

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Monuril 3 g granulaat voor drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk zakje Monuril bevat 5,631 g fosfomycine trometamol, equivalent aan 3 g fosfomycine.

Hulpstof(fen) met bekend effect: Elk zakje Monuril bevat 2,213 g sucrose en < 0.002 mg sulfieten (als bestanddeel van de mandarijnsmaakstof en de sinaasappelsmaakstof), zie rubriek 4.4.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Granulaat voor drank

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Monuril (fosfomycine trometamol) is geïndiceerd voor (zie rubriek 5.1):

- de behandeling van acute, ongecompliceerde cystitis bij vrouwen en vrouwelijke adolescenten.

Er moet rekening worden gehouden met officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Acute, ongecompliceerde cystitis bij vrouwen en vrouwelijke adolescenten (> 12 jaar): eenmalig 3 g fosfomycine .

Nierfunctiestoornis:

Gebruik van Monuril wordt niet aanbevolen bij patiënten met nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 10 ml/min, zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Monuril bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Voor de indicatie van acute, ongecompliceerde cystitis bij vrouwen en vrouwelijke adolescenten moet het op een lege maag worden ingenomen (ongeveer 2-3 uur vóór of 2-3 uur na een maaltijd), bij voorkeur voor het slapengaan en na het legen van de blaas.

De dosis moet worden opgelost in een glas water en direct na de bereiding ervan worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties

Ernstige en soms fatale overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie en anafylactische shock, kunnen optredentijdens behandeling met fosfomycine (zie rubriek 4.3 en 4.8). Als dergelijke reacties optreden, moet de behandeling met fosfomycine onmiddellijk worden stopgezet en moeten passende noodmaatregelen worden gestart.

Clostridium difficile-geassocieerde diarree

Clostridium difficile-geassocieerde colitis en pseudomembraneuze colitis zijn gemeld met fosfomycine en kunnen variëren van licht tot levensbedreigend (zie rubriek 4.8). Daarom is het belangrijk om deze diagnose in overweging te nemen bij patiënten die zich presenteren met diarree tijdens of na de toediening van fosfomycine. Stopzetting van de behandeling met fosfomycine en toediening van specifieke behandeling voor *Clostridium difficile* dient te worden overwogen. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, mogen niet worden gegeven.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Monuril bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld. Daarom mag dit geneesmiddel niet worden gebruikt bij deze leeftijdsgroep (zie rubriek 4.2).

Hulpstoffen

Monuril bevat sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per zakje, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Monuril bevat ook sulfieten (als bestanddeel van de mandarijnsmaakstof en de sinaasappelsmaakstof). Deze kunnen in zeldzame gevallen ernstige overgevoeligheidsreacties en ademhalingsproblemen (bronchospasmen) veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Metoclopramide:

Het is aangetoond dat gelijktijdige toediening van metoclopramide de concentraties van fosfomycine in serum en urine verlaagt en dient te worden vermeden.

Andere geneesmiddelen die de gastro-intestinale motiliteit vergroten kunnen soortgelijke effecten hebben.

Effect van voedsel:

Voedsel kan de opname van fosfomycine vertragen, met als resultaat een lichte daling van de piekplasmaconcentraties en urineconcentraties. Het heeft daarom de voorkeur om het geneesmiddel op de lege maag in te nemen of ongeveer 2–3 uur na een maaltijd.

Specifieke problemen in verband met veranderingen van de international normalised ratio (INR):

Een groot aantal gevallen van verhoogde werking van orale anticoagulantia is gemeld bij patiënten die antibacteriële middelen kregen. Risicofactoren zijn onder meer ernstige infectie of ontsteking, leeftijd en slechte algehele gezondheid. Onder deze omstandigheden is het moeilijk om vast te stellen of de verandering van de INR het gevolg is van de infectieziekte of de behandeling ervan. Bepaalde klassen antibiotica spelen echter vaker een rol, met name: fluoroquinolonen, macroliden, cyclines, cotrimoxazol en bepaalde cefalosporines.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over de veiligheid van behandeling met fosfomycine tijdens het 1e trimester van de zwangerschap (n = 152). Deze gegevens geven tot nu toe geen aanleiding tot een veiligheidssignaal voor teratogeniciteit. Fosfomycine passeert de placenta.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Monuril mag tijdens de zwangerschap uitsluitend worden gebruikt als het duidelijk noodzakelijk is.

