

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Monuril 3000 mg Granulat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Fosfomycin-Trometamol

1 Beutel mit 8 g Granulat enthält 5,631 g Fosfomycin-Trometamol (entsprechend 3 g Fosfomycin).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Sucrose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Monuril ist ein Breitbandantibiotikum, das bei akuten unkomplizierten Harnwegsinfektionen (durch Fosfomycin-empfindliche Erreger) bei Frauen ab dem 12. Lebensjahr angewendet wird.

Die offiziellen Richtlinien zur sachgerechten Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Frauen über 50 kg Körpergewicht nehmen 1 x 1 Beutel Monuril als Einzeldosis.

Art der Anwendung

Monuril sollte ca. 2 Std. vor bzw. 2 Std. nach der Mahlzeit eingenommen werden. Der Inhalt eines Beutels wird in einem Glas Wasser (ca. 150–200 ml) oder in einem anderen nicht alkoholischen Getränk aufgelöst und soll sofort getrunken werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei einer starken Einschränkung der Nierenfunktion ist Monuril kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Starke Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatininclearance < 20 ml/min).

Das Präparat soll nicht an Kinder unter 12 Jahren verabreicht werden, da noch zu wenige Erfahrungen vorliegen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie und anaphylaktischer Schock können während der Behandlung mit Fosfomycin auftreten und möglicherweise lebensgefährlich sein (siehe Abschnitt 4.8). Wenn solch eine Reaktion auftritt, darf Fosfomycin nicht nochmals verabreicht werden und eine geeignete medizinische Behandlung ist einzuleiten.

Über Antibiotika-assoziierten Durchfall wurde bei der Anwendung von beinahe allen Antibiotika, einschließlich Fosfomycin-Trometamol berichtet und kann im Schweregrad

von milden Verlaufsformen einer Diarrhoe bis hin zu fataler Kolitis reichen. Besonders schwerer, lang anhaltender und/oder blutiger Durchfall während der Behandlung mit Fosfomycin-Trometamol (einschließlich mehrerer Wochen nach Behandlung), kann Symptom einer Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhoe (CDAD) sein. Es ist daher sehr wichtig diese Diagnose bei Patienten, die schweren Durchfall während oder nach der Behandlung mit Fosfomycin-Trometamol entwickeln, in Betracht zu ziehen. Sollte der Verdacht auf eine CDAD bestehen oder dieser bestätigt sein, muss unverzüglich eine angemessene Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.8). Präparate, die die Peristaltik hemmen, sind in dieser klinischen Situation kontraindiziert.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Monuril nicht einnehmen.

1 Beutel Granulat enthält ca. 2,3 g Sucrose, entsprechend ca. 0,19 Broteinheiten (BE).

Monuril ist gluten- und lactosefrei.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Monuril bei Kindern unter 12 Jahren wurde nicht untersucht. Deshalb sollte das Arzneimittel in dieser Patientengruppe nicht angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Gabe von Metoclopramid und Fosfomycin-Trometamol kommt es zu einer Verringerung der Fosfomycin Konzentrationen in Serum und Urin. Aus diesem Grund ist eine zeitversetzte Einnahme beider Wirkstoffe (ca. 2–3 Std.) zu empfehlen. Bei anderen Arzneimitteln, die die gastrointestinale Motilität erhöhen, können ähnliche Effekte auftreten.

Nahrung kann die Aufnahme des Wirkstoffes von Monuril verzögern und dadurch geringfügig niedrigere Plasma- und Urinkonzentrationen verursachen. Daher ist zu empfehlen, das Arzneimittel auf nüchternen Magen, oder 2–3 Stunden nach einer Mahlzeit einzunehmen.

