ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Monuril 3 g - Granulat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Beutel Monuril 3 g – Granulat enthält 5,631 g Fosfomycin-Trometamol (entsprechend 3 g Fosfomycin)

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 2,213 g Saccharose pro Beutel, siehe Abschnitt 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.
Weißes, granulatförmiges Pulver mit charakteristischem Mandarinen-Aroma.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Monuril ist indiziert für:

- die Behandlung der akuten, unkomplizierten Zystitis bei Frauen und weiblichen Jugendlichen
- eine perioperative Antibiotikaprophylaxe bei transrektaler Prostatabiopsie bei erwachsenen Männern

Die offiziellen Leitlinien für die angemessene Verwendung antibakterieller Arzneimittel sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Akute, unkomplizierte Zystitis bei Frauen und weiblichen Jugendlichen (> 12 Jahre):
3 g Fosfomycin als Einmalgabe

Perioperative Antibiotikaprophylaxe bei transrektaler Prostatabiopsie:
3 g Fosfomycin 3 Stunden vor dem Eingriff und 3 g Fosfomycin 24 Stunden nach dem Eingriff

Niereninsuffizienz:

Die Anwendung von Monuril wird bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min, siehe Abschnitt 5.2)

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Monuril 3 g bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht erwiesen.

Männliche und ältere Patienten (über 65 Jahren):

Da Harnwegsinfektionen bei Männern und älteren Patienten (ab 65 Jahren) in der Regel als kompliziert anzusehen sind, soll Monuril 3 g nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung:

Zum Einnehmen.

Für die Indikation einer akuten, unkomplizierten Zystitis bei Frauen und weiblichen Jugendlichen soll Monuril 3 g auf leeren Magen eingenommen werden (etwa 2-3 Stunden vor oder 2-3 Stunden nach einer Mahlzeit), vorzugsweise vor dem Zubettgehen und nach Entleeren der Harnblase.

Die Dosis soll aufgelöst in einem Glas Wasser und sofort nach der Zubereitung eingenommen werden. Kein heißes Wasser verwenden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwere und gelegentlich auch letale Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie und anaphylaktischem Schock, können während der Behandlung mit Fosfomycin auftreten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Treten solche Reaktionen auf, muss die Behandlung mit Fosfomycin sofort abgebrochen und angemessene Notfallmaßnahmen müssen eingeleitet werden.

Clostridioides difficile-assoziierte Diarrhö

Clostridioides difficile-assoziierte Kolitis und pseudomembranöse Kolitis wurden bei Fosfomycin berichtet und können in ihrer Schwere von leicht bis lebensbedrohlich reichen (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist es wichtig, diese Diagnose bei Patienten in Betracht zu ziehen, die während oder nach der Anwendung von Fosfomycin an Diarrhö leiden. Der Abbruch der Therapie mit Fosfomycin und die Anwendung einer spezifischen Behandlung für *Clostridioides difficile* sollte erwogen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Monuril 3 g bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht erwiesen. Daher sollte dieses Arzneimittel in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2).

Persistierende Infektionen und männliche Patienten

Bei persistierenden Infektionen wird eine gründliche Untersuchung und Neubewertung der Diagnose empfohlen, da dies oft auf komplizierte Harnwegsinfektionen oder die Prävalenz resistenter Erreger (z.B. *Staphylococcus saprophyticus*, siehe Abschnitt 5.1) zurückzuführen ist. Im Allgemeinen sind Harnwegsinfektionen bei männlichen Patienten als komplizierte Harnwegsinfektionen anzusehen, für die dieses Arzneimittel nicht indiziert ist (siehe Abschnitt 4.1).

Die Behandlung mit einer Einzeldosis von Fosfomycin wird nicht empfohlen bei:

- wiederholt auftretenden Harnwegsinfektionen.
- Harnwegsinfektionen bei Schwangeren (siehe Abschnitt 4.6)
- Harnwegsinfektionen bei Männern
- Harnwegsinfektionen bei älteren Patienten (>65 Jahre)

Urinproben für bakteriologische Untersuchungen sollten vor und nach der Therapie eingeholt werden.

Sonstige Bestandteile

Monuril enthält Saccharose, Natrium und Sulfite.

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Beutel, d.h. es ist im nahezu "natriumfrei".

Saccharose
Patienten mit der seltenen hereditären Fructose/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.
Patienten mit Diabetes oder mit einer kohlenhydratarmen Diät sollten den Zuckergehalt dieses Arzneimittels berücksichtigen.
Jeder Beutel Monuril 3 g-Granulat enthält 2,213 g Saccharose.

Sulfite
Können in seltenen Fällen schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmus hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Metoclopramid:

Die gleichzeitige Anwendung von Metoclopramid hat zu niedrigeren Serum- und Harnkonzentrationen von Fosfomycin geführt und sollte vermieden werden. Andere Arzneimittel, die die Motilität des Magen-Darm-Traktes erhöhen, können ähnliche Wirkungen haben.

Kalziumsalze:

Gleichzeitige Verabreichung mit Kalziumsalzen zeigte eine Verringerung der Serum- und Urinkonzentration des Wirkstoffes sowie eine verzögerte Absorption. Kalziumkarbonat reduziert die Absorption von Fosfomycin.

Einfluss von Nahrungsmitteln:

Nahrungsmittel können die Aufnahme von Fosfomycin verzögern, was zu einem leichten Rückgang der Plasmaspitzenwerte und der Harnkonzentrationen führen kann. Es ist daher vorzuziehen, das Arzneimittel auf nüchternen Magen oder etwa 2-3 Stunden nach den Mahlzeiten einzunehmen.

Spezifische Probleme hinsichtlich der Veränderung des INR-Wertes:

Zahlreiche Fälle einer verstärkten Wirkung oraler Antikoagulanzien wurden bei Patienten gemeldet, die eine Antibiotikatherapie erhielten. Risikofaktoren umfassen schwere Infektionen oder Entzündungen, Alter und schlechten Gesundheitszustand. Unter diesen Umständen ist es schwierig festzustellen, ob die Veränderung des INR-Wertes auf die Infektionskrankheit oder deren Behandlung zurückzuführen ist. Allerdings sind bestimmte Klassen von Antibiotika häufiger beteiligt, insbesondere Fluorchinolone, Makrolide, Cycline, Cotrimoxazol und bestimmte Cephalosporine.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Über die Sicherheit der Fosfomycin-Behandlung im 1. Schwangerschaftstrimenon liegen nur begrenzte Daten (n= 152) vor. Diese Daten liefern bisher kein Sicherheitssignal für die Teratogenität. Fosfomycin passiert die Plazenta. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).
Monuril 3 g soll während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies eindeutig notwendig ist.

Stillzeit:

Fosfomycin geht in geringen Mengen in die menschliche Muttermilch über. Wenn es eindeutig notwendig ist, kann eine Einzeldosis orales Fosfomycin während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität:

Es liegen keine Daten beim Menschen vor. Bei männlichen und weiblichen Ratten beeinträchtigte die orale Anwendung von Fosfomycin bis zu 1000 mg/kg/Tag die Fertilität nicht.

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

Es wurden keine spezifischen Studien durchgeführt, aber Patienten sollten darüber informiert werden, dass über Schwindel berichtet wurde. Dies kann bei einigen Patienten die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen nach einer Einzeldosis von Fosfomycin-Trometamol betreffen den Magen-Darm-Trakt, hauptsächlich Diarrhö. Diese Ereignisse sind normalerweise selbstbegrenzend und klingen spontan ab.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle zeigt Nebenwirkungen, die bei Anwendung von Fosfomycin-Trometamol aus klinischen Studien oder nach dem Inverkehrbringen berichtet wurden.

Nebenwirkungen sind nach Organsystem und Häufigkeit unter Verwendung der folgenden Konvention aufgelistet:

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 einzelnen Häufigkeitsgruppen sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	**Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**		
	Häufig	**Gelegentlich**	**Nicht bekannt**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Vulvovaginitis		
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock, Überempfindlichkeit (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Übelkeit, Dyspepsie, Bauchschmerzen	Erbrechen	Antibiotika-assoziierte Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Urtikaria, Pruritus	Angioödem

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, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nachfolgend angeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Die Erfahrungen zur Überdosierung von oral angewendetem Fosfomycin sind begrenzt. Es wurden Fälle von Hypotonie, Somnolenz, Elektrolytstörungen, Thrombozytopenie und Hypoprothrombinämie bei parenteraler Anwendung von Fosfomycin berichtet.

Im Falle einer Überdosierung muss der Patient überwacht werden (insbesondere die Plasma-/Serum-Elektrolytwerte), und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Eine Rehydrierung wird empfohlen, um die Ausscheidung des Wirkstoffes über den Harn zu fördern. Fosfomycin wird durch Hämodialyse mit einer mittleren Eliminationshalbwertszeit von ca. 4 Stunden effektiv aus dem Körper entfernt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung; Andere Antibiotika.