Borstvoeding

Fosfomycine wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk.

Als het duidelijk noodzakelijk is, kan tijdens het geven van borstvoeding eenmalig een orale dosis fosfomycine worden ingenomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over mensen. Bij mannelijke en vrouwelijke ratten had orale toediening van fosfomycine van maximaal 1000 mg/kg/d geen invloed op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er werden geen specifieke studies uitgevoerd, maar patiënten zouden moeten geïnformeerd worden dat melding is gedaan van duizeligheid. Dit kan bij sommige patiënten van invloed zijn op hun rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen na de behandeling met een enkelvoudige dosis fosfomycinetrometamol hebben betrekking op het maagdarmkanaal, voornamelijk diarree. Deze voorvallen zijn meestal zelf-beperkend in duur en verdwijnen spontaan.

Tabel met bijwerkingen

De volgende tabel bevat bijwerkingen die zijn gemeld met het gebruik van fosfomycinetrometamol bij ofwel uit wetenschappelijk onderzoek ofwel uit postmarketingervaringen.

Bijwerkingen worden vermeld volgens systeemklasse en frequentie aan de hand van de volgende conventie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($\leq 1/10000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep, worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking		
	Vaak	Soms	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vulvovaginitis		
Immuunsysteem-aandoeningen			Anafylactische reacties waaronder anafylactische shock, overgevoeligheid (zie rubriek 4.4)
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Diarree, misselijkheid, Dyspepsie, Buikpijn	Braken	Antibiotica-geassocieerde colitis (zie rubriek 4.4)
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Huiduitslag, urticaria, pruritus	Angio-oedeem

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Ervaring met betrekking tot overdosering van oraal fosfomycine is beperkt. Gevallen van hypotonie, slaperigheid, verstoorde elektrolytenbalansen, trombocytopenie en hypoprotrombinemie zijn gemeld bij parenteraal gebruik van fosfomycine.

In geval van overdosering moet de patiënt worden bewaakt (met name voor elektrolytenspiegels in serum en plasma) en de behandeling moet symptomatisch en ondersteunend zijn. Rehydratatie wordt aanbevolen ter bevordering van de eliminatie van de werkzame stof via de urine. Fosfomycine wordt effectief uit het lichaam geklaard door hemodialyse met een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 4 uur.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antibiotica voor systemisch gebruik; Andere antibiotica., ATC-code: J01XX01

Werkingsmechanisme

Fosfomycine oefent een bacteriedodende werking uit op vermenigvuldigende pathogenen door preventie van enzymatische synthese van de bacteriële celwand. Fosfomycine remt de eerste fase van intracellulaire synthese van de bacteriële celwand door het blokkeren van de peptidoglycaansynthese.

Fosfomycine wordt actief tot in de bacteriële cel getransporteerd via twee verschillende transportsystemen (het sn-glycerol-3-fosfaat- en het hexose-6-transportstelsel).

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Beperkte gegevens geven aan dat fosfomycine waarschijnlijk werkt op een tijdsafhankelijke manier.

Resistentiemechanisme

Het belangrijkste resistentiemechanisme is een chromosomale mutatie die de transportsystemen van fosfomycine in de bacteriën wijzigt.

Andere plasmide – of transposon gemedieerde resistentiemechanismen, met plasmiden of transposonen, veroorzaken enzymatische de-activering van fosfomycine door respectievelijk het molecuul te binden aan glutathion of door de koolstof fosforverbinding in de fosfomycinemolecuul te splitsen.

Kruisresistentie

Kruisresistentie tussen fosfomycine en andere antibioticaklassen is niet bekend.

Breekpunten bij gevoeligheidstests

De gevoeligheidsbreekpunten vastgesteld door het European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing zijn als volgt (EUCAST-breekpuntentabel versie 11):

<u>Soort</u>	<u>Gevoelig</u>	<u>Resistent</u>
<i>Enterobacterales</i>	≤ 8 mg/ml	> 8 mg/ml

Prevalentie van verworven resistentie

De prevalentie van verworven resistentie van individuele soorten kan geografisch en met de tijd variëren. Plaatselijke informatie over de resistentiesituatie is daarom noodzakelijk, vooral om te zorgen voor passende behandeling van ernstige infecties.

De volgende opsomming is gebaseerd op gegevens van toezichtprogramma's en onderzoeken. Het omvat organismen die relevant zijn voor de goedgekeurde indicaties:

Veelal gevoelige soorten

Aerobe gramnegatieve micro-organismen

Escherichia coli

Soorten waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn

Aerobe grampositieve micro-organismen

Enterococcus faecalis

Aerobe gramnegatieve micro-organismen

Klebsiella pneumonia

Proteus mirabilis

Inherent resistente soorten

Aerobe grampositieve micro-organismen

Staphylococcus saprophyticus

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na een eenmalige orale toediening heeft fosfomycinetrometamol een absolute biologische beschikbaarheid van ongeveer 33-53%. Snelheid en mate van absorptie worden verminderd door voedsel, maar de totale hoeveelheid werkzame stof die in de loop van de tijd in de urine wordt uitgescheiden, is gelijk. Gemiddelde concentraties fosfomycine worden gehandhaafd boven een MIC-drempel van 128 µg/ml gedurende ten minste 24 uur na een orale dosis van 3 g in nuchtere of niet-nuchtere toestand, maar de tijd tot het bereiken van maximale concentraties in urine worden vertraagd met 4 uur. Fosfomycinetrometamol ondergaat enterohepatische recirculatie.

Distributie

Fosfomycine lijkt niet te worden gemetaboliseerd. Fosfomycine wordt gedistribueerd naar weefsels waaronder de nieren en de blaaswand. Fosfomycine bindt niet aan plasma-eiwitten en passeert de placentabarrière.

Eliminatie

Fosfomycine wordt onveranderd hoofdzakelijk via de nieren uitgescheiden door glomerulaire filtratie (40-50% van de dosis wordt gevonden in de urine) met een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 4 uur na oraal gebruik en in mindere mate in de feces (18-28% van de dosis). Zelfs als voedsel geneesmiddelenabsorptie vertraagt, is de totale hoeveelheid geneesmiddel uitgescheiden in de urine in de loop van de tijd gelijk.

Speciale populaties

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie neemt de eliminatiehalfwaardetijd verhoudingsgewijs toe volgens de ernst van de nierinsufficiëntie. Urineconcentraties van fosfomycine bij patiënten met een nierfunctiestoornis blijven effectief gedurende 48 uur na een gebruikelijke dosis als de creatinineklaring hoger is dan 10 ml/min.

Bij ouderen neemt de klaring van fosfomycine af overeenkomstig de aan de leeftijd gerelateerde afname van de nierfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over carcinogeniciteit voor fosfomycine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mandarijnaroma (bevat natrium, sucrose en sulfieten), sinaasappelaroma (bevat natrium en sulfieten), saccharine (E954) en sucrose.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kartonnen doosje met 1 zakje met 3 g fosfomycine.

De zakjes bestaan uit 4 lagen: papier-polyethyleen-aluminium-polyethyleen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het poeder van een zakje moet worden opgelost in een glas water en onmiddellijk worden ingenomen. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd,

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Zambon N.V./SA
Burgemeester E. Demunterlaan 3
1090 Brussel

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE146167

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9/01/1989

Datum van laatste hernieuwing: 9/01/2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 07/2021