Veränderung der INR während der Behandlung mit Antibiotika

In zahlreichen Fällen wurde über eine erhöhte Aktivität von Vitamin K Antagonisten bei Patienten, die gleichzeitig Antibiotika einnahmen, berichtet. Zusätzliche Risikofaktoren stellen schwere Infektionen oder Entzündungen, das Alter und ein schlechter Allgemeinzustand dar. In diesen Fällen ist es schwierig zu erkennen, welchen Anteil die infektiöse Erkrankung und deren Behandlung an einer INR-Veränderung haben. Einige Antibiotikaklassen sind häufiger von dieser Wechselwirkung betroffen; dazu gehören insbesondere Fluorchinolone, Makrolide, Tetracykline, Cotrimoxazol und einige Cephalosporine.

Kinder und Jugendliche

Wechselwirkungsstudien wurden nur an Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf eine durch Fosfomycin-Trometamol bedingte embryotoxische/teratogene Schädigung des Feten. Wirksamkeitsdaten zur Anwendung in der Schwangerschaft sind in großer Menge verfügbar, wohingegen Sicherheitsdaten nur in moderater Menge verfügbar sind und auf keine fetoneonatale Toxizität durch Fosfomycin hindeuten.

Die Anwendung von Monuril kann wenn nötig, während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Die Substanz erreicht im Feten ca. 50 % der maximalen mütterlichen Blutkonzentration.

Stillzeit

Untersuchungen haben ergeben, dass Fosfomycin nach einer einzelnen Injektion in geringen Mengen in die Muttermilch übergeht (Milch/Blut-Konzentrations-Verhältnis 0,07 : 1). Eine orale Gabe einer Einzeldosis während der Stillzeit ist möglich.

Fertilität

Tierstudien zeigten keine Auswirkungen auf die Fertilität. Es liegen keine Daten am Menschen vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine speziellen Studien durchgeführt, aber die Patienten sollten darüber informiert werden, dass von Schwindel berichtet wurde. Das kann die Fähigkeit des Patienten ein Fahrzeug zu führen oder eine Maschine zu bedienen, beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Nach der oralen Anwendung einer Einzeldosis Fosfomycin-Trometamol betreffen die häufigsten Nebenwirkungen den Gastrointestinaltrakt, wobei Durchfälle am häufigsten auftreten. Diese Ereignisse sind gewöhnlich selbstlimitierend in der Dauer und beheben sich spontan.

Die Tabelle auf Seite 2 zeigt die Nebenwirkungen auf, von denen bei der Anwendung mit Monuril entweder in klinischen Studien oder nach der Zulassung, berichtet wurde. Die angezeigten Häufigkeitskategorien verwenden die folgende Konvention: Sehr häufig (≥1/10); Häufig (≥1/100, <1/10); Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); Selten (≥1/10.000, <1/1.000); Sehr selten (<1/10.000); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb der Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen in der Reihenfolge ihrer absteigenden Schweregrade aufgeführt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert,

Monuril 3000 mg Granulat



Systemorgan- klassen	Unerwünschte Arzneimittel Wirkung			
	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Vulvovaginitis			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukopenie, Thrombozytose		
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock, allergische Reaktionen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	Parästhesie		Optische Neuritis
Herzkrankungen			Tachykardie	
Gefäßkrankungen				Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Asthma
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, Nausea, Dyspepsie	Erbrechen, Bauchschmerzen		Antibiotika-assoziierte Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Leber und Gallenblase		Transaminasenerhöhung		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Rash, Urtikaria, Pruritus		Angioödem, toxischer Hautausschlag
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Ermüdung		

jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In Studien zur akuten Toxizität wurde die orale Gabe hoher Dosen von Fosfomycin von bis zu 5 g/kg Körpergewicht von Mäusen und Ratten gut vertragen. Bei Kaninchen führten sie selten zu vorübergehendem wässrigen Stuhl. Bei Hunden trat 2–3 Tage nach einer Einzeldosis Durchfall mit Appetitlosigkeit auf. Diese Dosierungen entsprechen dem 50–125-fachen der therapeutischen Dosen beim Menschen.

Die Erfahrung hinsichtlich der Überdosierung von oralem Fosfomycin ist begrenzt.

Die folgenden Symptome wurden bei Patienten nach der Einnahme einer Überdosis von Fosfomycin beobachtet: Vestibularis-ausfall, Hörverschlechterung, metallischer Geschmack und allgemeine Beeinträchtigung der Geschmacksempfindung. Fälle von Hypotonie, Somnolenz, Elektrolytstörungen, Thrombozytopenie und Hypoprothrombin-

ämie wurden berichtet bei der parenteralen Verabreichung von Fosfomycin.

Ein spezielles Antidot ist nicht vorhanden. Im Fall einer Überdosierung soll symptomatisch und supportiv therapiert werden. Rehydratation wird empfohlen, um die Ausscheidung des Wirkstoffes über den Urin zu beschleunigen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Fosfomycin-Trometamol ist ein oral applizierbares Salz des Wirkstoffes Fosfomycin, einem Fosfonsäure-Epoxid.

ATC-Code

J01XX01

Wirkungsweise

Fosfomycin ist ein Strukturanalogon des Phosphoenolpyruvats. Es hemmt das Enzym Phosphoenolpyruvat-Transferase, das die Bildung von N-Acetylmuraminsäure aus N-Acetylglukosamin und Phosphoenolpyruvat katalysiert. N-Acetylmuraminsäure wird für den Aufbau von Peptidoglykan, einem wesentlichen Bestandteil der bakteriellen Zellwand, benötigt. Fosfomycin wirkt vorwiegend bakterizid.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Fosfomycin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Die Aufnahme von Fosfomycin in die Bakterienzelle erfolgt aktiv über zwei unterschiedliche Transportsysteme (Glycerin-3-phosphat- und Hexose-6-Transportsystem). Bei *Enterobacteriaceae* kann das Glycerin-3-phosphat Transportsystem so verändert sein, dass Fosfomycin nicht mehr in die Zelle transportiert wird.
- Ein weiterer bei *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. und *Acinetobacter* spp. vorkommender plasmidkodierter Mechanismus beruht auf der Anwesenheit eines spezifischen Proteins, unter dessen Wirkung Fosfomycin metabolisiert und an Glutathion (GSH) gebunden wird.
- Bei Staphylokokken kommt ebenfalls eine plasmidkodierte Fosfomycin-Resistenz vor. Der genaue Mechanismus der Resistenz ist bisher nicht aufgeklärt.

Eine Kreuzresistenz von Fosfomycin mit anderen Antibiotikaklassen ist nicht bekannt.

Grenzwerte

Die Testung von Fosfomycin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Die Beurteilung der Ergebnisse erfolgt auf der Basis der Grenzwerte für Fosfomycin. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹⁾	≤ 32 mg/l	> 32 mg/l

¹⁾ Nur unkomplizierte Harnwegsinfektionen

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Fosfomycin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Fosfomycin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Januar 2017):

Üblicherweise empfindliche Spezies**Aerobe Gram-negative Mikroorganismen***Escherichia coli***Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können****Aerobe Gram-positive Mikroorganismen***Enterococcus faecalis***Aerobe Gram-negative Mikroorganismen***Klebsiella pneumoniae**Proteus mirabilis***Von Natur aus resistente Spezies****Aerobe Gram-positive Mikroorganismen***Staphylococcus saprophyticus*^o

^o Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Fosfomycin-Trometamol wird nach oraler Verabreichung mäßig resorbiert. Nach 2–3 Stunden werden maximale Serumkonzentrationen des Wirkstoffes Fosfomycin von ca. 30 mg/l erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit variiert zwischen 3–4 Stunden. Der Wirkstoff wird fast unverändert durch glomeruläre Filtration über den Urin ausgeschieden. Maximale Harnkonzentrationen von über 2000 mg/l werden 2–4 Stunden nach Verabreichung gemessen. Konzentrationen, die über der angenommenen minimalen Hemmkonzentration der für Harnwegsinfektionen relevanten Erreger liegen, werden über mindestens 36 Stunden aufrechterhalten. Bei Einschränkung der Nierenfunktion ist die Ausscheidung des Medikamentes über die Nieren dem Grad der Funktionseinschränkung entsprechend verzögert.

Die Bioverfügbarkeit von Fosfomycin-Trometamol, ausgedrückt durch die Menge an Fosfomycin, die nach oraler Gabe im Urin wiedergefunden werden kann, variiert zwischen 32–54 %. Die Bioverfügbarkeit von Fosfomycin-Trometamol (p.o.) im Vergleich zu Fosfomycin-Natrium (i.v.) als Verhältnis AUC p.o./AUC i.v. für 50 mg/kg Fosfomycin beträgt 40,6 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität nach oraler Applikation wurde an Mäusen, Ratten und Hunden ermittelt. Untersuchungen mit wiederholter Gabe wurden an Ratten und Hunden durchgeführt. Aus diesen Tierversuchen ergaben sich die folgenden Dosen bei oraler Verabreichung als toxikologisch sicher in Bezug auf Laborparameter, Organgewicht, histologische Veränderungen usw.:

5000 mg/kg bei Mäusen und Ratten nach Einmalgabe
2000 mg/kg bei Hunden nach Einmalgabe
200 mg/kg/d bei Ratten über 4 Wochen
100 mg/kg/d bei Hunden über 4 Wochen.

Die LD₅₀-Werte für Fosfomycin-Trometamol nach oraler Applikation betragen für Mäuse und Ratten mehr als 10 000 mg/kg Körpergewicht.

Daneben wurde in einer 15-tägigen Nierenfunktionsstudie an Ratten nach oraler Applikation von 250, 500 und 1000 mg/kg/Tag kein Einfluss auf Nierenstruktur, -gewicht und -funktion festgestellt.

Aufgrund zahlreicher Untersuchungen und unter Berücksichtigung des Substanzprofils können folgende toxikologische Zielorgane sowie mögliche pathologische Veränderungen beschrieben werden:

Gastrointestinaltrakt

Diarrhoe und Reizungen der Darmmukosa nach hohen Einmaldosen sowie nach wiederholter Gabe.

Niere

Nierenfunktionsstörungen und damit verbundene pathologische Laborwerte (z. B. Harnstoff, Ketone) nach hohen Einmaldosen sowie nach wiederholter Gabe.

Leber

Transaminasenanstieg nach wiederholter Gabe von hohen Dosen.

Embryotoxizitätsstudien an Ratten und Kaninchen ergaben bis zu Höchstdosen von 1000 mg/kg/Tag bzw. 400 mg/kg/Tag keine Hinweise auf embryotoxische, insbesondere teratogene Wirkungen. Die Fertilität und die peri- und postnatale Entwicklung von Ratten wurden durch Dosen bis zu 1000 mg/kg/Tag nicht beeinträchtigt.

Tierexperimentelle Daten zum Übergang von Fosfomycin auf den Feten und in die Muttermilch liegen nicht vor. Es ergaben sich auch keine Hinweise auf ein mutagenes Potential von Fosfomycin in den durchgeführten Mutagenitätsstudien (in vivo und in vitro). Kanzerogenitätsstudien mit Fosfomycin-Trometamol wurden bisher nicht durchgeführt, da nur eine Einmaldosis eingenommen wird.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Sucrose, Saccharin, Mandarinenaroma, Orangenaroma

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die Haltbarkeit des in Wasser gelösten Granulates beträgt ca. 24 Stunden. Dennoch soll die Lösung sofort nach Auflösung eingenommen werden.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Monuril ist in Packungen mit 1 Beutel zu 8 g weißem Granulat erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zambon GmbH
Lietzenburger Straße 99
10707 Berlin
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

15355.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
20.12.1991
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
31.08.2009

10. STAND DER INFORMATION

März 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt