

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

MONURIL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Monuril 2000, granulaat voor drank 2 g

Monuril 3000, granulaat voor drank 3 g

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke sachet Monuril 2000 bevat 3,754 g fosfomycine-trometamol (1:1), overeenkomend met 2 g fosfomycine.

Elke sachet Monuril 3000 bevat 5,631 g fosfomycine-trometamol (1:1), overeenkomend met 3 g fosfomycine.

Hulpstof(fen) met bekend effect: Elke sachet Monuril 2000 bevat 2,100 g sucrose. Elke sachet Monuril 3000 bevat 2,213 g sucrose, zie rubriek 4.4.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Granulaat voor drank.

Wit granulaat met mandarijngeur.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Fosfomycine-trometamol wordt gebruikt ter behandeling van acute ongecompliceerde urineweginfecties, veroorzaakt door voor fosfomycine gevoelige micro-organismen, bij vrouwen vanaf 12 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen

Een éénmalige dosering van 3 g

Pediatrische populatie

- meisjes vanaf 12 tot 18 jaar (tot 50 kg) een éénmalige dosering van 2 g

- meisjes vanaf 12 tot 18 jaar (zwaarder dan 50 kg) een éénmalige dosering van 3 g

De veiligheid en effectiviteit van Monuril zijn niet vastgesteld bij kinderen onder 12 jaar. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Monuril wordt oraal toegediend op een lege maag (2-3 uur na de maaltijd), bij voorkeur voor het naar bed gaan en na de blaas te hebben geledigd.

De inhoud van het zakje oplossen in een glas water en direct innemen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties, met inbegrip van anafylaxie en anafylactische shock, kunnen optreden gedurende de behandeling met fosfomycine en kunnen levensbedreigend zijn (zie rubriek 4.8). Wanneer een dergelijke reactie optreedt, mag nooit meer fosfomycine worden gebruikt en is adequate medische behandeling vereist.

Door antibiotica geïnduceerde diarree is waargenomen bij nagenoeg alle antibacteriële middelen, waaronder fosfomycine-trometamol en variëren in ernst van milde diarree tot fatale colitis. Diarree, in het bijzonder wanneer ernstig, aanhoudend en/of bloederig, gedurende of na de behandeling met Monuril (tot enkele weken na behandeling), kan symptomatische zijn voor een Clostridium difficile geassocieerde aandoening (CDAD). Het is daarom belangrijk om deze diagnose in de overweging mee te nemen bij patiënten bij wie een ernstige diarree optreedt tijdens of na de behandeling met Monuril. Wanneer CDAD wordt vermoed of bevestigd is, dient onverwijld een adequate behandeling te worden gestart (zie rubriek 4.8). Antiperistaltische geneesmiddelen zijn gecontra-indiceerd in deze situatie.

Dit geneesmiddel bevat sucrose. Gebruik door patiënten met erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie wordt niet aanbevolen.

Renale insufficiëntie: fosfomycine-urine concentraties blijven effectief gedurende 48 uur na een gebruikelijke dosis wanneer de creatinineklaring boven 10 ml/min is.

Fosfomycine wordt niet aanbevolen bij patiënten die hemodialyse ondergaan, omdat fosfomycine in deze groep patiënten niet werkzaam is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Wanneer gelijktijdig met fosfomycine toegediend, verlaagt metoclopramide de concentratie fosfomycine in het serum en de urine. Andere geneesmiddelen die de gastrointestinale motiliteit verminderen, kunnen eenzelfde effect hebben.

Voedsel kan de absorptie van fosfomycine vertragen waardoor een geringe afname van de plasma- en urinepiek kan optreden. Monuril dient daarom bij voorkeur op een lege maag ingenomen te worden (2-3 uur na de maaltijd).

Specifieke problemen met betrekking tot de verandering in de INR. Er zijn veel gevallen gemeld van een toegenomen vitamine K antagonist activiteit bij patiënten die antibiotica gebruiken. Risicofactoren omvatten ernstige infecties of ontstekingen, leeftijd en een slechte algemene gezondheidstoestand. Onder deze omstandigheden is het moeilijk vast te stellen of een veranderde INR het gevolg is van de infectieuze aandoening of de behandeling. Echter sommige klassen antibiotica zijn vaker betrokken en in het bijzonder: fluorochinolonen, macroliden, cycline, co-trimoxazol en bepaalde cefalosporinen.

Pediatrische populatie

Interactie studies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er is geen effect op de vruchtbaarheid in dierstudies bekend. Er zijn geen gegevens beschikbaar bij de mens.

Zwangerschap

Op dit moment zijn éénmalige behandelingen niet geschikt om urineweginfecties bij zwangere vrouwen te behandelen.

Uit dierproeven is geen reproductietoxiciteit gebleken. Er is een grote hoeveelheid gegevens over de effectiviteit gedurende de zwangerschap beschikbaar. Er is echter maar een beperkte hoeveelheid veiligheidsgegevens gedurende de zwangerschap beschikbaar. Deze geven geen aanleiding tot het ontstaan van misvormingen dan wel foetale/neonatale toxiciteit van fosfomycine-trometamol

Het gebruik van Monuril tijdens de zwangerschap kan, indien nodig, worden overwogen.

Borstvoeding

Fosfomycine gaat in geringe mate over in de moedermelk na éénmalige toediening.

Het middel is binnen 24 uur geklaard. Blootstelling van de zuigeling aan fosfomycine kan worden beperkt door te kolven. Monuril kan worden gebruikt tijdens borstvoeding. Na het gebruik van fosfomycine, éénmalig 3 gram, kan de borstvoeding dus na 24 uur worden hervat.

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

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd, maar patiënten dienen te weten dat duizeligheid kan voorkomen. Dit kan een effect hebben op het vermogen van de patiënt om auto te rijden of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen na éénmalige toediening van fosfomycine-trometamol zijn in het maagdarmkanaal, voornamelijk diarree. Deze bijwerkingen zijn gewoonlijk zelf-limiterend en gaan spontaan weer over.

In de onderstaande tabel zijn de bijwerkingen opgenomen zoals deze zijn gerapporteerd uit klinische studies en post-marketing ervaringen.

De bijwerkingen zijn op de volgende frequentieaanduidingen gegroepeerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100, < 1/10$); soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); zeer zelden ($\leq 1/10.000$); onbekend (kan niet worden bepaald uit de beschikbare gegevens).

Binnen iedere frequentiegroep staan de bijwerkingen naar aflopende ernst gerangschikt.

Orgaan-systeem klasse	Bijwerking			
	Vaak	Soms	Zelden	Onbekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vulvovaginitis			
Immuunsysteem-aandoeningen				Anafylactische reacties inclusief Anafylactische shock, overgevoeligheid
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn, Duizeligheid	Paresthesieën		
Hartaandoeningen			Tachycardie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen				Astma

Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Diarree, Misselijkheid, Dyspepsie	Braken, Buikpijn		Antibiotica-geassocieerde colitis (zie rubriek 4.4)
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Huiduitslag, Urticaria, Pruritus		Angio-oedeem
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid		
Bloedvataandoeningen				Hypotensie

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

De volgende gevallen hebben zich voorgedaan bij patiënten die een overdosis Monuril hebben ingenomen: vestibulaire uitval, gehoorverlies, metaalsmaak en een vermindering van de smaakwaarneming.

In geval van een overdosering dienen eventueel optredende bovenstaande symptomen te worden behandeld op symptomatische en ondersteunende wijze. Om de renale eliminatie van fosfomycine te bevorderen, dient de patiënt grote hoeveelheden water te drinken.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Overige antibacteriële middelen
ATC code: J01XX01

Werkingsmechanisme

Monuril bevat fosfomycine-trometamol, een breedspectrum, bactericide antibioticum. Het oefent zijn werking uit op de eerste stap van de bacteriële celwandsynthese. Als analoog van fosfoenolpyruvaat, remt het het enzym fosfoenolpyruvaattransferase, waarbij het de condensatie van uridine difosfaat-N-acetylglucosamine met p-enolpyruvaat irreversibel remt, één van de eerste stappen in de bacteriële celwandsynthese. Tevens remt het de adhesie van bacteriën aan het blaasslijmvlies, hetgeen een predisponerende factor kan zijn voor herinfectie. Fosfomycine-trometamol is effectief tegen zowel Gram-positieve als Gram-negatieve micro-organismen, die gewoonlijk worden geïsoleerd bij urineweginfecties.

Resistentiemechanisme

Het optreden van *in vitro* resistentie ontstaat door mutatie van de chromosomale genen *gIpT* en *uhp*, die respectievelijk het transport van L- α -glycerofosfaat en hexose fosfaat regelen. Het werkingsmechanisme biedt een verklaring voor het ontbreken van kruisresistentie met andere antibiotica en het synergisme met andere klassen van antibiotica zoals β -lactam antibiotica.

Breekpunten

Volgens EUCAST zijn de volgende breekpunten voor aërobe bacteriën gedefinieerd voor fosfomycine:

Enterobacteriaceae: $S \leq 32$ mg/mL, $R > 32$ mg/mL

Escherichia coli $S \leq 32$ mg/mL, $R > 32$ mg/mL

Proteus mirabilis $S \leq 32$ mg/mL, $R > 32$ mg/mL

Het voorkomen van verworven resistentie kan geografisch en in tijd variëren voor bepaalde soorten en plaatselijke informatie over resistentie is wenselijk vooral bij het behandelen van ernstige infecties. Indien noodzakelijk, moet advies van een expert worden gezocht wanneer het plaatselijk voorkomen van resistentie zodanig is dat de bruikbaarheid van het middel in op zijn minst enkele types infecties twijfelachtig is.

Gewoonlijk gevoelige soorten (gesplitst in aerobe en anaerobe bacteriën)

Escherichia coli

Enterobacter cloacae

Staphylococcus saprophyticus

Enterococcus spp

Soorten waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn (gesplitst in aerobe en anaerobe bacteriën)

Proteus mirabilis

Klebsiella spp

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening, wordt fosfomycine-trometamol na absorptie omgezet in het vrije zuur fosfomycine. De maximale plasma concentratie wordt ca. 2 uur na toediening bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 37%.

Inname met voedsel vertraagt ($t_{max} = 4$ uur) en vermindert de absorptie met 15%.

Distributie

Fosfomycine wordt verdeeld over de nieren, de blaaswand, de prostaat en de zaadblaasjes.

Fosfomycine concentraties in de urine, hoger dan de MIC, zijn gedurende 24 tot 48 uur aangetroffen na orale toediening.

Fosfomycine wordt niet aan plasma-eiwitten gebonden en kan de placenta passeren.

Eliminatie

Fosfomycine wordt onveranderd in zowel urine als faeces uitgescheiden. Na orale toediening van Monuril waren de totale lichaamsklaring (Cl) en de gemiddelde renale klaring (Cl_r) van fosfomycine respectievelijk $16,9 \pm 3,5$ l/h en $6,3 \pm 1,7$ l/h. Bij benadering 38% van een dosis van 3 gram Monuril wordt in de urine teruggevonden en 18% wordt in de faeces teruggevonden. Na intraveneuze toediening waren de gemiddelde Cl en de Cl_r van fosfomycine respectievelijk $6,1 \pm 1,0$ l/h en $5,5 \pm 1,2$ l/h. Een gemiddelde urine fosfomycinespiegel van 706 ± 466 µg/ml werd bereikt binnen 2-4 uur na een enkele orale 3 gram Monuril dosis in nuchtere toestand. De gemiddelde urinespiegel van fosfomycine was 10 µg/ml in monsters die 72-84 uur na een enkele dosis Monuril werden verzameld. Na een orale dosis van 3 gram Monuril bij een vetrijke maaltijd werd een gemiddelde urine fosfomycinespiegel van 537 ± 252 µg/ml bereikt binnen 6-8 uur. Alhoewel de urinaire excretiesnelheid onder niet nuchtere omstandigheden verminderde, was de cumulatieve hoeveelheid fosfomycine in de urine gelijk, 1118 ± 201 mg (niet nuchter) vs. 1140 ± 238 mg (nuchter). Voorts bleven urinaire concentraties gelijk aan of meer dan 100 µg/ml gehandhaafd gedurende de zelfde tijdsduur, 26 uur, hetgeen aangeeft dat Monuril ongeacht de maaltijd ingenomen mag worden.

Na orale inname van Monuril bedraagt de gemiddelde halfwaardetijd ($t_{1/2}$) $5,7 \pm 2,8$ uur.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen:

Op basis van beperkte gegevens met betrekking tot 24 uren urineconcentraties, zijn er geen verschillen in de urinaire excretie van fosfomycine waargenomen in ouderen. Er is geen dosisaanpassing nodig bij ouderen.

Geslacht:

Er zijn geen verschillen gerelateerd aan mannelijk of vrouwelijk geslacht in de farmacokinetiek van fosfomycine.

Verminderde nierfunctie

Bij 5 anurische patiënten die hemodialyse ondergingen, was de $t_{1/2}$ van fosfomycine tijdens hemodialyse 40 uur. Bij patiënten met verschillende maten van verminderde nierfunctie (creatinineklaringen variërend van 54 ml/min tot 7 ml/min), was de $t_{1/2}$ van fosfomycine toegenomen van 11 uur tot 50 uur. Het percentage fosfomycine dat in de urine werd teruggevonden verminderde van 34% tot 11 %, hetgeen aangeeft dat een verminderde nierfunctie de excretie van fosfomycine aanzienlijk kan beïnvloeden.

Er is een lineair verband tussen de farmacokinetische parameters en de renale klaring.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet klinische gegevens, gebaseerd op conventionele studies met enkelvoudige en herhaaldelijke toxiciteitsstudies, genotoxiciteitsstudies en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteitsstudies wijzen niet op speciale risico's voor mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mandarijnsmaakstof, sinaasappelsmaakstof, 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

Monuril 2000: kartonnen doosje met 1 sachet à 2 g fosfomycine

Monuril 3000: kartonnen doosje met 1 sachet à 3 g fosfomycine

De sachets 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 sachet moet worden opgelost in een glas water en onmiddellijk worden ingenomen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd, overeenkomstig lokale voorschriften.

- 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**
Zambon Nederland B.V.
Basicweg 14B
3821 BR Amersfoort

- 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**
Monuril 2000 is in het register ingeschreven onder RVG 13067
Monuril 3000 is in het register ingeschreven onder RVG 13066

- 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**
29 maart 1990

- 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**
Laatste volledige herziening: 19 december 2014