ATC-Code: J01XX01

Wirkmechanismus:

Fosfomycin übt eine bakterizide Wirkung auf proliferierende Krankheitserreger aus, indem es die enzymatische Synthese der Bakterienwand verhindert. Fosfomycin hemmt die erste Stufe der intrazellulären bakteriellen Zellwandsynthese, indem es die Peptido-glykansynthese blockiert.
Fosfomycin wird über zwei verschiedene Transportsysteme (sn-Glycerin-3-phosphat- und Hexose-6-Transportsystem) aktiv in die Bakterienzelle transportiert.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge
Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass Fosfomycin sehr wahrscheinlich zeitabhängig wirkt.

Resistenzmechanismen

Der Hauptmechanismus der Resistenz ist eine chromosomale Mutation, die eine Veränderung des bakteriellen Fosfomycin-Transportsystems verursacht. Weitere Resistenzmechanismen, die plasmid- oder transposonbedingt sind, bewirken eine enzymatische Inaktivierung von Fosfomycin durch Bindung des Moleküls an Glutathion bzw. durch Spaltung der Kohlenstoff-Phosphorbindung im Fosfomycin-Molekül.

Kreuzresistenz

Eine Kreuzresistenz zwischen Fosfomycin und anderen Antibiotika-Klassen ist nicht bekannt.

Grenzwerte der Empfindlichkeitsprüfung

Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung anhand der Bestimmung der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) für orales Fosfomycin festgelegt und sind hier aufgeführt: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Prävalenz der erworbenen Resistenz

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann geografisch und zeitlich variieren. Lokale Informationen über die Resistenzsituation sind daher notwendig, insbesondere um eine angemessene Behandlung schwerer Infektionen zu gewährleisten.

Die folgende Tabelle basiert auf Daten aus Überwachungsprogrammen und Studien. Sie umfasst Organismen, die für die zugelassenen Indikationen relevant sind:

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Escherichia coli

Spezies, bei denen erworbene Resistenz ein Problem sein könnte
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus faecalis
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis

Von Natur aus resistente Mikroorganismen
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Staphylococcus saprophyticus

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach einmaliger Einnahme hat Fosfomycin-Trometamol eine absolute Bioverfügbarkeit von etwa 33-53 %. Rate und Umfang der Resorption werden durch die Nahrung reduziert, aber die Gesamtmenge des über den Urin ausgeschiedenen Wirkstoffs im zeitlichen Verlauf ist die gleiche. Die mittleren Fosfomycinkonzentrationen im Harn bleiben nach 3 g oraler Dosis sowohl im nüchternen Zustand als auch nach einer Mahlzeit für mindestens 24 Stunden über einem MHK-Schwellenwert von 128 µg/ml, aber die Zeit zum Erreichen der maximalen Konzentrationen im Urin wird um 4 Stunden verzögert. Fosfomycin-Trometamol unterliegt einer enterohepatischen Rezirkulation.

Verteilung

Fosfomycin scheint nicht metabolisiert zu werden. Fosfomycin wird in die Gewebe einschließlich der Nieren und der Blasenwand verteilt. Fosfomycin wird nicht an Plasmaproteine gebunden und passiert die Plazentaschranke.

Elimination

Fosfomycin wird unverändert hauptsächlich über die Nieren durch glomeruläre Filtration (40-50 % der Dosis finden sich im Urin) mit einer Eliminationshalbwertszeit von etwa 4 Stunden nach dem Einnehmen und in geringerem Maße im Stuhl (18–28 % der Dosis) ausgeschieden. Auch wenn Nahrung die Medikamentenaufnahme verzögert, ist die Gesamtmenge des im Urin ausgeschiedenen Arzneimittels im zeitlichen Verlauf gleich.

Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erhöht sich die Eliminationshalbwertszeit proportional zum Grad der Niereninsuffizienz. Die Harnkonzentrationen von Fosfomycin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bleiben nach einer üblichen Dosis 48 Stunden lang wirksam, wenn die Kreatinin-Clearance über 10 ml/min liegt.
Bei älteren Menschen ist die Fosfomycin-Clearance entsprechend der altersbedingten Verringerung der Nierenfunktion reduziert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität oder zur Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Für Fosfomycin liegen keine Daten zur Karzinogenität vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mandarinen-Aroma, Orangen-Aroma, Saccharin, Saccharose

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beutel aus Papier/Polyethylen/Aluminium/Polyethylen mit 8 g Granulat.
Packungsgrößen: 1 oder 2 Beutel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Inhalt des Beutels sollte in einem Glas Wasser gelöst und die Lösung sofort nach der Zubereitung eingenommen werden.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zambon S.p.A.,
Via Lillo del Duca 10,
20091 Bresso - Mailand,
Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 1-20352

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10.02.1994
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19.11.2010

10. STAND DER INFORMATION

01/2026

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten