates were detected in either cohort.

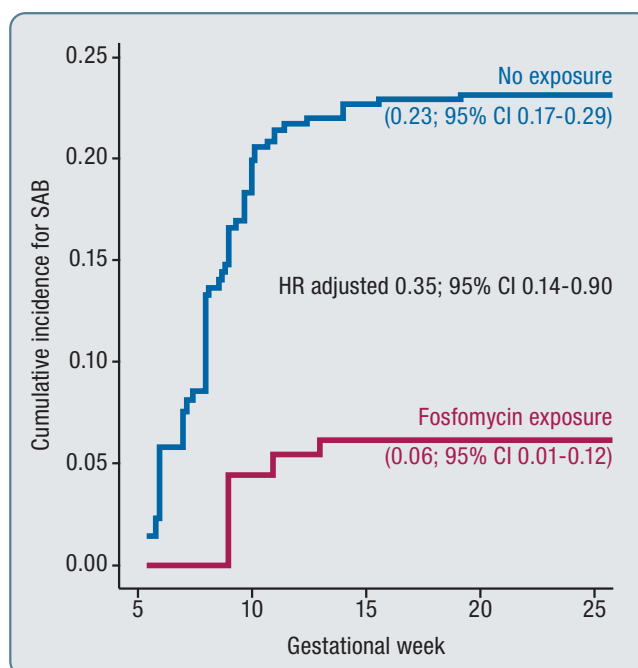
### Neonatal characteristics

There were no notable differences in neonatal parameters between the two cohorts.

## Conclusions

There is no increased risk of adverse pregnancy outcome after fosfomycin exposure during early

pregnancy. These data should be confirmed in larger studies.



**Figure 1.** Aalen–Johansen estimator for the cumulative incidence of spontaneous abortion in exposed versus non-exposed women at gestational week 5. (Adapted from Figure 2 of the original paper)

**Table 1.** Pregnancy outcomes in the two cohorts (Adapted from Table 2 of the original paper)

	Fosfomycin cohort	Comparison cohort	Measure of association	
Pregnancy outcomes	<i>n</i>	<i>n</i>	HR (95% CI)	HR adj. (95% CI)
Pregnancies	152	456 <sup>a</sup>		
Live birth	144	388		
Spontaneous abortion	5	53	0.32 (0.13-0.80)	0.35 (0.14-0.90)
ETOP	3	14	0.61 (0.17-2.12)	0.84 (0.23-3.10)
Stillbirth	0	2		
Live-born infant	146	397		
Birth defects	<i>n</i> , % (95% CI)	<i>n</i> , % (95% CI)		
Major birth defects	1/146 0.7 (0.04-4.33)	15/399 <sup>b</sup> 3.8 (2.20-6.26)		
All birth defects	15/147 <sup>c</sup> 10.2 (6.02-16.55)	83/402 <sup>d</sup> 20.6 (16.86-25.00)		
Preterm birth	<i>n</i> (%) 11/146 (7.5)	<i>n</i> (%) 49/397 (12.3)	OR (95% CI) 0.58 (0.29-1.15)	OR adj. (95% CI) 0.83 (0.37-1.87)
Neonatal weight, g	Median (IQR) 3350 (3145-3660)	Median (IQR) 3310 (3000-3700)	SDS diff. (95% CI) 0.02 (-0.17 to 0.21)	SDS diff. adj. (95% CI) 0.05 (-0.14 to 0.24)

HR, hazard ratio; adj., adjusted; CI, confidence interval; ETOP, elective termination of pregnancy; OR, odds ratio; IQR, interquartile range; SDS diff., standard deviation score difference.

<sup>a</sup>Including 1 pregnancy of twins resulting in 1 live-born infant and 1 spontaneous abortion

<sup>b</sup>Including 2 ETOP

<sup>c</sup>Including 1 ETOP

<sup>d</sup>Including 1 spontaneous abortion and 4 ETOP



### ■ Key points

- This is the first study specifically examining the teratogenic risk and pregnancy outcome after fosfomycin exposure in the first trimester of pregnancy.
- No differences in rates of major birth defects, SAB, ETOP, stillbirth and in neonatal characteristics were observed between exposed/non-exposed pregnant women.

### **Clinical significance**

Limited data on the safety of fosfomycin treatment during 1<sup>st</sup> trimester of pregnancy are available and do not raise any safety signal for teratogenicity so far. These findings support the use of fosfomycin trometamol in early pregnancy among the suggested antibiotics. Fosfomycin should only be used during pregnancy, if clearly necessary.



# Monuril

Fosfomicina

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MONURIL 3 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, solfiti e sodio

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

MONURIL è indicato per (vedere paragrafo 5.1.):

- Il trattamento della cistite acuta non complicata nelle donne e nelle adolescenti (>12 anni)
- La profilassi antibiotica perioperatoria per la biopsia prostatica transrettale nell'uomo adulto

Occorre prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull'utilizzo appropriato degli agenti antibatterici

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

*Cistite acuta non complicata nelle donne e nelle adolescenti (> 12 anni di età):* 3 g di fosfomicina una volta.

*Profilassi antibiotica perioperatoria per la biopsia prostatica transrettale:* 3 g di fosfomicina 3 ore prima della procedura e 3 g di fosfomicina 24 ore dopo la procedura.

*Compromissione renale:* L'uso di MONURIL non è raccomandato in pazienti con compromissione renale (clearance della creatinina <10 ml/min, vedere paragrafo 5.2).

*Popolazione pediatrica:* La sicurezza e l'efficacia di MONURIL nei bambini di età inferiore ai 12 anni non sono state stabilite.

##### Modo di somministrazione

Per uso orale.

Per l'indicazione di cistite acuta non complicata nelle donne e nelle adolescenti, MONURIL deve essere assunto a stomaco vuoto (circa 2-3 ore prima o 2-3 ore dopo un pasto), preferibilmente prima di andare a dormire e dopo lo svuotamento della vescica.

La dose deve essere sciolta in un bicchiere di acqua e assunta immediatamente dopo la sua preparazione.

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### 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 rela-

tiva a ipersensibilità alla fosfomicina (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

##### Reazioni di ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità gravi e talvolta fatali, compresi anafilassi e shock anafilattico, possono verificarsi nel corso del trattamento con fosfomicina (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). Se si verificano tali reazioni, il trattamento con fosfomicina deve essere immediatamente interrotto e devono essere avviate adeguate misure di emergenza.

Diarrea associata a *Clostridioides difficile*

Con la fosfomicina sono state segnalate colite associate a *Clostridioides difficile* e colite pseudo-membranosa e possono variare in gravità da lieve a potenzialmente letale (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, è importante considerare questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea durante o successivamente alla somministrazione di fosfomicina. Occorre considerare l'interruzione della terapia con fosfomicina e la somministrazione di un trattamento specifico per *Clostridioides difficile*. Non devono essere somministrati medicinali che inibiscono la peristalsi.

##### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di MONURIL nei bambini di età inferiore ai 12 anni non sono state stabilite. Pertanto, questo medicinale non deve essere utilizzato in questo gruppo di età (vedere paragrafo 4.2).

##### Infezioni persistenti e pazienti di sesso maschile

In caso di infezioni persistenti, si raccomanda un esame approfondito e una nuova valutazione della diagnosi in quanto ciò è spesso dovuto a infezioni complicate delle vie urinarie o alla prevalenza di patogeni resistenti (per es. *Staphylococcus saprophyticus*, vedere paragrafo 5.1). In generale, le infezioni del tratto urinario nei pazienti di sesso maschile devono essere considerate come infezioni complicate del tratto urinario (Urinary Tract Infections, UTI) per le quali questo medicinale non è indicato (vedere paragrafo 4.1).

##### 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.

Questo medicinale contiene 234,66 mg di sodio per dose equivalente all'11.73% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

MONURIL contiene solfiti compresi metabisolfiti.

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

Metoclopramide:

La somministrazione concomitante di metoclopramide ha dimostrato di ridurre le concentrazioni sieriche e urinarie della fosfomicina e deve essere evitata.

Altri medicinali che aumentano la motilità gastrointestinale possono produrre effetti simili.

Effetto del cibo:

Il cibo può ritardare l'assorbimento della fosfomicina, con conse-



guente leggera diminuzione nei livelli del picco plasmatico e nelle concentrazioni urinarie. È pertanto preferibile assumere il medicinale a stomaco vuoto o circa 2-3 ore dopo i pasti.

#### Problemi specifici relativi all'alterazione dell'INR:

Numerosi casi di aumento dell'attività anticoagulante orale sono stati segnalati in pazienti in trattamento con terapia antibiotica. I fattori di rischio includono grave infezione o infiammazione, età e scarso stato di salute generale. In queste circostanze, è difficile stabilire se l'alterazione dell'INR sia dovuta alla malattia infettiva o al suo trattamento. Tuttavia, alcune classi di antibiotici sono più spesso coinvolte e in particolare: fluorochinoloni, macrolidi, cicline, cotrimoxazolo ed alcune cefalosporine.

#### Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

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

##### Gravidanza

Sono disponibili solo dati limitati sulla sicurezza del trattamento con fosfomicina durante il 1° trimestre di gravidanza (n=152). Questi dati finora non sollevano alcun segnale di sicurezza per la teratogenicità. La fosfomicina attraversa la placenta.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

MONURIL deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se chiaramente necessario.

##### Allattamento

La fosfomicina è escreta nel latte materno umano in basse quantità. Una singola dose di fosfomicina orale può essere utilizzata durante l'allattamento se chiaramente necessario.

##### Fertilità

Non sono disponibili dati sugli esseri umani. In maschi e femmine di ratto, la somministrazione orale di fosfomicina fino a 1000 mg/kg/giorno non ha influenzato la fertilità.

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

Non sono stati effettuati studi specifici, ma i pazienti devono essere informati che sono stati segnalati capogiri. Ciò può influenzare in alcuni pazienti la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni dopo la somministrazione di una singola dose di fosfomicina trometamolo interessano il tratto gastrointestinale, principalmente la diarrea. Questi eventi sono solitamente autolimitati nella durata e si risolvono spontaneamente.

##### Tabella delle reazioni avverse

La seguente tabella mostra le reazioni avverse che sono state segnalate con l'utilizzo di fosfomicina trometamolo dalle esperienze della sperimentazione clinica o dalle esperienze post-commercializzazione. Gli effetti indesiderati sono elencati in base a sistema corporeo e frequenza utilizzando 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 di gravità decrescente.

Classificazione per Sistemi e organi	Reazioni avverse			
	Comune	Non comune	Rara	Non nota
Infezioni ed infestazioni	vulvovaginiti		superinfezioni sostenute da batteri resistenti	
Disturbi del sistema immunitario				reazioni anafilattiche compresi shock anafilattico e ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema nervoso	cefalea, capogiri			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				broncospasmo
Patologie gastrointestinali	diarrea, nausea, dispepsia, dolore addominale	vomito		colite associata ad antibiotici (vedere paragrafo 4.4) inappetenza
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		eruzione cutanea, orticaria, prurito		angioedema
Patologie del sistema emolinfopoietico			anemia aplastica	Leggero aumento della conta di eosinofili e piastrine,
Patologie dell'occhio				disturbi della visione
Patologie vascolari				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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

L'esperienza relativa a sovradosaggio orale di fosfomicina è limitata. Sono stati segnalati casi di ipotonia, sonnolenza, disturbi elettrolitici, trombocitopenia e ipoprotrombinemia con uso parenterale di fosfomicina.

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato (in particolare per i livelli degli elettroliti di plasma/siero) e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. La reidratazione è raccomandata per promuovere l'eliminazione urinaria del princi-

pio attivo. La fosfomicina viene efficacemente eliminata dall'organismo mediante emodialisi con un'emivita di eliminazione media di circa 4 ore.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico; altri antibatterici.

Codice ATC: J01XX01

#### Meccanismo di azione

La fosfomicina esercita un effetto battericida sui patogeni proliferanti, prevenendo la sintesi enzimatica della parete cellulare batterica. La fosfomicina inibisce la prima fase della sintesi intracellulare della parete cellulare batterica bloccando la sintesi del peptidoglicano.

La fosfomicina viene trasportata attivamente nella cellula batterica attraverso due diversi sistemi di trasporto (i sistemi di trasporto glicerolo-3-fosfato ed esosoma-6).

#### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

I dati limitati indicano che la fosfomicina agisce molto probabilmente in un modo tempo-dipendente.

#### Meccanismo di resistenza

Il meccanismo di resistenza principale è una mutazione cromosomica che causa un'alterazione dei sistemi di trasporto della fosfomicina batterica. Ulteriori meccanismi di resistenza, che sono trasportati da plasmidi o trasposoni, causano l'inattivazione enzimatica della fosfomicina legando la molecola al glutatone o tramite scissione del legame carbonio-fosforo nella molecola della fosfomicina, rispettivamente.

#### Resistenza crociata

La resistenza crociata tra fosfomicina e altre classi di antibiotici non è nota.

#### Breakpoint dei test di sensibilità

I breakpoint di sensibilità stabiliti dal Comitato europeo sui test della sensibilità antibatterica (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) sono come segue (Tabella breakpoint EUCAST versione 10):

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

Specie	Sensibile	Resistente
<i>Enterobacterales</i>	≤ 32 mg/l	>32 mg/l

#### Prevalenza di resistenza acquisita

La prevalenza di resistenza acquisita di singole specie può variare geograficamente e nel tempo.

Informazioni locali sulla situazione della resistenza sono pertanto necessarie, in particolare al fine di assicurare un adeguato trattamento delle infezioni gravi.

La tabella seguente si basa su dati ottenuti da studi e programmi di sorveglianza. Essa comprende organismi rilevanti per le indicazioni approvate:

#### **Specie comunemente sensibili**

**Microrganismi aerobi gram-negativi** *Escherichia coli*

**Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema**

**Microrganismi aerobi gram-positivi**

*Enterococcus faecalis*

**Microrganismi aerobi gram-negativi**

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

**Specie intrinsecamente resistenti**

**Microrganismi aerobi gram-positivi**

*Staphylococcus saprophyticus*

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### Assorbimento

Dopo una singola dose per somministrazione orale, la fosfomicina trometamolo ha una biodisponibilità assoluta di circa il 33-53%. Il tasso e l'entità dell'assorbimento sono ridotti dal cibo, ma la quantità totale di principio attivo escreta nell'urina nel tempo è la stessa. Le concentrazioni medie di fosfomicina urinaria sono mantenute al di sopra di una soglia di MIC di 128 µg/ml per almeno 24 ore dopo la dose orale di 3 g sia a digiuno che a stomaco pieno, ma i tempi per raggiungere la massima concentrazione nell'urina sono ritardati di 4 ore. La fosfomicina trometamolo è sottoposta al ricircolo enteroepatico.

#### Distribuzione

La fosfomicina non sembra essere metabolizzata. La fosfomicina è distribuita ai tessuti, compresi i reni e la parete della vescica. La fosfomicina non è legata alle proteine plasmatiche e attraversa la barriera placentare.

#### Eliminazione

La fosfomicina è escreta immodificata principalmente attraverso i reni mediante filtrazione glomerulare (il 40-50% della dose si ritrova nell'urina) con un'emivita di eliminazione di circa 4 ore dopo l'uso orale e in misura minore nelle feci (il 18-28% della dose). Anche se il cibo ritarda l'assorbimento del farmaco, la quantità totale di farmaco escreta nell'urina nel tempo è la stessa.

#### Popolazioni speciali

Nei pazienti con funzionalità renale compromessa, l'emivita di eliminazione è aumentata proporzionalmente al grado di insufficienza renale. Le concentrazioni urinarie di fosfomicina in pazienti con funzionalità renale compromessa restano efficaci per 48 ore dopo una dose abituale se la clearance della creatinina è al di sopra di 10 ml/min.

In persone anziane, la clearance della fosfomicina risulta ridotta in linea con la riduzione della funzione renale correlata all'età.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità o tossicità della riproduzione.

Non sono disponibili dati sulla carcinogenicità per la fosfomicina.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

*Monuril 3 g granulato per soluzione orale*

Aroma mandarino (contiene: saccarosio, acacia, sodio, solfiti), Aroma arancia (contiene: maltodestrine, sodio, solfiti, saccarosio), Saccarina, 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

Buste in accoppiato triplo carta-alluminio-politene.

Ogni confezione contiene 1 o 2 bustine da 3 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 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 3 g granulato per soluzione orale - 2 bustine

Prima autorizzazione: 12 luglio 1986

Rinnovo: 1 giugno 2010

MONURIL 3 g granulato per soluzione orale - 1 bustina

Prima autorizzazione: 17 luglio 2009

Rinnovo: 1 giugno 2010

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

Febbraio 2021

Informazioni fornite ai sensi del Decreto Legislativo n. 219, Art. 119, comma 3: Medicinale soggetto a prescrizione medica - Classe A

- MONURIL 3 g granulato per soluzione orale, 2 bustine - euro 11,36
- MONURIL 3 g granulato per soluzione orale, 1 bustina - Non commercializzato

Medicinale soggetto  
a prescrizione medica

Classe A

## Monuril 3g

Granulato per soluzione orale

2 bustine - € 11,36



Depositato presso AIFA in data 23/02/2022

Cod. ZMON019X22B