

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: Sucrose

Die 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, Art und Dauer der Anwendung

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

Monuril® sollte ca. 2 Std. vor bzw. 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 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

Das Auftreten von schwerem und anhaltendem Durchfall während oder nach einer Antibiotika-Behandlung kann das Symptom einer Antibiotika-assoziierten Kolitis sein. Die schwerwiegendste Form ist eine pseudomembranöse Kolitis (erläutert in Abschnitt 4.8), die sofort behandelt werden muss. In solchen Fällen ist eine geeignete Therapie einzuleiten. Peristaltikhemmende Präparate sind in dieser Situation kontraindiziert.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malab-

sorption 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.

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 (ca. 2–3 Std.) zu empfehlen. Bei anderen Arzneimitteln, die die gastrointestinale Motilität erhöhen, können ähnliche Effekte auftreten.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Bisher liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen aus kontrollierten Studien zu der Anwendung von Fosfomycin-Trometamol in der Schwangerschaft vor. Sie liefern keine Hinweise auf negative Auswirkungen auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fötus/des Neugeborenen.

Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf eine durch Fosfomycin-Trometamol bedingte embryotoxische/teratogene Schädigung des Feten. Die Substanz erreicht im Feten ca. 50% der maximalen mütterlichen Blutkonzentration und geht in geringen Mengen in die Muttermilch über (Milch/Blut-Konzentrations-Verhältnis 0,07 : 1).

Monuril® sollte während Schwangerschaft und Stillzeit nur nach sorgfältiger ärztlicher Nutzen-Risiko-Abwägung eingenommen werden.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit dargestellt.

Sehr häufig:	mehr als 1 Behandler von 10
Häufig:	1 bis 10 Behandelte von 100
Gelegentlich:	1 bis 10 Behandelte von 1000
Selten:	1 bis 10 Behandelte von 10.000
Sehr selten:	weniger als 1 Behandler von 10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

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

System Organklasse	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Vulvovaginitis	Gelegentlich

System Organklasse	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Leukopenie, Thrombozytose	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	
anaphylaktischer Schock, allergische Reaktionen	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	
Kopfschmerzen, Schwindel	Häufig
Parästhesie	Gelegentlich
Herzerkrankungen	
Tachykardie	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Asthma	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Diarrhoe, Nausea, Dyspepsie	Gelegentlich
Erbrechen	Selten
Pseudomembranöse Colitis, Bauchschmerzen	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	
Transaminaseerhöhung	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Rash, Pruritus	Selten
toxischer Hautausschlag, Angioödem, Urtikaria	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Asthenie	Häufig

Während klinischer Studien wurde von einem isolierten Fall einer optischen Neuritis berichtet.

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 folgenden Symptome wurden bei Patienten nach der Einnahme einer Überdosis von Fosfomycin beobachtet: Vestibularis-ausfall, Hörverschlechterung, metallischer Geschmack und allgemeine Beeinträchtigung der Geschmacksempfindung. Ein spezielles Antidot ist nicht vorhanden. Gegebenenfalls soll symptomatisch therapiert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe
Fosfomycin-Trometamol ist ein oral applizierbares Salz des Wirkstoffs 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: Dezember 2012):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> °
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> °
<i>Proteus mirabilis</i> °
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecalis</i>

° 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

Bisher nicht bekannt.

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 (N1) erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pierre Fabre Pharma GmbH
Jechtinger Str. 13
D-79111 Freiburg

8. ZULASSUNGSNUMMER

15355.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

20.12.1991 / 31.08.2009

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin